

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

Pr **DUPIXENT**<sup>MC</sup>

dupilumab

solution pour injection sous-cutanée

150 mg/mL

Immunomodulateur, inhibiteur des interleukines

Sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V0A3

Date d'approbation :  
30 novembre 2017

Distribué par Sanofi Genzyme,  
une division de sanofi-aventis Canada Inc.  
800-2700 Matheson Blvd East  
Mississauga (Ontario) L4W 4V9

Numéro de contrôle de la présentation : 201285

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>            | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                                      | 3         |
| DESCRIPTION.....   | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....   | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....   | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....  | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 6         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....   | 9         |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....   | 9         |
| SURDOSAGE .....  | 11        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                                      | 12        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....  | 14        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....                                    | 15        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                          | 15        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                               | <b>17</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....   | 17        |
| ESSAIS CLINIQUES .....   | 17        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 22        |
| TOXICOLOGIE .....  | 23        |
| RÉFÉRENCES .....   | 24        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR<br/>LES MÉDICAMENTS .....</b> | <b>25</b> |
| <br>   |           |
| <b>MODE D’EMPLOI.....</b>  | <b>31</b> |
| SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE AVEC PROTECTEUR<br>D’AIGUILLE.....      | 31        |
| SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE.....                                    | 41        |

# Pr **DUPIXENT**<sup>MC</sup>

dupilumab

solution pour injection sous-cutanée

150 mg/mL

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b>  | <b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>   |
|------------------------------|--|--|
| Injection sous-cutanée       | Solution dans une seringue préremplie avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou seringue préremplie (SPR)<br>150 mg/mL | Chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, sucrose, acide acétique pour équilibrer le pH, eau pour préparation injectable.<br>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <i>Formes posologiques, composition et conditionnement</i> . |

### **DESCRIPTION**

DUPIXENT est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13) en se liant spécifiquement à la sous-unité IL-4R $\alpha$  commune aux complexes-récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. DUPIXENT inhibe la signalisation par l'IL-4 par l'intermédiaire du récepteur de type I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

DUPIXENT<sup>MC</sup> (dupilumab) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Des 1472 patients atteints de dermatite atopique exposés à DUPIXENT dans le cadre d'une étude de phase II d'établissement de la dose ou des études de phase III contrôlées par placebo, 67 étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de

patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des patients plus jeunes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

DUPIXENT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

#### ***Capacité à conduire un véhicule ou à effectuer d'autres tâches dangereuses***

DUPIXENT n'exerce aucun effet ou exerce un effet minime sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

### **Immunitaire**

#### ***Hypersensibilité***

Si une réaction d'hypersensibilité générale survient, notamment une urticaire généralisée et une maladie sérique réactionnelle ou une réaction de type maladie sérique (signalées chez moins de 1 % des patients ayant reçu DUPIXENT dans le cadre d'essais cliniques), il faut interrompre immédiatement l'administration de DUPIXENT et instaurer un traitement approprié. Un cas de réaction de type maladie sérique et un cas de maladie sérique réactionnelle, tous deux considérés comme étant graves, ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques à la suite de l'administration de DUPIXENT (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

#### ***Infection parasitaire causée par des helminthes***

Les patients atteints d'une infection parasitaire causée par des helminthes connue ont été exclus des études cliniques. On ne sait pas si DUPIXENT influence la réponse immunitaire contre les infections parasitaires causées par des helminthes. Il faut traiter les patients atteints d'une infection parasitaire préexistante causée par des helminthes avant de commencer le traitement par DUPIXENT. Si les patients contractent une infection pendant qu'ils reçoivent un traitement par DUPIXENT et qu'ils ne réagissent pas favorablement au traitement anthelminthique, il faut interrompre le traitement par DUPIXENT jusqu'à la résolution de l'infection.

### ***Conjonctivite et kératite***

Des cas de conjonctivite et de kératite sont survenus plus fréquemment chez les sujets ayant reçu DUPIXENT. La conjonctivite a été le trouble oculaire le plus fréquemment signalé. La plupart des sujets ayant présenté une conjonctivite se sont rétablis ou étaient en voie de l'être pendant la période de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de kératite ont été rapportés chez < 1 % des sujets du groupe sous DUPIXENT (1 sur 100 années-patients) au cours des essais de 16 semaines évaluant la monothérapie. Au cours de l'essai de 52 semaines sur l'association DUPIXENT + corticostéroïdes topiques (CST), 4 % des sujets du groupe sous DUPIXENT + CST ont rapporté une kératite (12 sur 100 années-patients). La plupart des sujets ayant présenté une kératite se sont rétablis ou étaient en voie de l'être pendant la période de traitement. Avisez les patients de rapporter l'apparition ou l'aggravation de symptômes oculaires à leur professionnel de la santé.

### ***Affections atopiques concomitantes***

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies en cas d'une autre affection allergique ou atopique que la dermatite atopique. Il faut aviser les patients qui sont atteints d'affections atopiques concomitantes (comme l'asthme) de ne pas ajuster le traitement sans consulter le médecin. Dans le cas de l'arrêt du traitement par DUPIXENT, il faut prendre en compte les effets potentiels sur d'autres affections atopiques.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes :***

Aucune étude sur DUPIXENT n'a été menée chez les femmes enceintes et il n'existe qu'une quantité limitée de données pertinentes provenant d'essais cliniques. On sait que les anticorps humains de type IgG traversent la barrière placentaire; par conséquent, DUPIXENT pourrait être transmis de la mère au fœtus en développement. Une étude approfondie de développement prénatal et postnatal menée auprès de macaques de Buffon gravides ayant été exposées à un anticorps substitut contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  de l'organogenèse jusqu'à la mise bas n'a révélé aucun effet sur le développement des rejets (voir PARTIE II - Toxicologie).

#### ***Femmes qui allaitent :***

On ne dispose d'aucun renseignement concernant la présence de DUPIXENT dans le lait humain, ou les effets de cette présence sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Il faut peser, d'une part, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement par DUPIXENT pour la mère et, d'autre part, tout éventuel effet indésirable que DUPIXENT ou l'état sous-jacent de la mère pourrait occasionner chez le nourrisson.

#### ***Pédiatrie (< 18 ans) :***

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants.

#### ***Gériatrie (> 65 ans) :***

Des 1472 patients atteints de dermatite atopique exposés à DUPIXENT dans le cadre d'une étude de phase II d'établissement de la dose ou des études de phase III contrôlées par placebo, 67 étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de

patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des patients plus jeunes.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Dans le regroupement de l'ensemble des patients, 2526 patients atteints de dermatite atopique ont été traités par DUPIXENT dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés. De ce nombre, 739 patients ont été exposés au médicament pendant au moins 1 an.

L'innocuité de DUPIXENT en monothérapie a été évaluée sur 16 semaines à partir de données tirées de trois études multicentriques à double insu avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo (études SOLO 1 et SOLO 2, ainsi qu'une étude de phase II d'établissement de la dose) menées auprès de 1564 patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère. La population de l'étude avait les caractéristiques suivantes : âge moyen de 38,2 ans, 41,1 % de femmes, 67,9 % de blancs, 21,9 % d'Asiatiques, 7,1 % de noirs et affections atopiques concomitantes signalées sous forme d'asthme (39,6 %), de rhinite allergique (49,0 %), d'allergies alimentaires (37,3 %) et de conjonctivite allergique (23,1 %).

L'innocuité de DUPIXENT en concomitance avec des corticostéroïdes topiques (CST) a été évaluée sur la base de données d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude CHRONOS). Au total, 740 patients ont été traités pendant un maximum de 52 semaines. La population de l'étude avait les caractéristiques suivantes : âge moyen de 37,1 ans, 39,7 % de femmes, 66,2 % de blancs, 27,2 % d'Asiatiques, 4,6 % de noirs et affections atopiques concomitantes signalées sous forme d'asthme (39,3 %), de rhinite allergique (42,8 %), d'allergies alimentaires (33,4 %) et de conjonctivite allergique (23,2 %).

Dans les études portant sur la monothérapie, la proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables était de 1,9 % sous placebo et de 1,9 % sous DUPIXENT à 300 mg toutes les deux semaines (t2s).

Dans l'étude portant sur l'administration concomitante de CST, la proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables était de 7,6 % sous placebo+CST et de 1,8 % sous DUPIXENT à 300 mg t2s + CST.

Le Tableau 1 résume les effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par DUPIXENT pendant les 16 premières semaines de traitement dans les essais contrôlés par

placebo.

**Tableau 1 - Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients atteints de dermatite atopique traités par DUPIXENT jusqu'à la semaine 16 dans les essais contrôlés par placebo**

| Effet indésirable                | DUPIXENT en monothérapie <sup>a</sup> |  | DUPIXENT + CST <sup>b</sup>          |   |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|
|                                  | Placebo n = 517<br>n (%)              | DUPIXENT<br>300 mg t2s<br>n = 529<br>n (%) | Placebo<br>+ CST<br>n = 315<br>n (%) | DUPIXENT<br>300 mg t2s +<br>CST<br>n = 110<br>n (%) |
| Réaction au point<br>d'injection | 28 (5,4 %)                            | 51 (9,6 %)                                 | 18 (5,7 %)                           | 11 (10,0 %)   |
| Conjonctivite <sup>c</sup>       | 12 (2,3 %)                            | 51 (9,6 %)                                 | 15 (4,8 %)                           | 10 (9,1 %)  |
| Blépharite                       | 1 (0,2 %)                             | 2 (0,4 %)                                  | 2 (0,6 %)                            | 5 (4,5 %)   |
| Herpès buccal                    | 8 (1,5 %)                             | 20 (3,8 %)                                 | 5 (1,6 %)                            | 3 (2,7 %)   |
| Prurit oculaire                  | 1 (0,2 %)                             | 3 (0,6 %)                                  | 2 (0,6 %)                            | 2 (1,8 %)   |
| Sécheresse oculaire              | 0                                     | 1 (0,2 %)                                  | 1 (0,3 %)                            | 2 (1,8 %)   |
| Herpès simplex <sup>c</sup>      | 4 (0,8 %)                             | 9 (1,7 %)                                  | 1 (0,3 %)                            | 1 (0,9 %)   |
| Kératite <sup>c</sup>            | 0                                     | 1 (0,2 %)                                  | 0                                    | 4 (3,6 %)   |
| Éosinophilie                     | 2 (0,4 %)                             | 9 (1,7 %)                                  | 0                                    | 1 (0,9 %)   |

<sup>a</sup> Données d'innocuité tirées d'une étude de phase II d'établissement de la dose ainsi que des études SOLO 1 et SOLO 2.

