

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дупилумаб 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба съдържа 300 mg дупилумаб (dupilumab) в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

Дупилумаб 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка за еднократна употреба съдържа 300 mg дупилумаб (dupilumab) в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

Дупилумаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 300 mg (2 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт стерилен разтвор без видими частици, с рН приблизително 5,9.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атопичен дерматит

Възрастни и юноши

Dupixent е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши, на възраст на и над 12 години, които се нуждаят от системна терапия.

Деца на възраст от 6 месеца до 11 години

Dupixent е показан за лечение на тежък атопичен дерматит при деца на възраст от 6 месеца до 11 години, които се нуждаят от системна терапия.

Астма

Възрастни и юноши

Dupixent е показан при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи като допълваща поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили

и/или с повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO), вижте точка 5.1, които не са достатъчно контролирани с висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение.

Деца от 6 до 11 години

Dupixent е показан при деца на възраст от 6 до 11 години като допълваща поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили и/или с повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO), вижте точка 5.1, които не са достатъчно контролирани със средна до висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение.

Хроничен риносинусит с носна полипоза (*Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*, CRSwNP)

Dupixent е показан като допълваща терапия към интраназални кортикостероиди за лечение на възрастни пациенти с тежък хроничен риносинусит и носна полипоза (*Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*, CRSwNP), при които терапията със системни кортикостероиди и/или хирургична интервенция не осигуряват достатъчен контрол на заболяването.

Пруриго нодуларис (*Prurigo Nodularis*, PN)

Dupixent е показан за лечение на възрастни пациенти с умерено тежко до тежко прурито нодуларис (PN), които се нуждаят от системна терапия.

Еозинофилен езофагит (ЕоЕ)

Dupixent е показан за лечение на еозинофилен езофагит при възрастни, юноши и деца на 1 година и по-големи, с тегло най-малко 15 kg, които не са достатъчно контролирани, имат непоносимост или не са подходящи за конвенционално медикаментозно лечение (вж. точка 5.1).

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Dupixent е показан при възрастни като допълваща терапия при неконтролирана хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), характеризираща се с повишени еозинофили в кръвта, които са на комбинация от инхалаторни кортикостероиди (ИКС), дългодействащи бета-2 агонисти (ДДБА) и дългодействащи мускаринови антагонисти (ДДМА), или на комбинация от ДДБА и ДДМА ако ИКС са неподходящи (вж. точка 5.1).

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Dupixent е показан за лечение на умерена до тежка хронична спонтанна уртикария при възрастни пациенти и юноши (12 години и повече), с неадекватен отговор към H1 антихистамини и които не са лекувани с анти-IgE терапия за ХСУ.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан дупилумаб (вж. точка 4.1).

Дозировка

Атопичен дерматит

Възрастни

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg през седмица, прилагани като подкожна инжекция.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

Препоръчителната доза дупилумаб при юноши на възраст от 12 до 17 години е посочена в таблица 1.

Таблица 1: Доза дупилумаб за подкожно приложение при юноши на възраст от 12 до 17 години с атопичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
Под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg

Деца на възраст от 6 до 11 години

Препоръчителната доза дупилумаб при деца на възраст от 6 до 11 години е посочена в таблица 2.

Таблица 2: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)*, започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица (Q2W)

* дозата може да бъде увеличена на 200 mg Q2W при пациенти с телесно тегло 15 kg до под 60 kg въз основа на преценката на лекаря.

Деца на възраст от 6 месеца до 5 години

Препоръчителната доза дупилумаб при деца на възраст от 6 месеца до 5 години е посочена в таблица 3.

Таблица 3: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 месеца до 5 години с атопичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)

Дупилумаб може да се използва със или без локални кортикостероиди. Могат да се използват локални инхибитори на калциневрина, но те трябва да се запазят само за проблемни области като лицето, шията, областите между гънките и гениталната област.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 16-седмично лечение на атопичен дерматит. Някои пациенти с начален частичен отговор впоследствие може да се подобрят при продължаване на лечението повече от 16 седмици. Ако се

налага прекъсване на лечението с дупилумаб, пациентите могат да бъдат успешно лекувани повторно.

Астма

Възрастни и юноши

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни и юноши (12-годишна възраст и по-големи) е:

- При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък атопичен дерматит, или възрастни със съпътстващ тежък хроничен риносинусит с носна полипоза, начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg всяка), последвана от 300 mg през седмица, приложени като подкожна инжекция.
- При всички останали пациенти, начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg всяка), последвана от 200 mg през седмица, приложени като подкожна инжекция.

Деца от 6 до 11 години

Препоръчителната доза дупилумаб при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години е посочена в Таблица 4.

Таблица 4: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 до 11 години с астма

Телесно тегло	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица (Q2W) или 300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
60 kg или повече	200 mg през седмица (Q2W)

При педиатрични пациенти (от 6 до 11 години) с астма и съпътстващ тежък атопичен дерматит, според одобрените показания, препоръчителната доза е посочена в таблица 2.

Пациентите, получаващи съпътстващи перорални кортикостероиди, могат да намалят дозата си кортикостероид след настъпване на клинично подобрене с дупилумаб (вж. точка 5.1). Препоръчва се намаляването на дозата на кортикостероида да се извършва постепенно (вж. точка 4.4).

Дупилумаб е предназначен за продължително лечение. Необходимостта от продължаване на терапията трябва да се преоценява поне веднъж годишно в зависимост от оценката на лекаря за нивото на контрол на астмата при пациента.

Хроничен риносинусит с носна полипоза (CRSwNP)

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е начална доза 300 mg, последвана от 300 mg, прилагана през седмица.

Дупилумаб е предназначен за дългосрочно лечение. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 24 седмици лечение на CRSwNP. Някои пациенти с начален частичен отговор могат впоследствие да се подобрят с продължително лечение над 24 седмици.

Пруриго нодуларис (PN)

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти се състои от начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg, прилагана през седмица. Дупилумаб може да се използва със или без локални кортикостероиди.

Налични са данни от клинични изпитвания при пациенти с PN, лекувани до 24 седмици. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 24 седмици лечение на PN.

Еозинофилен езофагит (ЕоЕ)

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни, юноши и деца на възраст 1 година и по-големи, с тегло най-малко 15 kg, е посочена в таблица 5.

Таблица 5: Доза дупилумаб за подкожно приложение при възрастни, юноши и деца на възраст 1 година и по-големи с ЕоЕ

Телесно тегло	Доза
15 до под 30 kg	200 mg през седмица (Q2W)
30 до под 40 kg	300 mg през седмица (Q2W)
40 kg или повече	300 mg всяка седмица (QW)

Дупилумаб е предназначен за продължително лечение.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е 300 mg, прилагана през седмица.

Дупилумаб е предназначен за продължително лечение. Приложение повече от 52 седмици не е проучвано. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 52 седмици лечение за ХОББ.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Възрастни

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg, прилагана през седмица.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

Препоръчителната доза дупилумаб при юноши на възраст от 12 до 17 години е посочена в таблица 6.

Таблица 6: Доза дупилумаб за подкожно приложение при юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
30 kg до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица (Q2W)
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица (Q2W)

Прилагането на дупилумаб при ХСУ повече от 24 седмици не е проучвано. След 24 седмици, необходимостта от продължаване на терапията трябва да се оценява периодически. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 24 седмици лечение за ХСУ.

Пропусната доза

Ако е пропусната седмична доза, приложете дозата възможно най-скоро, като започнете нова схема въз основа на тази дата.

Ако е пропусната доза, която се прилага през седмица, приложете инжекцията в рамките на 7 дни след като е пропусната дозата и след това възобновете първоначалната схема на лечение на пациента. Ако пропуснатата доза не бъде приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата доза по първоначалната схема.