<sup>b</sup> Données d'innocuité tirées de l'étude CHRONOS. Les patients prenaient un traitement de fond par des CST.

<sup>c</sup> Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire.

<sup>d</sup> Dans les essais cliniques, les cas d'herpès simplex étaient de type mucocutané, généralement de gravité légère à modérée, et ne comprenaient pas d'eczéma herpétiforme. Les cas d'eczéma herpétiforme ont été rapportés séparément et ils étaient moins fréquents chez les patients traités par DUPIXENT qu'avec le placebo.

<sup>e</sup> Le groupe Kératite comprend : kératite, kératite ulcéreuse, kératite allergique, kératoconjonctivite atopique et herpès simplex ophtalmique.

t2s : toutes les deux semaines; CST : corticostéroïdes topiques

Le profil d'innocuité de l'association DUPIXENT + CST jusqu'à la semaine 52 correspondait au profil d'innocuité observé à la semaine 16.

### ***Hypersensibilité***

Dans le regroupement de l'ensemble des patients exposés, on a rapporté un cas de maladie sérique réactionnelle et un cas de réaction de type maladie sérique à la suite de l'administration de DUPIXENT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

### ***Ensemble des infections***

Aucune augmentation de la fréquence de l'ensemble des infections ni des infections graves n'a été observée avec DUPIXENT par rapport au placebo dans le cadre des études cliniques. Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur la monothérapie, des infections graves ont été signalées chez 1,0 % des patients sous placebo par rapport à 0,5 % avec DUPIXENT. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été signalées chez 0,6 % des patients sous placebo par rapport à 0,2 % avec DUPIXENT.

### ***Eczéma herpétiforme et zona***

Le taux d'eczéma herpétiforme était semblable dans les groupes recevant le placebo et DUPIXENT dans les études de 16 semaines sur la monothérapie. Toutefois, dans l'étude de longue durée contrôlée par placebo de 52 semaines, l'essai CHRONOS, la fréquence des cas d'eczéma herpétiforme dans le groupe traité par DUPIXENT en association (0,2 %) était significativement plus faible ( $p = 0,047$ ) que celle observée dans le groupe recevant le placebo (1,9 %).

Des cas de zona ont été signalés chez < 0,1 % des patients du groupe traité par DUPIXENT (< 1 %) et par < 1 % des patients du groupe sous placebo (1 par 100 années-sujets) dans les essais de 16 semaines sur la monothérapie. Dans l'essai de 52 semaines sur DUPIXENT et un CST, des cas de zona ont été signalés chez 1 % des patients traités par DUPIXENT et un CST (1 par 100 années-sujets) et chez 2 % des sujets recevant le placebo et un CST (2 par 100 années-sujets).

### ***Conjonctivite***

Au cours de la période de 52 semaines de l'essai sur le traitement concomitant (étude CHRONOS), des cas de conjonctivite ont été signalés chez 16 % des patients du groupe traité par DUPIXENT à 300 mg toutes les deux semaines plus un CST (20 par 100 années-sujets) et 9 % des patients du groupe recevant le placebo plus un CST (10 par 100 années-sujets).

### ***Immunogénicité***

Comme pour toute protéine thérapeutique, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration du dupilumab. Dans l'étude de 52 semaines, environ 3 % des patients sous placebo et 2 % des patients sous DUPIXENT ont réagi par la production d'anticorps antimédicament sur plus de 12 semaines. De ces patients, 0,7 % présentaient aussi des réactions avec anticorps neutralisants sous placebo par rapport à 0,2 % avec DUPIXENT, mais ce type de réaction n'était généralement pas associé avec une perte d'efficacité.

La production réactive d'anticorps antimédicament n'était généralement pas associée avec des conséquences sur le plan de l'exposition à DUPIXENT, ni en matière d'innocuité ou d'efficacité. Les titres d'anticorps antimédicament étaient élevés et associés à une diminution de l'exposition et de l'efficacité dans moins de 0,1 % de l'ensemble des patients regroupés. De plus, des titres élevés d'anticorps antimédicament ont été associés à un cas de maladie sérique et à un cas de réaction de type maladie sérique, soit à une fréquence < 0,1 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

La fréquence de production réactive et persistante d'anticorps antimédicament et d'activité neutralisante lors du dosage dépend largement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence des résultats positifs pour un dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs comme la méthodologie de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment des prélèvements, les médicaments pris de façon concomitante et une maladie sous-jacente chez un patient donné. Pour ces raisons, une comparaison entre la fréquence de la production d'anticorps contre DUPIXENT et celle de la production d'anticorps contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

### ***Résultats anormaux aux épreuves hématologiques et de biochimie clinique***

Dans les études cliniques, des augmentations transitoires du nombre d'éosinophiles dans le sang



ont été observées après avoir commencé un traitement par DUPIXENT chez une minorité de patients. L'éosinophilie a été signalée chez < 2 % des patients traités par DUPIXENT (voir le Tableau 1). Aucune autre anomalie cliniquement significative n'a été notée dans les résultats des épreuves de laboratoire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'incidence du dupilumab sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP) n'a pas été étudiée. Les études in vitro publiées laissent entendre que l'IL-4 et l'IL-13 pourraient contribuer à la modulation des enzymes de type CYP450; cependant, la signification clinique de ces données n'est pas clairement établie.

### **Interactions entre le médicament et les vaccins**

#### ***Vaccins vivants***

DUPIXENT n'a pas été étudié en association avec des vaccins vivants. Il ne faut pas administrer de vaccin vivant pendant un traitement par DUPIXENT.

#### ***Vaccins non vivants***

Les réactions immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans une étude menée auprès de patients atteints de dermatite atopique qui ont reçu du dupilumab à 300 mg une fois par semaine pendant 16 semaines. Après la semaine 12 d'administration de dupilumab, les patients ont été vaccinés par un vaccin DTCa (dépendant des lymphocytes T, Adacel<sup>®</sup>) et un vaccin antiméningococcique polysaccharidique (indépendant des lymphocytes T, Menomune<sup>®</sup>), et les réactions immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réactions antigéniques contre le vaccin contre le tétanos et le vaccin antiméningococcique polysaccharidique étaient similaires chez les patients sous dupilumab et avec le placebo. Dans cette étude, aucune interaction indésirable n'a été notée entre l'un ou l'autre vaccin non vivant et le dupilumab.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

DUPIXENT est administré par injection sous-cutanée.

La posologie de DUPIXENT recommandée chez les patients adultes est constituée d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. Des inhibiteurs topiques de la calcineurine peuvent être utilisés, mais ils devraient être réservés uniquement aux zones problématiques, comme le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales.

## **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, il faut dire au patient d'administrer l'injection dans les 7 jours suivant le moment où la dose aurait dû être administrée, puis de revenir au calendrier prévu. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, le patient doit attendre jusqu'à la prochaine dose prévue.

## **Administration**

Pour la dose initiale de 600 mg, il faut administrer deux injections de DUPIXENT à 300 mg consécutivement en des points d'injection différents.

DUPIXENT est destiné à une administration effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé. Un patient peut s'auto-injecter DUPIXENT ou l'aidant du patient peut administrer DUPIXENT. Former adéquatement les patients ou les aidants sur la préparation et l'administration de DUPIXENT avant son utilisation conformément au mode d'emploi.

DUPIXENT est auto-administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, sauf à l'intérieur d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour de l'ombilic, à l'aide d'une seringue préremplie jetable. Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.

Il est recommandé d'alterner entre les points d'injection.

Ne pas injecter DUPIXENT là où la peau est sensible, endommagée ou en présence d'une ecchymose ou d'une cicatrice.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **Populations particulières**

### ***Pédiatrie (< 18 ans) :***

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### ***Gériatrie (> 65 ans) :***

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### ***Insuffisance hépatique***

Aucune donnée portant sur les patients présentant une insuffisance hépatique n'est disponible (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### ***Insuffisance rénale***

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance

rénale légère à modérée. Aucune donnée portant sur les patients présentant une insuffisance rénale grave n'est disponible (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

***Poids corporel***

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

**SURDOSAGE**

Dans les études cliniques, aucun problème d'innocuité n'a été décelé avec des doses intraveineuses individuelles de jusqu'à 12 mg/kg.

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage de DUPIXENT. En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables chez le patient et commencer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

|   |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

DUPIXENT est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13) en se liant spécifiquement à la sous-unité IL-4R $\alpha$  commune aux complexes-récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. DUPIXENT inhibe la signalisation par l'IL-4 par l'intermédiaire du récepteur de type I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines de type 2 clés (y compris Th2) jouant un rôle dans l'atopie.