Ако е пропусната доза, която се прилага на всеки 4 седмици, приложете инжекцията в рамките на 7 дни след като е пропусната дозата и след това продължете първоначалната схема на лечение на пациента. Ако пропуснатата доза не бъде приложена в рамките на 7 дни, приложете дозата, като започнете нова схема въз основа на тази дата.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Има много ограничени данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Телесно тегло

Не се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло при пациенти с астма и ЕоЕ на възраст на и над 12 години, или при възрастни с atopичен дерматит, CRSwNP, PN, ХОББ или ХСУ (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с atopичен дерматит на възраст под 6 месеца не са установени. Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с телесно тегло < 5 kg не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с тежка астма, на възраст под 6 години, не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността при деца с CRSwNP под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с NP под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с ЕоЕ под 1-годишна възраст или с телесно тегло < 15 kg не са установени.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с ХОББ под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с ХСУ под 12-годишна възраст не са установени.

Начин на приложение

Подкожно приложение

Предварително напълнената писалка дупилумаб е предназначена за употреба при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 години и по-големи. Предварително напълнената спринцовка дупилумаб е предназначена за употреба при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи. Предварително напълнената писалка дупилумаб не е предназначена за употреба при деца на възраст под 2 години.

Дупилумаб се прилага чрез подкожна инжекция в бедрото или корема, с изключение на 5 cm около пъпа. Ако някой друг поставя инжекцията, може да се използва и горната част на ръката.

Всяка предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

При показания, за които е необходима начална доза 600 mg (вж. Дозировка в точка 4.2), приложете последователно две инжекции по 300 mg всяка, на различни места на инжектиране.

Препоръчва се мястото на инжектиране да се сменя при всяка инжекция. Избягвайте инжектирането на дупилумаб в места, където кожата е болезнена, увредена, или има кръвонасядания или белези.

Пациентът може сам да си инжектира дупилумаб, или полагащото грижи за пациента лице може да приложи дупилумаб, ако лекарят е преценил, че е подходящо. Осигурете подходящо обучение на пациентите и/или лицата, полагащи грижи за тях, относно приготвянето и приложението на дупилумаб преди употреба, в съответствие с инструкциите за употреба в края на листовката. При деца на възраст 12 години и по-големи, се препоръчва дупилумаб да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца на възраст от 6 месеца до под 12 години, се препоръчва дупилумаб да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Остри екзацербации на астма или ХОББ

Дупилумаб не трябва да се използва за лечение на остри симптоми или остри екзацербации на астма или ХОББ. Дупилумаб не трябва да се използва за лечение на остър бронхоспазм или астматичен статус.

Кортикостероиди

Препоръчва се системните, локалните или инхалаторните кортикостероиди да не се преустановяват внезапно при започване на лечение с дупилумаб. Намаляването на дозата на кортикостероидите, ако е подходящо, трябва да е постепенно и да се извършва под прякото наблюдение на лекар. Намаляването на дозата на кортикостероидите може да е свързано със системни симптоми на отнемане и/или демаскиране на състояния, които преди това са били потиснати от системната кортикостероидна терапия.

Биомаркерите за тип 2 възпаление могат да бъдат потиснати от употребата на системни кортикостероиди. Това трябва да се има предвид при определяне на тип 2 статуса при пациенти, приемащи перорални кортикостероиди (вж. точка 5.1).

Свръхчувствителност

Ако се появи системна реакция на свръхчувствителност (от бърз или забавен тип), прекратете приложението на дупилумаб незабавно и започнете подходяща терапия. Съобщени са случаи на

анафилактична реакция, ангиоедем и серумна болест/реакция, подобна на серумна болест. Анафилактични реакции и ангиоедем са настъпили от минути до седем дни след инжектирането на дупилумаб (вж. точка 4.8).

Еозинофилни състояния

Има съобщения за случаи на еозинофилна пневмония и случаи на васкулит, съответстващ на еозинофилна грануломатоза с полиангиит (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) при употреба на дупилумаб при възрастни пациенти, които са участвали в програмата за разработване при астма. В програмата за разработване при CRSwNP има съобщения за случаи на васкулит, съответстващ на EGPA при употреба на дупилумаб и плацебо при възрастни пациенти със съпътстваща астма. Лекарите трябва да внимават за поява на васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия, проявяващи се при техните пациенти с еозинофилия. Пациентите, които се лекуват за астма, могат да имат сериозна системна еозинофилия, понякога с клинични признаци на еозинофилна пневмония или васкулит, съответстващ на еозинофилна грануломатоза с полиангиит, състояния, които често се лекуват със системна кортикостероидна терапия. Тези събития обикновено, но не винаги, могат да бъдат свързани с намаляване на пероралната кортикостероидна терапия.

Хелминтна инфекция

Пациентите с известна хелминтна инфекция са били изключени от участие в клиничните изпитвания. Дупилумаб може да повлияе имунния отговор срещу хелминтна инфекция чрез инхибиране на IL-4/IL-13 сигнализацията. Пациентите с предшестващи хелминтни инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с дупилумаб. Ако пациентите се инфектират, докато получават лечение с дупилумаб и не се повлияват от антихелминтната терапия, лечението с дупилумаб трябва да се прекрати до излекуване на инфекцията. Съобщава се нежелана реакция на ентеробиоза при деца на възраст от 6 до 11 години, които са участвали в клиничната програма за астма в детско-юношеска възраст (точка 4.8).

Събития, свързани с конюнктивит и кератит

Има съобщения за събития, свързани с конюнктивит и кератит при употреба на дупилумаб, предимно при пациенти с атопичен дерматит. Някои пациенти съобщават за зрителни нарушения (напр. замъглено зрение), свързани с конюнктивит или кератит (вж. точка 4.8).

Посъветвайте пациентите да съобщават на своя лекар за поява или влошаване на очни симптоми. Пациентите, лекувани с дупилумаб, които развиват конюнктивит, неповлияващ се от стандартното лечение или признаци и симптоми, предполагащи кератит, трябва да бъдат подложени на офталмологичен преглед според случая (вж. точка 4.8).

Пациенти със съпътстваща астма

Посъветвайте пациентите на дупилумаб, които имат и съпътстваща астма, да не коригират или спират своето лечение за астма без консултация със своя лекар. Наблюдавайте пациентите със съпътстваща астма внимателно след преустановяване на лечението с дупилумаб.

Ваксинации

Едновременно употреба на живи и живи атенюирани ваксини с дупилумаб трябва да се избягва, тъй като клиничната безопасност и ефикасност не са установени. Препоръчва се преди лечението с дупилумаб пациентите да са с актуални имунизации с живи и живи атенюирани ваксини, в съответствие с настоящите указания за имунизация. Няма налични клинични данни, на базата на които могат да се дадат на по-конкретни насоки за приложение на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, лекувани с дупилумаб. Оценени са имунните отговори спрямо TdaP ваксината и менингококовата полизахаридна ваксина (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 300 mg доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80 (E433)

Това лекарство съдържа 4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 300 mg (2 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имунните реакции към ваксинация са оценени в едно проучване, при което пациенти с atopичен дерматит са лекувани веднъж седмично с 300 mg дупилумаб в продължение на 16 седмици. След 12-седмично приложение на дупилумаб, пациентите са ваксинирани с Tdap (Т клетъчно-зависима) ваксина и менингококова полизахаридна ваксина (Т клетъчно-независима) и имунните отговори са оценени 4 седмици по-късно. Антитяло-отговорите към ваксината за тетанус и менингококовата полизахаридна ваксина са сходни при лекуваните с дупилумаб и с плацебо пациенти. Не са наблюдавани нежелани взаимодействия между двете неживи ваксини и дупилумаб в хода на проучването.

Поради това, пациентите, получаващи дупилумаб, могат да получават едновременно ваксинация с инактивирани или неживи ваксини. За информацията относно живите ваксини, вижте точка 4.4.

В едно клинично проучване при пациенти с atopичен дерматит са оценени ефектите на дупилумаб върху фармакокинетиката (ФК) на субстрати на CYP. Данните, събрани от това проучване, не показват клинично значими ефекти на дупилумаб върху активността на CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2C9.