### Pharmacodynamie

Dans les essais cliniques, le traitement par DUPIXENT était associé à des diminutions par rapport aux valeurs initiales des concentrations de biomarqueurs associés aux réactions immunitaires de type 2, comme la chimiokine TARC/CCL17 (pour *thymus and activation-regulated chemokine*), les IgE totales dans le sérum et les IgE spécifiques aux allergènes dans le sérum. Une réduction des taux de déshydrogénase lactique (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et la gravité de la DA, a été observée avec le traitement par DUPIXENT.

DUPIXENT permettait d'inhiber la chimiokine TARC par rapport au placebo dès la semaine 2, avec une tendance vers un déclin en continu jusqu'à une inhibition maximale et soutenue à la semaine 12. À la semaine 52, la majorité des patients traités par DUPIXENT dans le cadre de l'étude CHRONOS (87,0 et 84,9 % des patients sous DUPIXENT à 300 mg t2s et t1s, respectivement) avaient obtenu des taux de chimiokine TARC normaux comparativement à 20,0 % des patients sous placebo.

Les taux d'IgE totaux avaient diminué de -74,8 et de -73,9 % à la semaine 52 (variation médiane par rapport au départ) avec DUPIXENT à 300 mg t2s et t1s, respectivement, comparativement à une diminution de 0 % dans le groupe recevant le placebo. Des tendances similaires ont été observées avec les IgE spécifiques aux allergènes. Après 52 semaines de traitement, les taux d'IgE totaux se sont normalisés chez 11,7 et 15,9 % des patients recevant DUPIXENT à 300 mg t2s et t1s, respectivement, comparativement à 4,4 % des patients sous placebo. Des tendances similaires ont été observées avec les IgE spécifiques aux allergènes, y compris l'entérotoxine A spécifique à *S. aureus*, les graminées et des allergènes produits par les arbres.

### Pharmacocinétique

#### *Absorption*

Après l'administration par voie sous-cutanée (s-c) de 75 à 600 mg de dupilumab, le temps écoulé médian avant d'obtenir une concentration sérique maximale ( $t_{\max}$ ) était de 3 à 7 jours. À la suite d'une injection sous-cutanée, la biodisponibilité absolue du dupilumab est estimée à 64 %, comme établi dans une analyse pharmacocinétique sur une population.

L'administration d'une dose d'attaque de 600 mg au jour 1 permet d'atteindre rapidement des concentrations cliniquement efficaces en moins de 2 semaines.

Pour chaque administration toutes les 2 semaines (t2s) à 300 mg, en commençant par une dose d'attaque de 600 mg, l'analyse de pharmacocinétique sur une population a permis d'établir que l'état d'équilibre des concentrations est atteint après 10 semaines chez le patient moyen. Les concentrations minimales à l'équilibre étaient de 74 mg/L.

Pour l'administration de 300 mg une fois par semaine (t1s), en commençant par une dose d'attaque de 600 mg, l'analyse de pharmacocinétique sur une population a permis d'établir que l'état d'équilibre des concentrations est atteint après 13 semaines chez le patient moyen. Les concentrations minimales à l'équilibre étaient de 189 mg/L.

#### *Linéarité des doses*

Étant donné la clairance non linéaire du dupilumab, l'exposition à ce médicament, mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations, augmente avec la dose de façon plus rapide que selon un mode proportionnel à la suite de l'administration de doses s-c uniques de 75 à 600 mg.

#### ***Distribution :***

À l'aide de l'analyse pharmacocinétique sur une population, le volume de distribution du dupilumab a été estimé à environ 4,6 L, ce qui montre que le dupilumab se distribue principalement dans le compartiment intravasculaire.

#### ***Métabolisme :***

Aucune étude n'a porté sur son métabolisme en particulier, car le dupilumab est une protéine. On s'attend à ce que le dupilumab se dégrade en petits peptides ou en acides aminés individuels.

#### ***Excrétion :***

L'élimination du dupilumab est assurée par des voies parallèles linéaires et non linéaires. À des concentrations plus élevées, l'élimination du dupilumab se produit avant tout par la voie protéolytique linéaire non saturable, tandis qu'à de plus faibles concentrations, c'est l'élimination non linéaire, saturable et médiée par une cible d'IL-4R $\alpha$  qui prédomine.

Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le temps médian écoulé avant que les concentrations de dupilumab diminuent sous la limite inférieure de détection, établie par l'analyse pharmacocinétique sur une population, était de 10 semaines avec la posologie à 300 mg t2s et de 13 semaines avec la posologie à 300 mg t1s.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### ***Pédiatrie :***

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les enfants.

#### ***Gériatrie :***

Des 1472 patients atteints de dermatite atopique exposés à DUPIXENT dans le cadre d'une étude de phase II d'établissement de la dose ou des études phase III contrôlées par placebo, 67 étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de patients âgés de

65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des patients plus jeunes.

Chez les sujets de 65 ans et plus, les concentrations minimales moyennes de dupilumab à l'équilibre étaient de 69,4 mg/L et de 166 mg/L, respectivement, pour une dose de 300 mg administrée toutes les 2 semaines ou toutes les semaines. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans cette population.

Il n'a pas été observé que l'âge est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale à DUPIXENT déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population.

***Sexe :***

Il n'a pas été observé que le sexe est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale à DUPIXENT déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population.

***Race :***

Il n'a pas été observé que la race est associée à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale à DUPIXENT déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population.

***Insuffisance hépatique :***

Comme le dupilumab est un anticorps monoclonal, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par le foie de manière appréciable. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.

***Insuffisance rénale :***

Comme le dupilumab est un anticorps monoclonal, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par les reins de manière appréciable. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse pharmacocinétique sur une population n'a pas permis d'établir si l'insuffisance rénale légère à modérée a une influence cliniquement significative sur l'exposition générale au DUPIXENT. Il n'y a pas de données sur les patients présentant une insuffisance rénale grave.

***Poids corporel :***

Aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est recommandé.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer le produit au réfrigérateur de 2 à 8 °C dans l'emballage original pour le tenir à l'écart de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à la chaleur.

Ne pas agiter.

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage et le contenant.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le patient peut s'auto-injecter DUPIXENT, ou un aidant peut administrer DUPIXENT, après avoir reçu des directives de la part d'un professionnel de la santé sur la façon dont une injection sous-cutanée doit se faire.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être visuellement inspectés pour déceler toute particule ou décoloration. Si la solution est décolorée ou contient des particules, elle ne devrait pas être utilisée.

Il faut laisser la seringue préremplie avec protecteur d'aiguille ou la seringue préremplie atteindre la température ambiante en attendant 45 minutes avant d'injecter DUPIXENT.

Si nécessaire, il est possible de conserver les seringues préremplies à la température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Ne pas entreposer à une température supérieure à 25 °C. Après l'avoir retiré du réfrigérateur, DUPIXENT doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

La seringue préremplie ne doit pas être exposée à la chaleur ni à la lumière directe du soleil.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DUPIXENT est offert sous forme de solution stérile transparente ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle sans agent de conservation ne contenant aucune particule visible.

DUPIXENT est offert en seringues préremplies jetables avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou en seringues préremplies jetables (SPR), conçues pour libérer 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL) par injection sous-cutanée.

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, sucrose et eau pour préparation injectable dont le pH est équilibré à une valeur de 5,9 à l'aide d'acide acétique.

### Seringue préremplie avec protecteur d'aiguille

- DUPIXENT est offert en seringues préremplies à dose unique de 2,25 mL faites de verre siliconé de type 1 transparent avec une aiguille de ½ pouce et de calibre 27

- étalonnée en acier inoxydable et un protecteur d'aiguille passif.
- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

#### Seringue préremplie

- DUPIXENT est offert en seringues préremplies à dose unique de 2,25 mL faites de verre siliconé de type 1 transparent avec une aiguille de ½ pouce et de calibre 27 étalonnée en acier inoxydable.
- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

DUPIXENT est offert en paquets contenant 1 ou 2 seringues préremplies avec protecteur d'aiguille ou seringues préremplies.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

DUPIXENT est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG4 produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

Le dupilumab est un hétérotétramère covalent constitué de deux chaînes lourdes liées par des ponts disulfures, chacune étant liée par un pont disulfure à une chaîne légère kappa humaine. Un site unique de N-glycosylation se trouve dans chaque chaîne lourde au sein du domaine CH2 de la région constante Fc de la molécule. La chaîne lourde de DUPIXENT comprend une région constante isotype de l'immunoglobuline (Ig) G4P. L'IgG4P est une région constante de l'IgG4 avec une substitution d'acide aminé unique dans la région charnière, qui recrée la séquence de la charnière de l'IgG1 pour stabiliser la formation d'un dimère IgG4. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères s'associent pour former le site de liaison de l'IL-4R $\alpha$  au sein de l'anticorps.

La masse moléculaire du dupilumab est d'environ 147 kDa.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques et plan des essais

Au total, 2119 sujets âgés de 18 ans et plus atteints d'une dermatite atopique modérée à sévère qui n'était pas adéquatement maîtrisée par une médication topique ont été inscrits à trois essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS). La gravité de la maladie était définie par un score à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA, *Investigator's Global Assessment*)  $\geq 3$  dans l'évaluation globale de la gravité des lésions de dermatite atopique sur une échelle allant de 0 à 4, un score EASI (*Eczema Area Severity Index*/Indice d'étendue et de gravité de l'eczéma)  $\geq 16$  sur une échelle allant de 0 à 72 et une surface corporelle atteinte d'au moins 10 %. Dans ces essais, 59 % des sujets inscrits étaient de sexe masculin et 67 %, de race blanche; au départ, 52 % des sujets avaient un score IGA de 3 (dermatite atopique modérée) et 48 %, un score IGA de 4 (dermatite atopique sévère). En outre, au départ, le score EASI moyen était de 33, et le score hebdomadaire moyen maximal à l'échelle NRS (*Numeric Rating Scale*) du prurit était de 7 sur une échelle allant de 0 à 10.

Au cours des trois essais, les sujets du groupe DUPIXENT ont reçu des injections sous-cutanées de 600 mg de DUPIXENT la semaine 0 puis de 300 mg toutes les deux semaines. Dans les essais de la monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), les sujets ont reçu DUPIXENT ou un placebo pendant 16 semaines.

Dans l'essai sur le traitement concomitant (CHRONOS), les sujets ont reçu DUPIXENT ou un placebo ainsi que des corticostéroïdes topiques en concomitance et des inhibiteurs topiques de la calcineurine au besoin pour les zones problématiques seulement, comme le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales, pendant 52 semaines.

Dans les trois essais, le critère d'évaluation principal, soit la variation entre le début et la semaine 16 dans la proportion de sujets affichant un score IGA de 0 (« aucun symptôme ») ou de 1 (« presque aucun symptôme ») et une amélioration d'au moins 2 points, a été évalué. Les autres critères comprenaient la proportion de sujets affichant un score EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport au départ) et une réduction des démangeaisons, définie comme une amélioration d'au moins 4 points du score NRS du prurit entre le début et la semaine 16.

**Tableau 2 - Résumé des données démographiques d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère**

| N° de l'étude       | Plan de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée   | Sujets à l'étude (n = nombre)  | Âge moyen (tranche d'âge) | Sexe                     |
|---------------------|---|---|--|---------------------------|--------------------------|
| <b>Étude SOLO 1</b> | À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèle et contrôlée par placebo menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère  | Par voie sous-cutanée : dupilumab vs placebo<br>- Dupilumab : Dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg t2s ou 300 mg t1s<br>- Placebo<br>16 semaines | Dupilumab :<br>- 300 mg t2s : n = 224<br>- 300 mg t1s : n = 223<br>Placebo : n = 224 | 39,5 (18 à 85)            | H : 58,1 %<br>F : 41,9 % |
| <b>Étude SOLO 2</b> | À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère | Par voie sous-cutanée : dupilumab vs placebo<br>- Dupilumab : Dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg t2s ou 300 mg t1s<br>- Placebo<br>16 semaines | Dupilumab :<br>- 300 mg t2s : n = 233<br>- 300 mg t1s : n = 239<br>Placebo : n = 236 | 37,1 (18 à 88)            | H : 57,6 %<br>F : 42,4 % |

| N° de l'étude        | Plan de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée   | Sujets à l'étude (n = nombre)  | Âge moyen (tranche d'âge) | Sexe                     |
|----------------------|---|---|--|---------------------------|--------------------------|
| <b>Étude CHRONOS</b> | À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère | Dupilumab + corticostéroïdes topiques (CST) vs placebo + CST*<br>Par voie sous-cutanée :<br>- Dupilumab : Dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg t2s ou 300 mg t1s<br>- Placebo<br>52 semaines | Dupilumab :<br>- 300 mg t2s : n = 106<br>- 300 mg t1s : n = 319<br>Placebo : n = 315 | 37,1 (18 à 81)            | H : 60,3 %<br>F : 39,7 % |

\* Les patients ont reçu DUPIXENT ou un placebo avec l'administration concomitante de CST à partir du début de l'étude selon un schéma posologique normalisé. Les patients étaient aussi autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine locaux (ICL).

t2s : toutes les deux semaines; t1s : une fois par semaine

## Résultats des études

### Réponse clinique à la semaine 16 (essais SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS)

Entre le début et la semaine 16 des études SOLO 1, SOLO 2 et CHONOS, une proportion cliniquement et significativement plus élevée de patients répartis aléatoirement dans le groupe DUPIXENT ont obtenu un score de 0 ou de 1 selon l'IGA, un score EASI-75 ou une amélioration de  $\geq 4$  points du NRS du prurit qu'avec le placebo (voir le Tableau 3).

**Tableau 3 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité de DUPIXENT en monothérapie et en concomitance avec des CST<sup>f</sup> la semaine 16 (EAI)**

|   | SOLO 1 (EAI) <sup>a</sup> |                     | SOLO 2 (EAI) <sup>a</sup> |                     | CHRONOS (EAI) <sup>f</sup> |                           |
|---|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
|   | Placebo                   | DUPIXENT 300 mg t2s | Placebo                   | DUPIXENT 300 mg t2s | Placebo + CST              | DUPIXENT 300 mg t2s + CST |
| <b>Patients répartis de façon aléatoire</b>                                       | 224                       | 224                 | 236                       | 233                 | 315                        | 106                       |
| Score de 0 ou de 1 à l'IGA <sup>b</sup> , % répondeurs au traitement <sup>c</sup> | 10,3 %                    | 37,9 % <sup>e</sup> | 8,5 %                     | 36,1 % <sup>e</sup> | 12,4 %                     | 38,7 %                    |
| Score EASI-75, % répondeurs au traitement <sup>c</sup>                            | 14,7 %                    | 51,3 % <sup>e</sup> | 11,9 %                    | 44,2 % <sup>e</sup> | 23,2 %                     | 68,9 % <sup>e</sup>       |
| Score EASI-90, % répondeurs au traitement <sup>c</sup>                            | 7,6 %                     | 35,7 % <sup>e</sup> | 7,2 % <sup>e</sup>        | 30,0 %              | 11,1 % <sup>e</sup>        | 39,6 % <sup>e</sup>       |

|   | SOLO 1 (EAI) <sup>a</sup> |                     | SOLO 2 (EAI) <sup>a</sup> |                     | CHRONOS (EAI) <sup>f</sup> |                           |
|---|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
|   | Placebo                   | DUPIXENT 300 mg t2s | Placebo                   | DUPIXENT 300 mg t2s | Placebo + CST              | DUPIXENT 300 mg t2s + CST |
| <b>Nombre de patients présentant un score NRS du prurit <math>\geq 4</math> au départ</b>         | 212                       | 213                 | 221                       | 225                 | 299                        | 102                       |
| Score NRS du prurit (amélioration de $\geq 4$ points), % répondeurs au traitement <sup>c, d</sup> | 12,3 %                    | 40,8 % <sup>e</sup> | 9,5 %                     | 36,0 % <sup>e</sup> | 19,7 %                     | 58,8 % <sup>e</sup>       |

IGA = Investigator's Global Assessment; EASI = Eczema Area and Severity Index; NRS = Numerical Rating Scale; t2s = toutes les deux semaines; CST = corticostéroïde topique.

<sup>a</sup> L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les patients répartis au hasard.

<sup>b</sup> Le patient répondeur au traitement était défini comme un patient ayant un score de 0 ou de 1 à l'IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») accompagné d'une diminution d'au moins 2 points sur une échelle d'IGA allant de 0 à 4.

<sup>c</sup> Les patients qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes étaient considérés comme des non-répondeurs au traitement.

<sup>d</sup> Une proportion significativement plus élevée de patients traités par DUPIXENT que de patients recevant le placebo ont obtenu une amélioration de  $\geq 4$  points du score NRS du prurit à la semaine 2 ( $p < 0,01$ ).

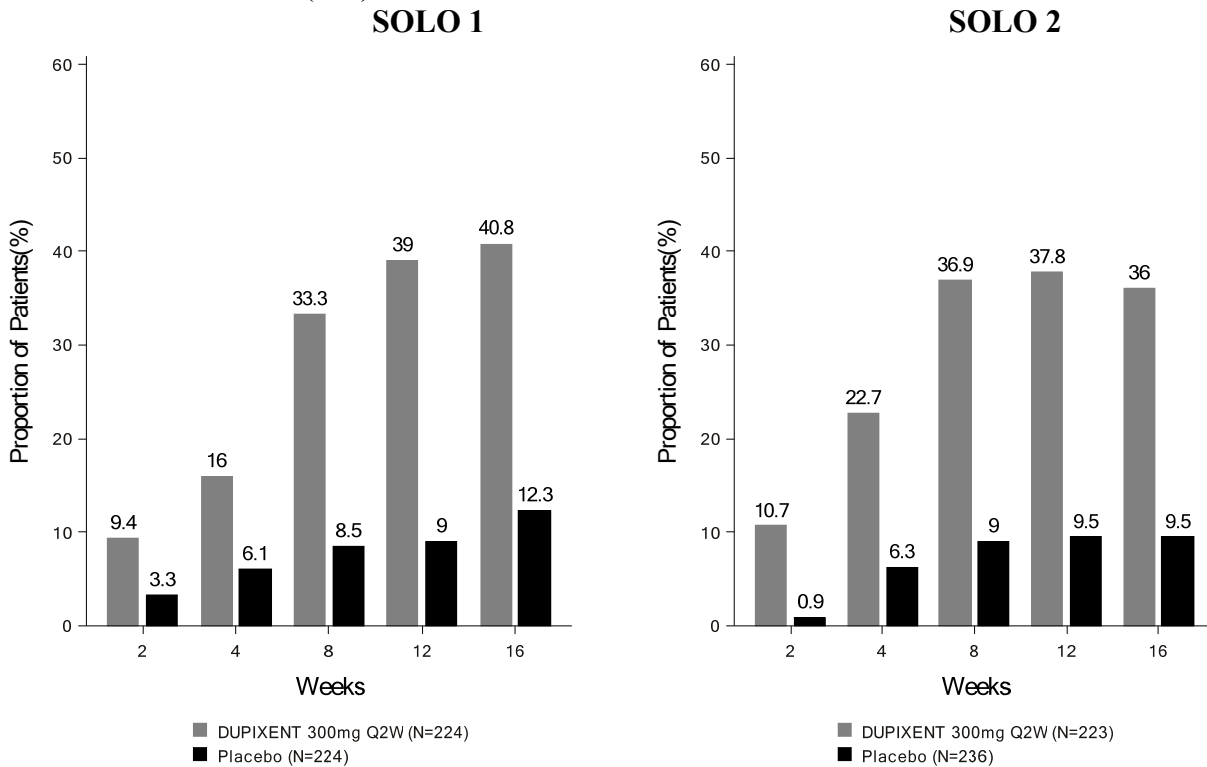
<sup>e</sup> Valeur de  $p < 0,0001$

<sup>f</sup> Tous les patients recevaient un traitement de fond par des CST et pouvaient utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Les critères principal et secondaires clés (catégoriques) ont été analysés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel. Pour limiter le taux d'erreur de type 1 total à 0,05, chaque schéma posologique a été testé à une valeur de  $\alpha = 0,025$ , et une démarche d'évaluation hiérarchique a été utilisée pour les multiples critères d'évaluation de chaque schéma posologique. Dans les analyses, les patients qui ont reçu un médicament de secours ont été considérés comme des non-répondeurs au traitement.