Не се очаква ефект на дупилумаб върху ФК на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Въз основа на популяционен анализ, най-често прилаганите едновременно лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на дупилумаб при пациенти с умерена до тежка астма.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дупилумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Дупилумаб трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали дупилумаб се екскретира в кърмата, или се абсорбира системно след поглъщане. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с дупилумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дупилумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при атопичен дерматит, астма и CRSwNP са реакции на мястото на инжектиране (включват еритем, оток, сърбеж, болка и подуване), конюнктивит, алергичен конюнктивит, артралгия, херпес на устата и еозинофилия. Съобщена с допълнителна нежелана реакция образуване на синини на мястото на инжектиране при ЕоЕ и ХОББ. Съобщени са допълнителни нежелани реакции, индурация на мястото на инжектиране и дерматит на мястото на инжектиране при ХОББ и ХСУ. Съобщени са допълнителни нежелани реакции като обрив на мястото на инжектиране при ХОББ и хематом на мястото на инжектиране при ХСУ. Съобщавани са редки случаи на серумна болест, реакция, подобна на серумна болест, анафилактична реакция и улцерозен кератит (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност на дупилумаб представени в таблица 7 са получени предимно от 12 рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания, включващи пациенти с атопичен дерматит, астма и CRSwNP. Тези проучвания включват 4 206 пациенти, получаващи дупилумаб, и 2 326 пациенти, получаващи плацебо през контролирания период, са представителни за цялостния профил на безопасност за дупилумаб.

В таблица 6 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и/или при постмаркетингови условия, представени по системно-органен клас и честота, като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 7: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Конюнктивит* Херпес на устата*
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Чести	Еозинофилия
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести Редки	Ангиедем [#] Анафилактична реакция Реакция – серумна болест Реакция, подобна на серумна болест
<i>Нарушения на очите</i>	Чести Нечести Редки	Алергичен конюнктивит* Кератит* [#] Блефарит* [†] Очен пруритус* [†] Сухо око* [†] Улцерозен кератит* ^{†#}
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нечести	Обрив по лицето [#]
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Артралгия [#]
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Реакции на мястото на инжектиране (включват еритем, оток, сърбеж, болка, подуване и синини)

*нарушения на очите и херпес на устата се наблюдават предимно в проучванията при atopичен дерматит.

[†]честотата на очен пруритус, блефарит и сухо око спада към „чести“, а на улцерозен кератит спада към „нечести“ в проучванията при atopичен дерматит.

[#] от постмаркетингови съобщения

Описание на избрани нежелани реакции

Свърхчувствителност

Съобщени са случаи на анафилактична реакция, ангиедем и серумна болест/реакция, подобна на серумна болест, след приложение на дупилумаб (вж. точка 4.4).

Събития, свързани с конюнктивит и кератит

Конюнктивит и кератит се наблюдават по-често при пациенти с atopичен дерматит, които са получавали дупилумаб в сравнение с плацебо в проучванията при atopичен дерматит. Повечето пациенти с конюнктивит или кератит са се възстановили, или се възстановяват по време на периода на лечение. В дългосрочното OLE проучване при atopичен дерматит (AD-1225) след 5 години, съответните проценти на конюнктивит и кератит остават подобни на тези в групата на дупилумаб в плацебо контролираните проучвания при atopичен дерматит. Сред пациентите с астма и ХОББ, честотата на конюнктивит и кератит е ниска и сходна между дупилумаб и плацебо. Сред пациентите с CRSwNP и PN, честотата на конюнктивит е по-висока при дупилумаб, в сравнение с плацебо, макар и по-ниска от тази, наблюдавана при пациенти с atopичен дерматит. При пациентите с ЕоЕ и ХСУ, честотата на конюнктивит е ниска и сходна между групите на дупилумаб и плацебо. Не е имало случаи на кератит в програмата за разработване при CRSwNP, PN, ЕоЕ и ХСУ (вж. точка 4.4).

Херпесна екзема

В 16-седмичните проучвания при възрастни с монотерапия при atopичен дерматит, херпесна екзема се съобщава при <1% от групите на дупилумаб и <1% от групата на плацебо. В 52-седмичното проучване при възрастни с дупилумаб + TCS при atopичен дерматит, херпесна екзема се съобщава

при 0,2% от групата на дупилумаб + TCS и 1,9% от групата на плацебо + TCS. Тези проценти остават стабилни след 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Еозинофилия

Пациентите, лекувани с дупилумаб, са имали по-голямо средно начално увеличение спрямо изходното ниво на броя на еозинофилите в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо за показанията атопичен дерматит, астма, CRSwNP, ХОББ и ХСУ. Броят на еозинофилите намалява почти до изходните нива по време на лечението в периода на проучването и се връща към изходното ниво по време на открито продължение на проучването за безопасност при астма (TRAVERSE). Средните нива на еозинофилите в кръвта намаляват до под изходните нива към 20-та седмица и се задържат до 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225). В сравнение с плацебо, не е наблюдавано повишаване на средния брой еозинофили в кръвта при PN (PRIME и PRIME 2). Средният и медианен брой на еозинофилите в кръвта намалява до почти изходното ниво или остава под изходните нива в ЕоЕ и ХОББ (BOREAS и NOTUS) по време на лечението в проучването.

Свързана с лечението еозинофилия ($\geq 5\,000$ клетки/ μl) се наблюдава при $< 3\%$ от пациентите, лекувани с дупилумаб и $< 0,5\%$ от пациентите, лекувани с плацебо (SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST и VOYAGE; SINUS-24 и SINUS-52, PRIME и PRIME2 проучвания; TREET Част А и Б; BOREAS и NOTUS; и CUPID проучване А, В и С).

Свързана с лечението еозинофилия ($\geq 5\,000$ клетки/ μl) се наблюдава при 8,4% пациентите, лекувани с дупилумаб и 0% от пациентите, на плацебо в проучването AD-1539, като медианата на броя на еозинофилите спада под изходното ниво в края на периода на лечение.

Инфекции

В 16-седмичните клинични проучвания при възрастни с монотерапия при атопичен дерматит, сериозни инфекции са съобщени при 1,0% от пациентите, лекувани с плацебо, и 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб. В 52-седмичното проучване при атопичен дерматит CHRONOS при възрастни, сериозни инфекции са съобщени при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо, и 0,2% от пациентите, лекувани с дупилумаб. Честотата на сериозни инфекции остава стабилна след 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекциите с дупилумаб, в сравнение с плацебо в сбора от данни за безопасност от клиничните проучвания за астма. В 24-седмичния сбор от данни за безопасност, сериозни инфекции са съобщени при 1,0% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 1,1% от пациентите, лекувани с плацебо. В 52-седмичното проучване QUEST, сериозни инфекции са съобщени при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 1,4% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции с дупилумаб, в сравнение с плацебо, в сбора от данни за безопасност от клиничните изпитвания за CRSwNP. В 52-седмичното проучване SINUS-52, тежки инфекции се съобщават при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 1,3% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не е наблюдавано увеличение на общата честота на инфекции с дупилумаб в сравнение с плацебо в групата за безопасност в клиничните проучвания при PN. В групата за безопасност се съобщава за сериозни инфекции при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 1,3% от пациентите, лекувани с плацебо.

Общата честота на инфекции е числено по-висока с дупилумаб (32,0%) в сравнение с плацебо (24,8%) в 24-седмичните сборни данни за безопасност при ЕоЕ в проучванията TREET (част А и Б). Общата честота на инфекции е числено по-висока при плацебо (41,2%) в сравнение с дупилумаб (35,8%) при ЕоЕ проучването KIDS (част А). В 24-седмичните сборни данни за безопасност при ЕоЕ в проучванията TREET (част А и Б) са съобщени сериозни инфекции при 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 0% от пациентите, лекувани с плацебо. Не са съобщени сериозни инфекции в проучването ЕоЕ KIDS (част А). Инфекциите на горните дихателни пътища, съставени от няколко термина, включително, но не само, COVID-19, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, са

числено по-високи при дупилумаб (17,2%) в сравнение с плацебо (10,3%) в ЕоЕ TREET (части А и Б) и при дупилумаб (26,9%) в сравнение с плацебо (20,6%) в проучване ЕоЕ KIDS (част А).