Une proportion significativement plus élevée de patients affectés au hasard à DUPIXENT ont obtenu une amélioration rapide du score NRS du prurit comparativement aux patients recevant le placebo (définie par une amélioration  $\geq 4$  points dès la semaine 2;  $p < 0,01$ ), et la proportion de patients qui ont répondu au traitement selon l'échelle NRS du prurit a continué d'augmenter au cours de la période de traitement (voir la Figure 1).

**Figure 1 - Proportion de patients ayant une amélioration de  $\geq 4$  points à l'échelle NRS du prurit dans les essais SOLO 1<sup>a</sup> et SOLO 2<sup>a</sup> (EAI)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs au traitement.

<sup>b</sup> L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les patients répartis au hasard.

Les effets des traitements dans des sous-groupes (poids, âge, race et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) des études SOLO 1 et SOLO 2 étaient en général comparables aux résultats obtenus dans l'ensemble de la population à l'étude.

Dans les études SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS, un troisième groupe de patients répartis au hasard pour recevoir DUPIXENT à raison de 300 mg une fois par semaine n'a retiré aucun bienfait additionnel par rapport au groupe recevant DUPIXENT à 300 mg toutes les deux semaines.

### **Étude de 52 semaines comprenant l'administration concomitante de CST (étude CHRONOS)**

L'essai CHRONOS est en cours. Dans cet essai, parmi les 421 sujets, 353 avaient participé à l'étude pendant 52 semaines au moment de l'analyse des données. Parmi ces 353 sujets, le groupe de ceux qui avaient répondu au traitement à la semaine 52 est constitué de sujets chez qui l'efficacité s'était maintenue depuis la semaine 16 (p. ex., 53 % des patients ayant répondu à DUPIXENT et qui avaient un score IGA de 0 ou de 1 à la semaine 16 répondaient toujours au traitement à la semaine 52) et de sujets qui n'avaient pas encore répondu au traitement à la semaine 16, mais qui y ont répondu par la suite. Les résultats des analyses complémentaires des 353 sujets de l'essai CHRONOS sont présentés au Tableau 4.

**Tableau 4 – Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement dans l’essai clinique CHRONOS selon le groupe et la réponse au traitement les semaines 16 et 52**

|   | <b>DUPIXENT<br/>300 mg t2s + CST</b> | <b>Placebo + CST</b> |
|---|--------------------------------------|----------------------|
| Nombre de sujets <sup>a</sup>   | 89                                   | 264                  |
| Sujets répondeur au traitement <sup>b,c</sup> aux semaines 16 et 52                     | 22 %                                 | 7 %                  |
| Sujets répondeur au traitement à la semaine 16, mais non à la semaine 52                | 20 %                                 | 7 %                  |
| Sujets ne répondeur pas au traitement à la semaine 16, mais y répondeur à la semaine 52 | 13 %                                 | 6 %                  |
| Sujets ne répondeur pas au traitement aux semaines 16 et 52                             | 44 %                                 | 80 %                 |
| Taux de réponse global <sup>b,c</sup> à la semaine 52                                   | 36 %                                 | 13 %                 |

<sup>a</sup> Dans l’essai CHRONOS, sur les 421 patients répartis au hasard et traités, 68 (16 %) ne participaient plus à l’étude depuis 52 semaines au moment de l’analyse des données.

<sup>b</sup> Le patient répondeur au traitement était défini comme un sujet ayant un score de 0 ou de 1 à l’IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») accompagné d’une diminution d’au moins 2 points sur une échelle d’IGA allant de 0 à 4.

<sup>c</sup> Les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs au traitement.

### **Autres critères d’évaluation secondaires**

Les résultats rapportés par les patients dans les deux études sur la monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2) et dans l’étude sur DUPIXENT en concomitance avec des CST (CHRONOS) concordaient avec les améliorations significatives observées dans les résultats rapportés par le médecin.

Une proportion plus importante de patients traités par DUPIXENT que de patients recevant le placebo ont obtenu une amélioration de  $\geq 4$  points (correspondant à une différence minimale d’importance clinique) des scores POEM et DLQI dans les études SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS.

Dans l’étude SOLO 1, à la semaine 16, la proportion de sujets répondeur au traitement selon les scores POEM et DLQI était de 67,6 % et 64,1 %, respectivement, dans le groupe traité par DUPIXENT comparativement à 26,9 % et 30,5 % dans le groupe recevant le placebo.

Dans l’étude SOLO 2, à la semaine 16, la proportion de sujets répondeur au traitement selon les scores POEM et DLQI était de 71,7 % et 73,1%, respectivement, dans le groupe traité par DUPIXENT comparativement à 24,4 % et 27,6 % dans le groupe recevant le placebo.

Dans l’étude CHRONOS, à la semaine 52, la proportion de sujets répondeur au traitement selon les scores POEM et DLQI était de 76,4 % et 80,0 %, respectivement, dans le groupe traité par DUPIXENT comparativement à 26,1 % et 30,3 % dans le groupe recevant le placebo.

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Le dupilumab se lie spécifiquement à la sous-unité IL-4R $\alpha$  humaine et ne réagit avec la protéine homologue d’aucune autre espèce animale. Par conséquent, des études pivots sur la toxicité ont

été réalisées à l'aide d'anticorps substitués contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  de macaques de Buffon et de souris CD-1.

### **Pharmacologie animale**

Le dupilumab se lie avec une affinité élevée à la sous-unité IL-4R $\alpha$  humaine et inhibe la signalisation de l'IL-4 comme de l'IL-13 tant *in vitro* qu'*in vivo*. L'administration de dupilumab entraîne une diminution de l'inflammation de type 2 (y compris Th2) dans différents modèles murins chez des souris qui expriment la sous-unité IL-4R $\alpha$  humaine et l'IL-4 humaine. Dans le modèle d'inflammation contre l'allergène *D. Pteronyssinus*, un modèle d'inflammation de type 2 (y compris Th2), le dupilumab entraîne une diminution des taux d'IgE et d'IgG1 spécifique aux allergènes en circulation et une atténuation de l'infiltration d'éosinophiles dans les poumons ainsi que de la métaplasie des cellules caliciformes.

### **TOXICOLOGIE**

Aucun effet indésirable important n'a été observé chez des macaques de Buffon lorsqu'on leur a administré un anticorps substitué contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  par injection sous-cutanée ou intraveineuse à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/semaine pendant 6 mois (environ 25 fois l'exposition à l'état d'équilibre de la dose clinique maximale recommandée). Les concentrations sériques de médicament obtenues avec ces posologies étaient suffisantes pour saturer complètement la sous-unité IL-4R $\alpha$  chez le singe.

Aucune étude de toxicologie juvénile n'a porté sur le dupilumab ni sur aucun de ses substitués.

### **Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fécondité et de la reproduction**

Aucune étude de cancérogénicité n'a porté sur le dupilumab.

Aucun effet indésirable important sur le développement embryofœtal, morphologique, fonctionnel ou immunologique n'a été observé chez les rejetons de macaques de Buffon gravides exposées à un anticorps substitué contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  par injection sous-cutanée, du début de l'organogénèse à la mise bas à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/semaine. Le taux global de perte embryofœtale durant la gestation a été de 5 sur 20 (25 %) chez les animaux témoins, de 10 sur 20 (50 %) chez les animaux traités par 25 mg/kg/semaine et de 3 sur 18 (17 %) chez les animaux traités par 100 mg/kg/semaine. Les concentrations d'anticorps substitué observées chez les rejetons à la naissance étaient comparables à celles du sérum maternel, ce qui indique un passage placentaire.

Aucun effet sur les paramètres de fécondité, y compris sur les organes reproducteurs, la durée du cycle menstruel ou les résultats des analyses de sperme n'a été observé chez des souris ayant atteint la maturité sexuelle qui avaient été traitées par un anticorps substitué murin contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  par injection sous-cutanée à des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/semaine.

## RÉFÉRENCES

1. Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2335-2348.
2. Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1 year, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
3. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al, Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2 janvier 2016; 387(10013):40-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8. Publication électronique, 8 octobre 2015.
4. McGregor S, Farhangian ME, Feldman SR. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial review. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(11):1657-60.
5. Blakely K, Gooderham M, Papp K, Dupilumab, A Monoclonal Antibody for Atopic Dermatitis: A Review of Current Literature. *Skin Therapy Lett.* Mars 2016;21(2):1-5.
6. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* Décembre 2014;134(6):1293-300. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.013.
7. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 10 juillet 2014;371(2):130-9. doi: 10.1056/NEJMoa1314768.



## **LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

#### **Pr DUPIXENT<sup>™</sup>MC**

##### **Solution de dupilumab pour injection sous-cutanée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DUPIXENT et à chaque renouvellement de prescription. Les renseignements présentés ici sont un résumé et ne couvrent pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DUPIXENT.

##### **Pourquoi DUPIXENT est-il utilisé?**

DUPIXENT est un médicament d'ordonnance injectable utilisé pour le traitement de la dermatite atopique d'intensité modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique, chez les patients adultes. DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes à application topiques.

On ne sait pas si DUPIXENT est sécuritaire et efficace chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

##### **Comment DUPIXENT agit-il?**

DUPIXENT contient une substance active appelée dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées IL-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des symptômes de la dermatite atopique.

L'utilisation de DUPIXENT pour la dermatite atopique vous sera bénéfique en améliorant l'état de votre peau et en diminuant les démangeaisons.

##### **Quels sont les ingrédients de DUPIXENT?**

Ingrédient médicamenteux : dupilumab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique, chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, sucrose, eau pour injection.

##### **DUPIXENT est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

DUPIXENT est fourni sous la forme d'une seringue préremplie à dose unique (une seule utilisation) avec ou sans protecteur d'aiguille. Votre fournisseur de soins de santé vous prescrira le type qui vous convient le mieux.

### **N'utilisez pas DUPIXENT si :**

N'utilisez pas DUPIXENT si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des ingrédients de DUPIXENT.

DUPIXENT est susceptible d'entraîner des effets secondaires graves, notamment des réactions allergiques généralisées (réactions d'hypersensibilité). Soyez attentif aux possibles signes d'apparition de ces troubles pendant que vous prenez DUPIXENT. Arrêtez de prendre DUPIXENT et dites-le à votre médecin ou consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des signes d'une réaction allergique (consultez aussi le tableau « Effets secondaires graves et mesure à prendre » ci-dessous).

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DUPIXENT afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

#### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez une infection parasitaire (parasites intestinaux). DUPIXENT peut affaiblir votre résistance aux infections causées par des parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par DUPIXENT. Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte. On ne sait pas si DUPIXENT peut être nocif pour un enfant à naître. Dites-le à votre fournisseur de soins de santé si vous tombez enceinte pendant la prise de DUPIXENT.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous et votre fournisseur de soins de santé devrez décider si vous prendrez DUPIXENT ou si vous allaiterez. Vous ne devriez pas faire les deux sans d'abord parler à votre fournisseur de soins de santé.
- vous êtes atteint d'autres troubles allergiques, comme l'asthme.
- vous devez recevoir un vaccin.
- vous avez des problèmes oculaires (par exemple, démangeaisons, rougeurs).

#### **Autres mises en garde à connaître :**

On ne possède aucune expérience avec DUPIXENT chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Donc, l'utilisation de DUPIXENT n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

DUPIXENT est peu susceptible d'influencer votre capacité à conduire et à utiliser des machines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

## **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DUPIXENT :**

Informez votre professionnel de la santé que vous prenez DUPIXENT si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous êtes sur le point de recevoir un vaccin. DUPIXENT ne doit pas être utilisé en concomitance avec certains types de vaccins.

## **Comment prendre DUPIXENT :**

Vérifiez toujours l'étiquette de votre seringue préremplie avant chaque injection pour vous assurer que vous avez le bon produit.

DUPIXENT doit atteindre la température ambiante avant l'injection; laissez 45 minutes s'écouler entre la sortie du réfrigérateur et l'injection.

DUPIXENT est injecté sous la peau (utilisation sous-cutanée) du haut des jambes (cuisses) ou du ventre (abdomen, sauf les 5 cm autour de votre nombril); si quelqu'un d'autre vous donne l'injection, vous pouvez aussi utiliser le haut des bras. Choisissez un site différent à chaque injection (p. ex., cuisse droite puis cuisse gauche, ou côté droit puis côté gauche de l'abdomen). N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible, blessée ou en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.

N'injectez pas DUPIXENT et d'autres médicaments injectables au même point d'injection.

Il est important de ne pas arrêter d'utiliser DUPIXENT sans en parler avec votre fournisseur de soins de santé. Avant d'arrêter de prendre DUPIXENT, consultez votre médecin pour déterminer si votre traitement doit être adapté ou si vous devez recevoir un traitement pour d'autres troubles allergiques ou atopiques.

N'utilisez pas DUPIXENT pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas DUPIXENT à d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur nuire.

### ***Apprendre à utiliser la seringue préremplie (avec ou sans protecteur d'aiguille)***

- Avant d'utiliser pour la première fois la seringue préremplie, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous montreront, à vous ou à votre aidant, comment injecter DUPIXENT. N'essayez pas d'injecter DUPIXENT si votre fournisseur de soins de santé ne vous a pas montré, à vous ou à votre aidant, comment le faire correctement.
- Utilisez toujours la seringue préremplie de la façon décrite dans le « Mode d'emploi » fourni dans la boîte.

## **Dose habituelle :**

Utilisez DUPIXENT exactement comme votre fournisseur de soins de santé l'a prescrit.

Vous recevrez 600 mg (deux {[2]} injections de 300 mg chacune) la première fois que vous prendrez DUPIXENT. Par la suite, DUPIXENT est administré par injection (300 mg) une fois

toutes les deux semaines.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de DUPIXENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous n'avez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de DUPIXENT, faites l'injection dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez le moment de la prochaine dose prévue pour faire l'injection de DUPIXENT.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DUPIXENT?**

DUPIXENT peut causer des réactions allergiques. Arrêtez de prendre DUPIXENT et dites-le à votre médecin ou consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des signes d'une réaction allergique tels que :

- fièvre
- sensation de malaise
- ganglions lymphatiques enflés
- urticaire
- éruption cutanée
- démangeaisons de la peau ou des paupières
- douleurs articulaires

En prenant DUPIXENT, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi consulter la section « N'utilisez pas DUPIXENT si » ci-dessus.

Les effets secondaires les plus fréquents de DUPIXENT comprennent :

- réactions au point d'injection
- sécheresse, rougeur ou démangeaisons oculaires
- démangeaisons, rougeurs ou gonflement des paupières
- herpès labial (feux sauvages)

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b> |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet                                    | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|  | Si l'effet est sévère seulement                  | Dans tous les cas |   |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>                                  |  |                   |   |
| Réactions allergiques                                |  |                   | ✓   |

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou l'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne sur le site [MedEffet](#);
- Téléphoner au 1-866-234-2345 (sans frais);
- Remplir et envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur :

- Par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais) ou
- Par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage:**

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Conservez au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne congelez pas ce médicament.

Gardez la seringue dans sa boîte afin de la garder à l'abri de la lumière.

Ne l'exposez pas à une chaleur extrême.

DUPIXENT doit atteindre la température ambiante avant l'injection; laissez 45 minutes s'écouler entre la sortie du réfrigérateur et l'injection.

Si nécessaire, les seringues préremplies peuvent être conservées à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de toute source de chaleur ou de lumière directe, pendant un maximum de 14 jours. Ne les conservez pas à plus de 25 °C. DUPIXENT doit être utilisé dans les 14 jours suivant sa sortie du réfrigérateur ou être jeté.

N'utilisez pas ce médicament si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des flocons ou des particules visibles.

Après utilisation, placez la seringue dans un contenant résistant à la perforation. Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants. Demandez à votre fournisseur de soins de santé ou à votre pharmacien comment jeter le contenant. Ne recyclez pas le contenant.

Ne jetez pas les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

**Pour en savoir davantage au sujet de DUPIXENT :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments, en visitant le site Web de [Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant au [www.sanofigenzyme.ca](http://www.sanofigenzyme.ca), ou encore en téléphonant au 1-800-589-6215.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

DUPIXENT<sup>MC</sup> est une marque déposée de Sanofi Biotechnology.

Dernière révision : 30 novembre 2017

## MODE D'EMPLOI

### **SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE**

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie DUPIXENT.

Ce dispositif est une seringue préremplie à **dose unique** (appelée « seringue » dans ces instructions). Elle contient 300 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre fournisseur de soins de santé ou téléphoner au 1-800-589-6215.**

Les parties de la seringue DUPIXENT sont illustrées dans cette image.

### Renseignements importants

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Il est important de ne pas essayer de vous donner l'injection à vous-même ou de la donner à quelqu'un d'autre à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre fournisseur de soins de santé.</li><li>• Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.</li><li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.</li><li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.</li><li>• Changez de point d'injection à chaque injection.</li><li>• Pour réduire le risque de piqûres d'aiguilles accidentelles, chaque seringue préremplie est équipée d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après votre injection.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>N'utilisez pas</b> la seringue si elle a été endommagée.</li><li>• <b>N'utilisez pas</b> la seringue si le capuchon d'aiguille est manquant ou s'il est mal fixé.</li><li>• <b>Ne touchez pas</b> à la tige du piston avant d'être prêt à administrer l'injection.</li><li>• <b>N'injectez pas</b> le médicament à travers les vêtements.</li><li>• <b>Ne tentez pas</b> d'éliminer des bulles d'air de la seringue.</li><li>• <b>Ne tirez jamais</b> sur la tige du piston.</li><li>• <b>Ne réutilisez pas</b> la seringue.</li></ul> |
|--|---|

### Comment conserver DUPIXENT :

- Gardez la ou les seringues hors de la portée des enfants.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre la température ambiante.
- **Ne gardez pas** DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** la seringue.
- **Ne faites pas chauffer** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

### Comment éliminer (jeter) les seringues usagées

Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage.