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции при дупилумаб в сравнение с плацебо в сборните данни за безопасност от клиничните изпитвания при ХОББ. Сериозни инфекции са съобщени при 4,9% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 4,8% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции при дупилумаб в сравнение с плацебо в сборните данни за безопасност от клиничните проучвания при ХСУ. В сборните данни за безопасност, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 0,5% от пациентите на плацебо.

Имуногенност

Както всички терапевтични протеини, дупилумаб има имуногенен потенциал.

Образуването на антитела срещу лекарството (Antidrug Antibodies, ADA) обикновено не се свързва с влияние върху експозицията, безопасността или ефикасността на дупилумаб.

Приблизително 5% от пациентите с атопичен дерматит, астма или CRSwNP, които са получавали дупилумаб 300 mg на всеки две седмици в продължение на 52 седмици са развили ADA към дупилумаб. Приблизително 2% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 2% имат неутрализиращи антитела. Подобни резултати са наблюдавани при възрастни пациенти с PN, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 24 седмици, педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 11 години) с атопичен дерматит, които са получавали или дупилумаб 200 mg Q2W, или 200 mg Q4W, или 300 mg Q4W в продължение на 16 седмици и пациенти (на възраст 6 до 11 години) с астма, които са получавали дупилумаб 100 mg Q2W или 200 mg Q2W за 52 седмици. Подобни ADA отговори са наблюдавани при възрастни пациенти с атопичен дерматит, лекувани с дупилумаб до 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Приблизително 16% от пациентите в юношеска възраст с атопичен дерматит, които са получавали дупилумаб 300 mg или 200 mg Q2W в продължение на 16 седмици, са развили антитела към дупилумаб. Приблизително 3% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 5% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 9% от пациентите с астма, които са получавали дупилумаб 200 mg на всеки две седмици в продължение на 52 седмици, са развили антитела към дупилумаб. Приблизително 4% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 4% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 1% от пациентите на възраст 1 година и по-големи с ЕоЕ, които са получавали дупилумаб 300 mg QW (≥ 40 kg), 300 mg Q2W (≥ 30 до < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 до < 30 kg) или 100 mg Q2W (≥ 5 до < 15 kg) в продължение на 52 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб (ADA). ADA не са нито персистиращи, нито неутрализиращи.

Приблизително 8% от пациентите с ХОББ, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 52 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб; приблизително 3% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 3% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 4,7% от възрастните пациенти с ХСУ, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W и пациентите в юношеска възраст с ХСУ, които са получавали дупилумаб 300 mg или 200 mg Q2W в продължение на 24 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб; приблизително 0,5% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 1% имат неутрализиращи антитела.

Независимо от възрастта или популацията, до 7% от пациентите в групите на плацебо са били положителни за антитела към дупилумаб. До 3% показват персистиращ ADA отговор и до 2% имат неутрализиращи антитела.

По-малко от 1% от пациентите, които са получавали дупилумаб в одобрените схеми на прилагане, са имали висок титър на ADA отговори, свързани с намалена експозиция и ефикасност. Освен това, един пациент е имал серумна болест и един - реакция, подобна на серумна болест ($<0,1\%$), свързана с високи ADA титри (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Атопичен дерматит

Юноши (12 до 17 години)

Безопасността на дупилумаб е оценена в едно проучване при 250 пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD-1526). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти, проследявани до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучванията при възрастни с атопичен дерматит.

Деца от 6 до 11 години

Безопасността на дупилумаб е оценена в проучване при 367 пациенти на възраст от 6 до 11 години с тежък атопичен дерматит (AD-1652). Профилът на безопасност на дупилумаб със съпътстваща TCS при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучвания при възрастни и юноши с атопичен дерматит.

Деца от 6 месеца до 5 години

Безопасността на дупилумаб със съпътстваща TCS е оценена в проучване при 161 пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години с умерен до тежък атопичен дерматит, което включва подгрупа от 124 пациенти с тежък атопичен дерматит (AD-1539). Профилът на безопасност на дупилумаб със съпътстваща TCS при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години с атопичен дерматит.

Атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката

Безопасността на дупилумаб е оценена при 27 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката (AD-1924). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти до 16-та седмица е в съответствие с профила на безопасност от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с умерен до тежък AD.

Астма

Юноши (12 до 17 години)

Общо 107 юноши на възраст от 12 до 17 години с астма са били включени в 52-седмичното проучване QUEST. Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този при възрастни.

Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена при 89 пациенти в юношеска възраст с умерена до тежка астма, които са включени в открито разширено проучване (TRAVERSE). В това проучване пациентите са проследявани до 96 седмици. Профилът на безопасност на дупилумаб в TRAVERSE е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основните проучвания за астма при лечение до 52 седмици.

Деца от 6 до 11 години

При деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма (VOYAGE), допълнителната нежелана реакция ентеробиоза се съобщава при 1,8 % (5 пациенти) в групите на дупилумаб и при нито една в групата на плацебо. Всички случаи на ентеробиоза са били леки до умерени и пациентите са се възстановили с антихелминтно лечение без прекъсване на лечението с дупилумаб.

При деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма, еозинофилия (еозинофили $\geq 3\,000$ клетки/ μl или считани от изследователя за нежелано събитие) се съобщава в 6,6 % от групите на дупилумаб и 0,7 % в групата на плацебо. Повечето случаи на еозинофилия са леки до умерени и не

са свързани с клинични симптоми. Тези случаи са преходни, намаляват с времето и не са довели до прекратяване на лечението с дупилумаб.

Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена в отворено разширено проучване (EXCURSION) при деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма, които преди това са участвали във VOYAGE. От 365 пациенти, които са участвали в EXCURSION, 350 са завършили 52 седмици лечение, а 228 пациенти са завършили лечение с кумулативна продължителност 104 седмици (VOYAGE и EXCURSION). Профилът на дългосрочна безопасност на дупилумаб в EXCURSION е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основното проучване за астма (VOYAGE) за 52 седмици лечение.

ЕоЕ

Юноши (12 до 17 години)

Общо 99 юноши на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ са включени в проучванията TREET (част А и Б). Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Деца от 1 до 11 години

Безопасността на дупилумаб е оценена в проучване при 101 деца на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ (ЕоЕ KIDS част А). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван при възрастни и юноши на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ.

На общо 98 пациенти, завършили част А, е предоставена възможност да се включат в 36-седмичен период на продължение на активното лечение (ЕоЕ KIDS част Б). Профилът на безопасност на дупилумаб до седмица 52 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16.

Хронична спонтанна уртикария

Юноши (12 до 17 години)

Безопасността на дупилумаб е оценена при 12 юноши на възраст 12 до 17 години с ХСУ, включени в CUPID (Проучване А, В и С). Съобщава се за нежелано събитие при един участник в юношеска възраст, лекуван с дупилумаб.

Дългосрочна безопасност

Атопичен дерматит

Профилът на безопасност на дупилумаб + локален кортикостероид (CHRONOS) при възрастни пациенти с атопичен дерматит до седмица 52 е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16. Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена в открито продължение на проучване при пациенти на възраст от 6 месеца до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD-1434). Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, наблюдавани до седмица 52 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучванията AD-1526, AD-1652 и AD-1539. Профилът на дългосрочна безопасност на дупилумаб, наблюдаван при деца и юноши, е в съответствие с този, наблюдаван при възрастни с атопичен дерматит.

Многоцентровото, открито, разширено проучване фаза 3 OLE (AD-1225) оценява дългосрочната безопасност на повторни дози дупилумаб при 2 677 възрастни с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD) с експозиция на дозата 300 mg седмично (99,7%), включително 179, които са завършили най-малко 260 седмици от проучването. Дългосрочният профил на безопасност, наблюдаван в това проучване до 5 години, най-общо съответства на профила на безопасност на дупилумаб, наблюдаван в контролираните проучвания.

Астма

Профилът на безопасност на дупилумаб в 96-седмичното дългосрочно проучване за безопасност (TRAVERSE) е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основните проучвания за

астма при лечение до 52 седмици.

Профилът на безопасност на дупилумаб при деца с астма на възраст от 6 до 11 години, участвали в 52-седмичното дългосрочно проучване за безопасност (EXCURSION), е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основното проучване за астма (VOYAGE) за 52 седмици лечение.

CRSwNP

Профилът на безопасност на дупилумаб при възрастни с CRSwNP до седмица 52 е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 24.

Еозинофилен езофагит

Профилът на безопасност на дупилумаб до седмица 52 при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи (TREET част B) и при деца от 1 до 11-годишна възраст (ЕоЕ KIDS част B) като цяло е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 24 в TREET части A и B и на седмица 16 в ЕоЕ KIDS част A.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране на дупилумаб. В случай на предозиране, наблюдавайте пациента за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно назначете подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати, средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH05

Механизъм на действие

Дупилумаб е рекомбинантно човешко IgG4 моноклонално антитяло, което инхибира интерлевкин-4 и интерлевкин-13 сигнализацията. Дупилумаб инхибира IL-4 сигнализацията чрез тип I рецептора (IL-4R α / γ c), и IL-4 и IL-13 сигнализацията чрез тип II рецептора (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 и IL-13 са основните медиатори на възпалителните заболявания тип 2 при хора, като атопичен дерматит, астма, CRSwNP, PN, ЕоЕ, ХОББ и ХСУ. Блокирането на IL-4 / IL-13 пътя чрез дупилумаб при пациентите намалява много от медиаторите на тип 2 възпалението.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните изпитвания при атопичен дерматит, лечението с дупилумаб е свързано с намаляване от изходното ниво на концентрациите на биомаркерите на тип 2 имунитета, като тимусен и регулиращ-активацията хемокин (TARC/CCL17), общ серумен IgE и алерген-специфичен IgE в серума. При лечение с дупилумаб при възрастни и юноши с атопичен дерматит се наблюдава намаляване на лактат дехидрогеназата (LDH), биомаркер, свързан с активността и тежестта на заболяването атопичен дерматит (AD).

При възрастни и юноши с астма, лечението с дупилумаб в сравнение с плацебо значително намалява FeNO и циркулиращите концентрации на еотаксин-3, общ IgE, алерген специфични IgE, TARC и

периостин, биомаркери тип 2, оценени в клинични проучвания. Тези намаления при възпалителните биомаркери тип 2 са сравними за схемите с 200 mg на всеки две седмици и 300 mg на всеки две седмици. При педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 11 години) с астма, лечението с дупилумаб в сравнение с плацебо значително намалява FeNO и циркулиращите концентрации на общия IgE, алерген специфичния IgE и TARC, биомаркерите тип 2, оценени в клинични проучвания. Тези маркери са били близо до максимална супресия след 2 седмици лечение, с изключение на IgE, който намалява по-бавно. Тези ефекти се запазват по време на лечението.

При пациенти с ХОББ лечението с дупилумаб намалява биомаркерите тип 2, включително FeNO и общия IgE, в сравнение с плацебо. На седмица 4 са наблюдавани намаления на FeNO. Тези ефекти при биомаркерите тип 2 се запазват по време на лечението с дупилумаб.

Клинична ефикасност и безопасност при atopичен дерматит

Възрастни с atopичен дерматит

Ефикасността и безопасността на дупилумаб като монотерапия и в комбинация с локални кортикостероиди са оценени в три основни рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (SOLO 1, SOLO 2, и CHRONOS), при 2 119 пациенти на възраст 18 и повече години с умерено тежък до тежък atopичен дерматит (AD), определен със скор ≥ 3 по скалата за глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA), скор ≥ 16 по индекса за разпространеност и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) и минимално ангажиране $\geq 10\%$ от площта на телесна повърхност (body surface area, BSA). Подходящите пациенти, включени в тези три проучвания, са имали предшестваш недостатъчен отговор към локално лечение.

При всичките три проучвания, пациентите са получавали дупилумаб подкожни инжекции (s.c.) приложени като 1) начална доза 600 mg дупилумаб (две инжекции от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg веднъж на всеки 2 седмици (Q2W); или 2) начална доза 600 mg дупилумаб на ден 1, последвана от 300 mg веднъж седмично (QW); или 3) съответстващо плацебо. При необходимост да се контролират непоносимите симптоми на atopичен дерматит, на пациентите е позволено да получават спасително лечение (което включва по-мощни кортикостероиди за локално приложение или системни имunosупресори) по преценка на изследователя. Пациентите, които са получили спасително лечение, се считат за неотговорили.

Крайни точки

При всичките три основни проучвания, съставните първични крайни точки са процентът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“), с понижение от ≥ 2 точки по скалата IGA от 0-4 и процентът на пациентите с подобрение от най-малко 75% на EASI (EASI-75). Основните вторични и други клинично значими вторични крайни точки са представени в таблица 8.

Изходни характеристики

В проучванията с монотерапия (SOLO 1 и SOLO 2) във всички групи на лечение средната възраст е 38,3, средното тегло е 76,9 kg, 42,1% са от женски пол, 68,1% са от бялата раса, 21,8% са от азиатската раса и 6,8% са от черната раса. В тези проучвания, 51,6% от пациентите са имали изходен скор по IGA 3 (умерено тежък до тежък atopичен дерматит), 48,3% от пациентите са имали изходен скор по IGA 4 (тежък atopичен дерматит), а 32,4% от пациентите са получавали предшествашо лечение със системни имunosупресори. Средният изходен скор по EASI е 33,0, средният седмичен изходен скор по цифровата скала за оценка на пруритус (Numerical Rating Scale, NRS) е 7,4, средният изходен скор по POEM е 20,5, средният изходен DLQL е 15,0 и средният изходен общ скор по HADS е 13,3.

В проучването със съпътстващо приложение на TCS (CHRONOS) във всички групи на лечение средната възраст е 37,1, средното тегло е 74,5 kg, 39,7% са от женски пол, 66,2% са от бялата раса, 27,2% са от азиатската раса и 4,6% са от черната раса. В това проучване, 53,1% от пациентите са имали изходен скор по IGA 3 и 46,9% от пациентите са имали изходен скор по IGA 4, а 33,6% от пациентите са получавали предшествашо лечение със системни имunosупресори. Средният изходен

скор по EASI е 32,5, средният седмичен изходен скор по скалата NRS за пруритус е 7,3, средният изходен скор по POEM е 20,1, средният изходен DLQL е 14,5 и средният изходен общ скор по HADS е 12,7.

Клиничен отговор

16-седмични проучвания с монотерапия (SOLO 1 и SOLO 2) и 52-седмично проучване със съпътстваща употреба на TCS (CHRONOS)

В SOLO 1, SOLO 2 и CHRONOS от изходното ниво до седмица 16, значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб са постигнали отговор 0 или 1 по IGA, EASI-75, и/или подобрение с ≥ 4 пункта по скалата NRS за пруритус (основна вторична крайна точка), в сравнение с плацебо (вж. таблица 8).

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на монотерапия с дупилумаб или в комбинация с TCS, са постигнали бързо подобрение по скалата NRS за пруритус в сравнение с плацебо или плацебо + TCS (определено като подобрение с ≥ 4 пункта още на седмица 2; съответно $p < 0,01$ и $p < 0,05$).