**Ne jetez pas les seringues dans vos ordures ménagères.**

Si vous ne disposez pas d'un contenant résistant à la perforation, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :



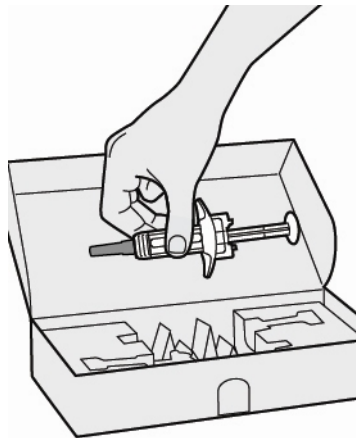
- est fait de plastique robuste;
- est muni d'un couvercle étanche et résistant à la perforation qui empêche les objets piquants ou tranchants de sortir;
- reste droit et stable pendant l'utilisation;
- résiste aux fuites; et
- est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent.

Lorsque votre contenant résistant à la perforation est presque plein, vous devez suivre vos règlements provinciaux ou locaux pour en disposer de la bonne façon.

### **Étape 1 : Retirer**

Retirez la seringue de la boîte en la tenant par le milieu :

- ⚠ **Ne retirez pas le capuchon d'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.**
- ⚠ **N'utilisez pas la seringue si elle a été endommagée.**
- ⚠ **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



### **Étape 2 : Préparer**

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

- la seringue préremplie DUPIXENT
- une lingette imbibée d'alcool\*
- un tampon d'ouate ou de la gaze\*
- un contenant résistant à la perforation\* (voir l'étape 13)

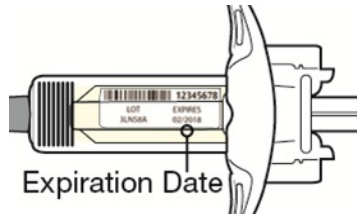
\* *Articles non inclus dans la boîte*

Inspectez l'étiquette :

- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose



**N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée.**



### **Étape 3 : Inspecter**

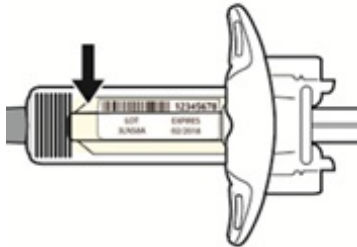
Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation sur la seringue :

Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

*Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.*



**N'utilisez pas la seringue si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.**



### **Étape 4 : Attendre 45 minutes**

Déposez la seringue sur une surface plane et laissez-la se réchauffer naturellement à la température ambiante pendant au moins 45 minutes.

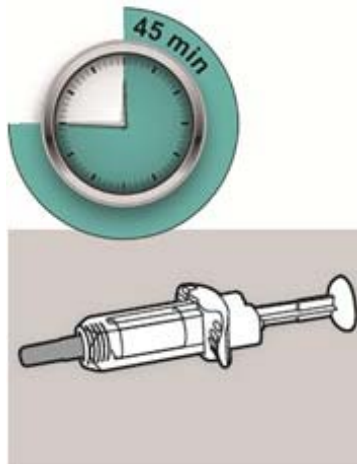


**Ne faites pas chauffer la seringue.**



**Ne placez pas la seringue sous la lumière directe du soleil.**


 Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.

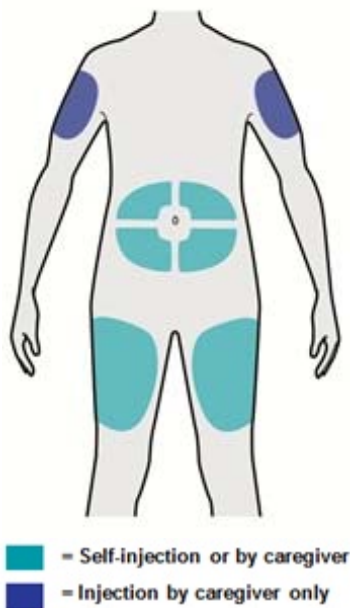


### Étape 5 : Sélectionner

Sélectionnez le point d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre ventre, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
- Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.

 **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible, blessée ou en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



## **Étape 6 : Nettoyer**

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée d'alcool.

Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection.

**⚠ Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**



## **Étape 7 : Retirer**

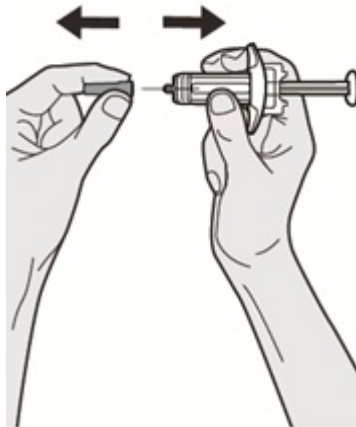
Tenez la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon d'aiguille.

**⚠ Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

**⚠ Ne touchez pas à l'aiguille.**

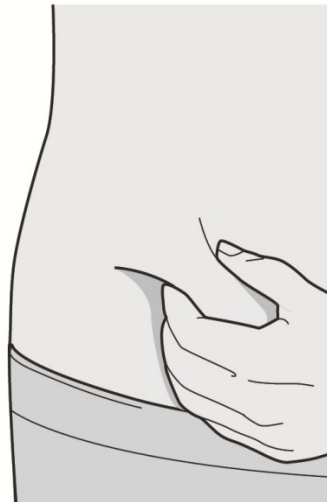
**⚠ Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée.**

Injectez votre médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon d'aiguille.



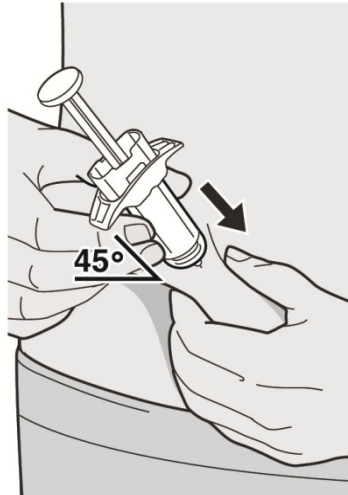
### **Étape 8 : Pincer**

Pincez un pli de peau au niveau du point d'injection, comme illustré dans l'image.



### **Étape 9 : Insérer**

Insérez la totalité de l'aiguille dans le pli de peau à un angle d'environ 45°.



### **Étape 10 : Pousser**

Relâchez le pincement.

Enfoncez la tige du piston lentement d'un mouvement continu aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.

*Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. Cela est normal.*



### **Étape 11 : Retirer**

Continuez à appuyer sur le piston et retirez l'aiguille de la peau sous le même angle que pour l'insertion.

 **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

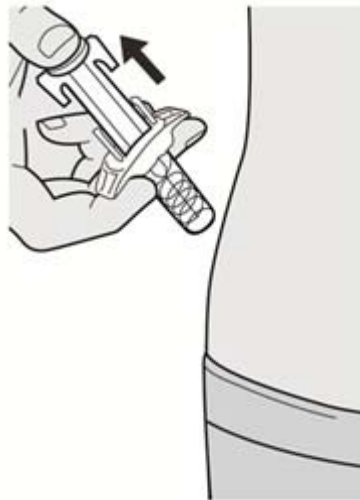


### **Étape 12 : Relâcher**

Une fois l'aiguille hors de la peau, soulevez votre pouce pour rétracter l'aiguille vers le haut dans le protecteur d'aiguille.

Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze sur le point d'injection.

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



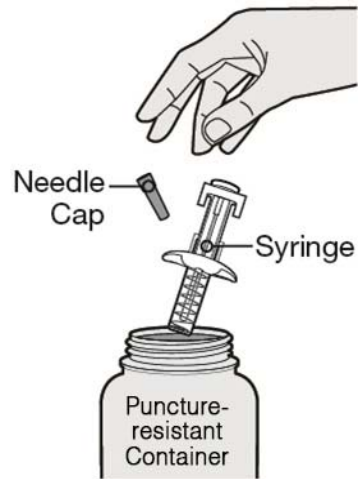
### **Étape 13 : Jeter**

Jetez la seringue et le capuchon d'aiguille dans un contenant résistant à la perforation.

 **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.

Consultez « Comment éliminer (jeter) les seringues usagées ».





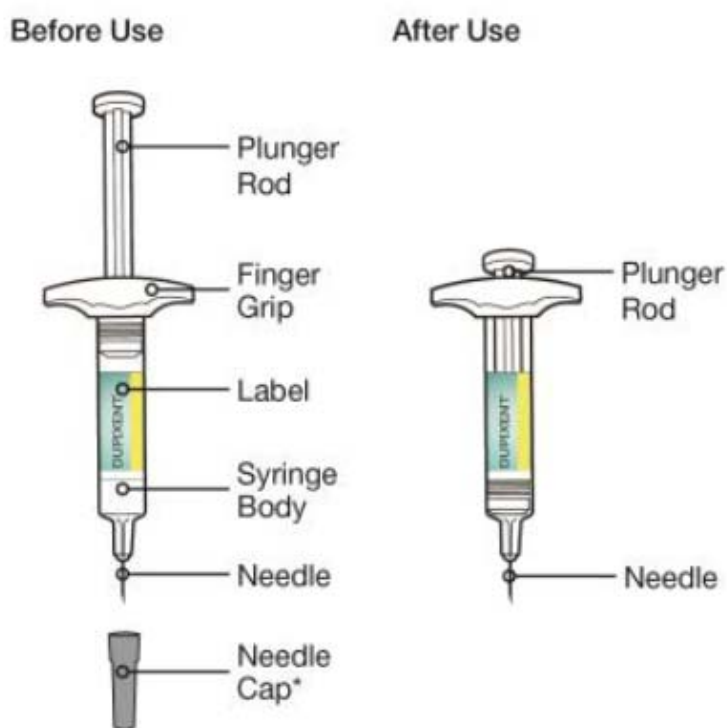
## SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie DUPIXENT.