В проучването CHRONOS до седмица 52 е наблюдаван траен терапевтичен ефект на дупилумаб (вж. таблица 8).

Резултатите за ефикасност за първичните, основните вторични и други клинично значими вторични крайни точки за всичките три проучвания са представени в таблица 8.

Таблица 8: Резултати за ефикасност на монотерапия с дупилумаб на 16-та седмица (FAS) и със съпътстваща употреба на TCS^a на седмица 16 и седмица 52

	SOLO 1 Седмица 16 (FAS) ^b		SOLO 2 Седмица 16 (FAS) ^b		CHRONOS Седмица 16 (FAS) ^ж		CHRONOS Седмица 52 (FAS Седмица 52) ^з	
	Плацебо	Дупилумаб 300 mg Q2W	Плацебо	Дупилумаб 300 mg Q2W	Плацебо + TCS	Дупилумаб 300 mg Q2W + TCS	Плацебо + TCS	Дупилумаб 300 mg Q2W + TCS
Рандомизирани пациенти	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 или 1 ^в , % респондери ^г	10,3 %	37,9 % ^ж	8,5 %	36,1 % ^ж	12,4 %	38,7 % ^й	12,5 %	36,0 % ^ж
EASI-50, % респондери ^г	24,6 %	68,8 % ^ж	22,0 %	65,2 % ^ж	37,5 %	80,2 % ^й	29,9 %	78,7 % ^й
EASI-75, % респондери ^г	14,7 %	51,3 % ^ж	11,9 %	44,2 % ^ж	23,2 %	68,9 % ^ж	21,6 %	65,2 % ^ж
EASI-90, % респондери ^г	7,6 %	35,7 % ^ж	7,2 %	30,0 % ^ж	11,1 %	39,6 % ^й	15,5 %	50,6 % ^й
Пруритус по NRS, средна % промяна по LS от изходно ниво (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^ж (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^ж (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^ж (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ^и (6,17)
Пруритус по NRS (подобрене с ≥4 пункта), % респондери ^{г,д,е}	12,3 % (26/212)	40,8 % ^ж (87/213)	9,5% (21/221)	36,0 % ^ж (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % ^ж (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % ^ж (44/86)

LS = най-малките квадрати; SE= стандартна грешка

^a Всички пациенти са били на фонова локална терапия с кортикостероиди и на пациентите е било разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин.

^b Цялата анализирана група (full analysis set, FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^в Респондер се определя като пациент с IGA 0 или 1 („чист“ или „почти чист“) с намаление от > 2 пункта по скалата 0-4 IGA.

^г Пациенти, които са получили спасително лечение или имат липсващи данни, се считат за неповлияни се (нереспондери).

^д Броят на пациентите с изходен пруритус по NRS ≥4 като знаменател.

^е Значително по-голяма част от пациентите на дупилумаб са имали подобрене на пруритуса по NRS от ≥ 4 пункта в сравнение с плацебо на седмица 2 (p <0,01).

^ж p-стойност < 0,0001, статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост

^з Цялата анализирана група (FAS) включва всички рандомизирани пациенти. FAS седмица 52 включва всички пациенти, рандомизирани най-малко една година преди крайната дата на първичния анализ.

^и номинална p-стойност = 0,0005

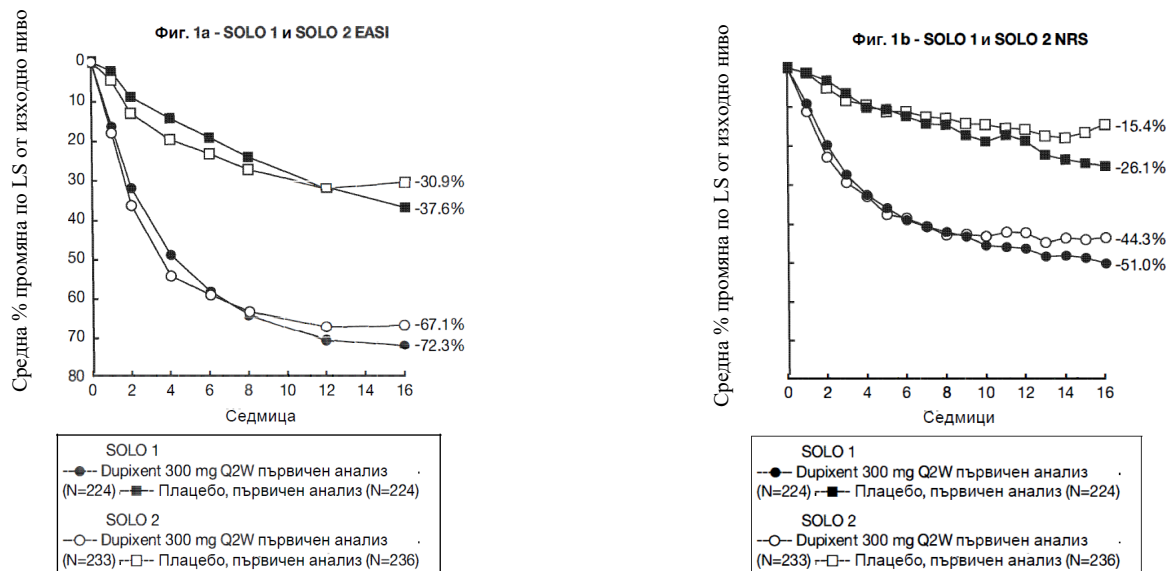
^й номинална p-стойност < 0,0001

При SOLO1, SOLO2 и CHRONOS са наблюдавани подобни резултати при пациенти, получаващи дупилумаб 300 mg QW.

Фигура 1a и фигура 1b показват средната процентна промяна от изходното ниво по EASI и средната процентна промяна от изходното ниво по NRS съответно до седмица 16 в SOLO1 и SOLO2.

Фигура 2a и Фигура 2b показват средната процентна промяна от изходното ниво по EASI и средната процентна промяна от изходното ниво по NRS, съответно до седмица 52 в CHRONOS.

Фигура 1: Средна % промяна по EASI (Фиг. 1a) и по NRS (Фиг. 1b) от изходно ниво при SOLO 1^a и SOLO 2^a (FAS)^b



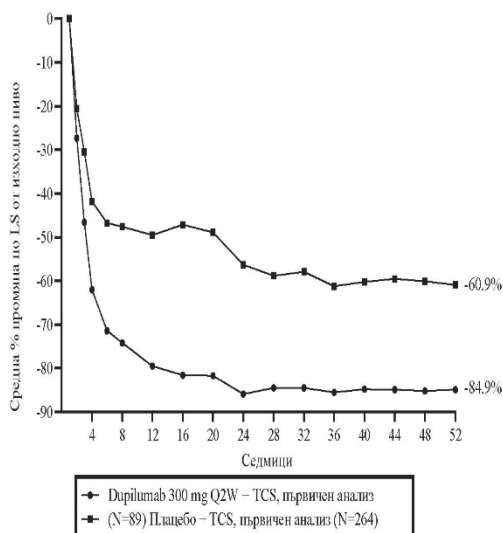
LS = най-малките квадрати

^a В първичните анализи на крайните точки за ефикасност, пациенти, които са получили спасително лечение или имат липсващи данни се считат за неповлияни се (нереспондери).

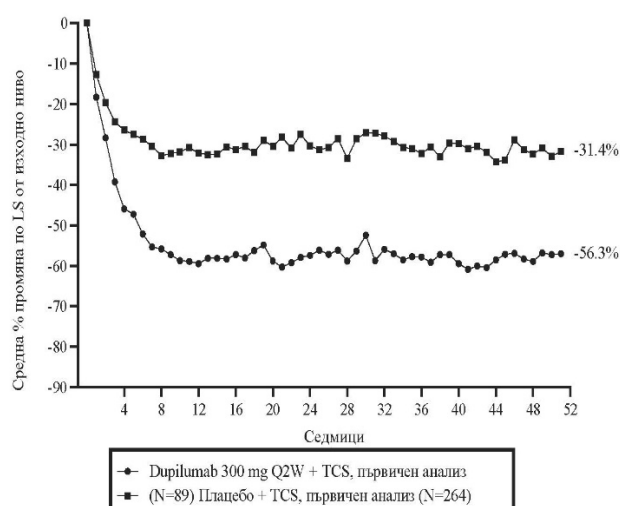
^b Цялата анализирана група (FAS) включва всички рандомизирани пациенти

Фигура 2: Средна % промяна по EASI и по NRS от изходно ниво при CHRONOS^a (FAS Седмица 52)^b

Фиг. 2a - CHRONOS EASI



Фиг. 2б - CHRONOS NRS



LS = най-малките квадрати

^a В първичните анализи на крайните точки за ефикасност, пациенти, които са получили спасително лечение или имат липсващи данни се считат за неповлияни се (нереспондери).

^b Цялата анализирана група (FAS) на седмица 52 включва всички рандомизирани пациенти най-малко една година преди крайната дата на първичния анализ.

Ефектите от лечението в подгрупите (тегло, възраст, пол, раса и основно лечение, включително имunosупресори) в SOLO 1, SOLO 2 и CHRONOS съответстват на резултатите от общата популация на всяко от тези проучвания.

Клиничен отговор при пациенти, които не са адекватно контролирани с, имат непоносимост към или на които не е препоръчано лечение с циклоспорин (проучване CAFE)

Проучването CAFE оценява ефикасността на дупилумаб в сравнение с плацебо по време на 16-седмичен период на лечение, приложен със съпътстваща терапия TCS, при възрастни пациенти с AD, които не са адекватно контролирани с перорален циклоспорин или са с непоносимост към пероралния циклоспорин или когато понастоящем това лечение е противопоказано или не е медицински препоръчително.

Включени са общо 325 пациенти, при 210 пациенти, които преди това са били изложени на циклоспорин и 115 пациенти, които никога не са били изложени на циклоспорин, тъй като лечението с циклоспорин не е медицински препоръчително. Средната възраст е била 38,4 години, 38,8% са жени, средният изходен EASI скор е 33,1, средният BSA е 55,7, средният седмичен NRS за пруритус е 6,4 и средният DLQI на изходно ниво е 13,8.

Първичната крайна точка (делът на пациентите с EASI-75) и вторичните крайни точки за 16-седмичното проучване CAFE са обобщени в таблица 9.

Таблица 9: Резултати от първичните и вторичните крайни точки в проучването CAFE

	Плацебо + TCS	Дупилумаб 300 mg всяка втора седмица + TCS	Дупилумаб 300 mg всяка седмица+TCS
Рандомизирани пациенти	108	107	110
EASI-75, % респондери	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, средна % промяна по LS от изходно ниво (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Пруритус по NRS, средна % промяна по LS от изходно ниво (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, средна промяна по LS от изходно ниво (+/- SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(всички p-стойности < 0,0001 статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост)

В подгрупата от пациенти, наподобяваща проучваната популация в CAFE, в рамките на 52-седмичното проучване CHRONOS, 69,6% от пациентите, лекувани с дупилумаб 300 mg на всеки две седмици са достигнали EASI-75 на седмица 16, спрямо 18,0% от лекуваните пациенти с плацебо и 52,4% от пациентите, лекувани с дупилумаб 300 mg на всеки две седмици спрямо 18,6% от лекуваните пациенти с плацебо на седмица 52. В тази подгрупа процентната промяна на NRS за пруритус от изходното ниво е -51,4% спрямо -30,2% на седмица 16 и -54,8% спрямо -30,9% на седмица 52, за групата на дупилумаб 300 mg на всеки две седмици и съответно групата с плацебо.

Поддържане и трайност на отговора (SOLO CONTINUE проучване)

За да се оцени поддържането и трайността на отговора, пациентите, лекувани с дупилумаб в продължение на 16 седмици при проучвания SOLO 1 и SOLO 2, които са постигнали IGA 0 или 1 или EASI-75, са били рандомизирани в проучване SOLO CONTINUE за допълнително 36-седмично лечение с дупилумаб или плацебо, при кумулативно 52-седмично проучване на лечението. Крайните точки са оценени на 51 или 52 седмица.

Съставните първични крайни точки са разликата в процентната промяна на EASI от изходните стойности на SOLO 1 и SOLO 2 на изходното ниво (седмица 0) и седмица 36, и процентът от пациентите с EASI-75 на 36-та седмица при пациенти с изходно EASI-75.

Пациентите, които са продължили със същата схема на прилагане, получена при проучвания SOLO 1 и SOLO 2 (300 mg всяка втора седмица или 300 mg всяка седмица), показват оптимален ефект при

поддържане на клиничния отговор, докато ефикасността при други схеми на прилагане намалява по доза-зависим начин.

Първичните и вторичните крайни точки за 52-седмичното проучване SOLO CONTINUE са обобщени в таблица 10.

Таблица 10: Резултати от първични и вторични крайни точки в проучване SOLO CONTINUE

	плацебо	дупилумаб 300 mg		
	N=83	всяка 8-ма седмица N=84	всяка 4-та седмица N=86	всяка втора/първа седмица N=169
Съставни първични крайни точки				
LS средна промяна (SE) между изходно ниво и седмица 36 в процентната промяна на EASI скор от основното проучване на изходно ниво	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Процент пациенти с EASI-75 не седмица 36 за пациенти с EASI-75 на изходно ниво, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Основни вторични крайни точки				
Процент пациенти, чиито IGA отговор на седмица 36 се поддържа с 1 пункт от изходно ниво при подгрупа пациенти с IGA (0,1) на изходно ниво, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Процент пациенти с IGA (0,1) на седмица 36 в подгрупа пациенти с IGA (0,1) на изходно ниво, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Процент пациенти, чиито пик на пруритус по NRS се увеличава с ≥3 точки от изходно ниво на седмица 35 при подгрупа пациенти с пик на пруритус по NRS ≤7 на изходно ниво, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p-стойност < 0,05, *p-стойност < 0,01, **p-стойност < 0,001, ***p-стойност $\leq$ 0,0001 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост)

В проучване SOLO CONTINUE, се наблюдава тенденция за увеличаване на свързаната с терапията ADA позитивност с удължаване на интервалите на прилагане. Свързана с терапията ADA: веднъж седмично: 1,2%; на всеки две седмици: 4,3%; на всеки четири седмици: 6,0%; на всеки осем седмици: 11,7%. ADA отговори, продължаващи повече от 12 седмици: веднъж седмично: 0,0%; на всеки две седмици: 1,4%; на всеки четири седмици: 0,0%; на всеки осем седмици: 2,6%.

Качество на живот/резултати, съобщени от пациентите при atopичен дерматит

При двете проучвания с монотерапия (SOLO 1 и SOLO 2) и в двете групи с дупилумаб 300 mg на всеки две седмици и 300 mg веднъж седмично значимо се подобряват симптомите, съобщени от пациентите, и влиянието на AD върху съня, тревожността и депресивните симптоми, измерени по HADS, и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез общите скорове POEM и DLQI, съответно на седмица 16, в сравнение с плацебо (вж. таблица 11).

Подобно, в проучването със съпътстващо приложение на TCS (CHRONOS), дупилумаб 300 mg на всеки две седмици + TCS и дупилумаб 300 mg веднъж седмично + TCS подобряват симптомите на

пациента и влиянието на AD върху съня и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез общите скорове на POEM и DLQI, съответно на седмица 52, в сравнение с плацебо + TCS (вж. таблица 11).