Ce dispositif est une seringue préremplie à **dose unique** (appelée « seringue » dans ces instructions). Elle contient 300 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre fournisseur de soins de santé ou téléphoner au 1-800-589-6215.**

Les parties de la seringue DUPIXENT sont illustrées dans cette image.



\*Le dispositif peut être équipé d'un capuchon d'aiguille mou ou dur

### Renseignements importants

- Il est important de ne pas essayer de vous donner l'injection à vous-même ou de la donner à quelqu'un d'autre à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre fournisseur de soins de santé.
- Lisez attentivement toutes les instructions
- **N'utilisez pas** la seringue si elle a été endommagée.
- **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon d'aiguille est manquant ou s'il est mal fixé.
- **Ne touchez pas** à la tige du piston avant d'être prêt à administrer l'injection.

|  |  |
|--|--|
| <p>avant d'utiliser la seringue.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.</li> <li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.</li> <li>• Changez de point d'injection à chaque injection.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N'injectez pas</b> le médicament à travers les vêtements.</li> <li>• <b>Ne tentez pas</b> d'éliminer des bulles d'air de la seringue.</li> <li>• <b>Ne tirez jamais</b> sur la tige du piston.</li> <li>• <b>Ne réutilisez pas</b> la seringue.</li> </ul> |
|--|--|

### Comment conserver DUPIXENT :

- Gardez la ou les seringues hors de la portée des enfants.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre la température ambiante.
- **Ne gardez pas** DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** la seringue.
- **Ne faites pas chauffer** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

### Comment éliminer (jeter) les seringues usagées

Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage.



**Ne jetez pas les seringues dans vos ordures ménagères.**

Si vous ne disposez pas d'un contenant résistant à la perforation, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :

- est fait de plastique robuste;
- est muni d'un couvercle étanche et résistant à la perforation qui empêche les objets piquants ou tranchants de sortir;
- reste droit et stable pendant l'utilisation;
- résiste aux fuites; et
- est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent.

Lorsque votre contenant résistant à la perforation est presque plein, vous devez suivre vos règlements provinciaux ou locaux pour en disposer de la bonne façon.

## **Étape 1 : Retirer**

Retirez la seringue de la boîte en la tenant par le milieu :

- ⚠ Ne retirez pas le capuchon d'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.**
- ⚠ N'utilisez pas la seringue si elle a été endommagée.**
- ⚠ Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



## **Étape 2 : Préparer**

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

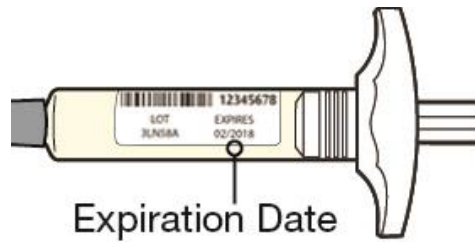
- la seringue préremplie DUPIXENT
- une lingette imbibée d'alcool\*
- un tampon d'ouate ou de la gaze\*
- un contenant résistant à la perforation\* (voir l'étape 12)

\* *Articles non inclus dans la boîte*

Inspectez l'étiquette :

- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose

- ⚠ N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée.**



### **Étape 3 : Inspecter**

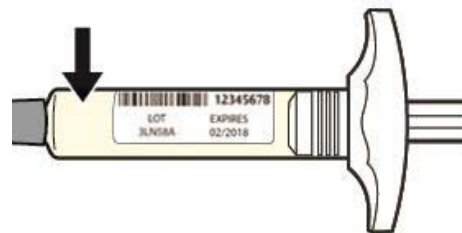
Regardez le médicament dans la seringue :

Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

*Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.*



**N'utilisez pas la seringue si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.**



### **Étape 4 : Attendre 45 minutes**

Déposez la seringue sur une surface plane et laissez-la se réchauffer naturellement à la température ambiante pendant au moins 45 minutes.



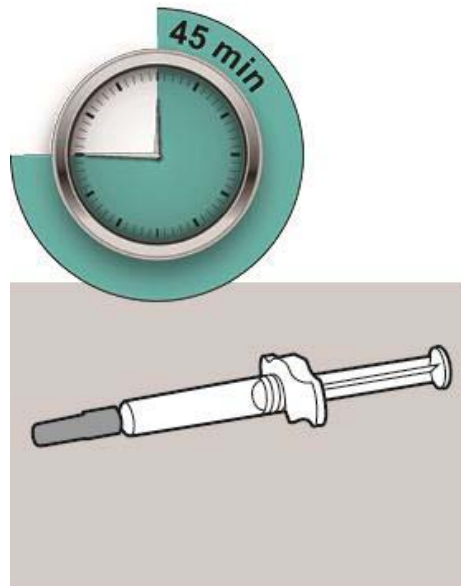
**Ne faites pas chauffer la seringue.**



**Ne placez pas la seringue sous la lumière directe du soleil.**



**Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



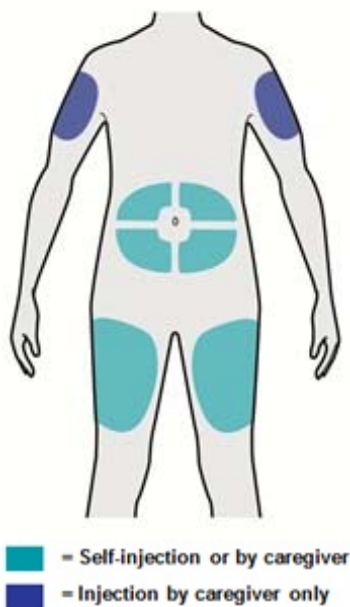
### Étape 5 : Sélectionner

Sélectionnez le point d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre ventre, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
- Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.



**N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible, blessée ou en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



## **Étape 6 : Nettoyer**

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée d'alcool.

Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection.

**⚠ Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**



## **Étape 7 : Retirer**

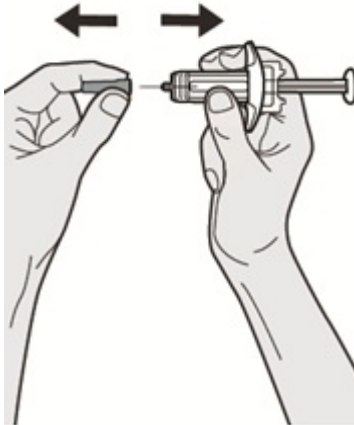
Tenez la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon d'aiguille.

**⚠ Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

**⚠ Ne touchez pas à l'aiguille.**

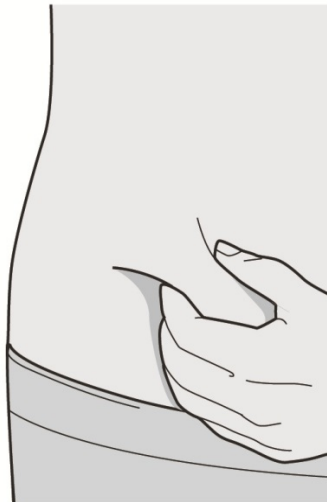
**⚠ Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée.**

Injectez votre médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon d'aiguille.



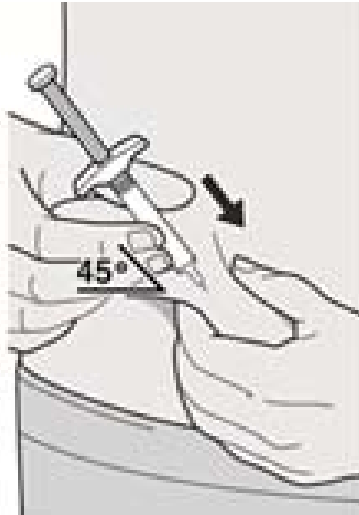
### **Étape 8 : Pincer**

Pincez un pli de peau au niveau du point d'injection, comme illustré dans l'image.



### **Étape 9 : Insérer**

Insérez la totalité de l'aiguille dans le pli de peau à un angle d'environ 45°.

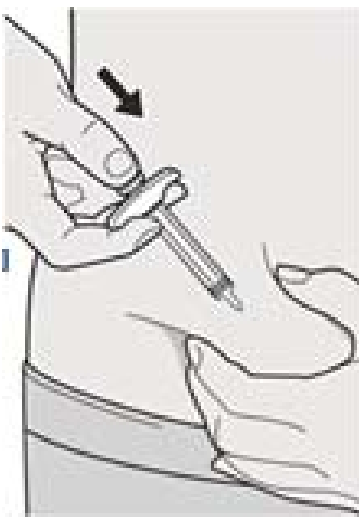


### **Étape 10 : Pousser**

Relâchez le pincement.

Enfoncez la tige du piston lentement d'un mouvement continu aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.

*Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. Cela est normal.*





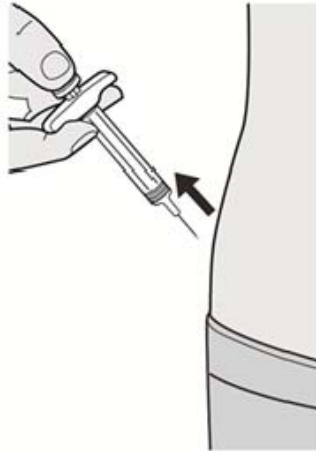
### **Étape 11 : Retirer**

Retirez l'aiguille de la peau sous le même angle que pour l'insertion.

 **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze sur le point d'injection.

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



### **Étape 12 : Jeter**

Jetez la seringue et le capuchon d'aiguille dans un contenant résistant à la perforation.

 **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.

Consultez « Comment éliminer (jeter) les seringues usagées ».