Таблица 11: Допълнителни резултати от вторичните крайни точки при монотерапия с дупилумаб на седмица 16 и съпътстваща употреба на TCS на седмица 16 и седмица 52

	SOLO 1 Седмица 16 (FAS)		SOLO 2 Седмица 16 (FAS)		CHRONOS Седмица 16 (FAS)		CHRONOS Седмица 52 (FAS Week 52)	
	Плацебо	Дупилумаб 300 mg Q2W	Плацебо	Дупилумаб 300 mg Q2W	Плацебо +TCS	Дупилумаб 300 mg Q2W + TCS	Плацебо +TCS	Дупилумаб 300 mg Q2W + TCS
Рандомизирани пациенти	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, средна промяна по LS от изходно ниво (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^c (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^c (0,57)
POEM средна промяна по LS от изходно ниво (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^c (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^c (0,78)
HADS, средна промяна по LS от изходно ниво (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 ^b (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^d (0,71)
DLQI (подобрене с ≥ 4 пункта), % респондери ^г	30,5 % (65/213)	64,1 % ^c (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^c (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^c (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^c (68/85)
POEM (подобрене с ≥ 4 пункта), % респондери ^г	26,9 % (60/223)	67,6 % ^c (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % ^c (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % ^c (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % ^c (68/89)
Пациенти, постигнали скор < 8 по скалата на HADS-тревожност и HADS-депресия, < 8 % ^г	12,4 % (12/97)	41,0 % ^c (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % ^c (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % ^ж (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % ^ж (23/53)

LS = най-малките квадрати; SE = стандартна грешка

^a р-стойност < 0.0001 , ^b р-стойност < 0.001 , ^в р-стойност < 0.05 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост).

^г Броят на пациентите с изходен пруритус по DLQI, POEM и HADS като знаменател.

^д номинална р-стойност $< 0,05$, ^е номинална р-стойност $< 0,0001$, ^ж номинална р-стойност $< 0,001$

При SOLO1, SOLO2 и CHRONOS са наблюдавани подобни резултати при пациенти, получаващи дупилумаб 300 mg QW.

Юноши с atopичен дерматит (на възраст от 12 до 17 години)

Ефикасността и безопасността на монотерапията с дупилумаб при пациенти в юношеска възраст е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване (AD-1526) при 251 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерено тежък до тежък atopичен дерматит (AD), определен чрез глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) със скор ≥ 3 при общата оценка на AD лезиите по скалата за тежест от 0 до 4, скор ≥ 16 по индекса за

разпространеност и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) при скала от 0 до 72 и минимално ангажиране $\geq 10\%$ от площта на телесна повърхност (body surface area, BSA). Подходящите пациенти, включени в това проучване, са имали предшестващ недостатъчен отговор към локално лечение.

Пациентите са получавали дупилумаб подкожни инжекции (s.c.) приложени като 1) начална доза 400 mg дупилумаб (две инжекции по 200 mg всяка) на ден 1, последвана от 200 mg веднъж на всеки две седмици (Q2W) при пациенти с изходно тегло < 60 kg или начална доза 600 mg дупилумаб (две инжекции по 300 mg всяка) на ден 1, последвана от 300 mg Q2W при пациенти с изходно тегло ≥ 60 kg; или 2) начална доза 600 mg дупилумаб (две инжекции по 300 mg всяка) на ден 1, последвана от 300 mg на всеки 4 седмици (Q4W) независимо от изходното телесно тегло; или 3) съответстващо плацебо. При необходимост от контролиране на непоносими симптоми, на пациентите е разрешено да получават спасително лечение по преценка на изследователя. Пациентите, които са получили спасително лечение, се считат за нереспондери.

В това проучване, средната възраст е 14,5 години, медианата на телесното тегло е 59,4 kg, 41,0 % са жени, 62,5% са бели, 15,1% са от азиатски произход, а 12,0% са чернокожи. На изходно ниво 46,2% от пациентите са имали изходен скор по IGA 3 (умерено тежък до тежък AD), 53,8% от пациентите са имали изходен скор по IGA 4 (тежък AD), средното ангажиране на BSA е 56,5%, а 42,4 % от пациентите са получавали предшестващо лечение със системни имunosупресори. Освен това, средният изходен скор по индекса за разпространеност и тежест на екземата (EASI) е 35,5, средният седмичен изходен скор по цифровата скала за оценка на пика на пруритус (Numerical Rating Scale, NRS) е 7,6, средният изходен скор по скалата за оценка на екземата от страна на пациента (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) е 21,0, а средният изходен скор по дерматологичния индекс за качество на живот при деца (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) е 13,6. Като цяло, 92,0% от пациентите са имали най-малко едно съпътстващо алергично заболяване; 65,6% са имали алергичен ринит, 53,6% са имали астма, а 60,8% са имали хранителни алергии.

Съставната първична крайна точка е процентът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“) с подобрение от най-малко 2 пункта и процентът на пациентите с EASI-75 (подобрене от най-малко 75% по EASI), от изходното ниво до седмица 16.

Клиничен отговор

Резултатите за ефикасност на седмица 16 от проучването за атопичен дерматит при юноши са представени в таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност на дупилумаб в проучването за атопичен дерматит при юноши на седмица 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Плацебо	Дупилумаб 200 mg (<60 kg) и 300 mg (≥60 kg) Q2W
Рандомизирани пациенти	85^a	82^a
IGA 0 или 1 ^b , % респондери ^b	2,4%	24,4% ^г
EASI-50, % респондери ^b	12,9%	61,0% ^г
EASI-75, % респондери ^b	8,2%	41,5% ^г
EASI-90, % респондери ^b	2,4%	23,2% ^г
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^г (3,99)
Пруритус по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^г (3,43)
Пруритус по NRS (подобрене с ≥4-пункта), % респондери ^b	4,8%	36,6% ^г
CDLQI, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^г (0,50)
CDLQI, (подобрене с ≥6-пункта), % респондери	19,7%	60,6% ^д
РОЕМ, LS средна промяна от изходното ниво (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^г (0,76)
РОЕМ, (подобрене с ≥6-пункта), % респондери	9,5%	63,4% ^д

^a пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^b респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление от ≥2 пункта по скалата IGA от 0-4.

^b пациенти, които са получили спасително лечение, или са с липсващи данни, се считат за неповлияли се (58,8% и 20,7% съответно в групата на плацебо и дупилумаб).

^г р-стойност <0,0001 (статистически значима спрямо плацебо с корекция за множественост)

^д номинална р-стойност < 0.0001

По-голям процент от пациентите, рандомизирани на плацебо, са имали нужда от спасително лечение (локални кортикостероиди, системни кортикостероиди или системни нестероидни имуносупресори), в сравнение с групата на дупилумаб (съответно 58,8% и 20,7%).

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб са постигнали бързо подобрене по скалата NRS за сърбеж в сравнение с плацебо (определено като подобрене с ≥4 пункта още на седмица 4; номинална р <0,001), а процентът на пациентите, отговорили по скалата NRS за пруритус е продължил да се повишава по време на лечението.

В групата на дупилумаб значимо се подобряват симптомите, съобщени от пациентите, влиянието на AD върху съня и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез скоростите по скалите РОЕМ, и CDLQI на седмица 16, в сравнение с плацебо.

Дългосрочната ефикасност на дупилумаб при юноши с умерено тежък до тежък AD, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб, е оценена в открито продължение на проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, наблюдавана на седмица 16 се запазва до седмица 52.

Педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 11 години)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб при педиатрични пациенти със съпътстващо приложение на TCS е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AD-1652) при 367 участници на възраст от 6 до 11 години с тежък AD, определен чрез IGA скор 4 (скала от 0 до 4), EASI скор ≥ 21 (скала от 0 до 72) и минимално ангажиране $\geq 15\%$ от BSA. Подходящите пациенти, включени в това проучване, са имали предшестващ недостатъчен отговор към локално лечение. Включването е стратифицирано според изходното тегло (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Пациентите в групата на дупилумаб Q2W + TCS с изходно тегло < 30 kg са получили начална доза 200 mg на ден 1, последвана от 100 mg Q2W от седмица 2 до седмица 14, а пациентите с изходно тегло ≥ 30 kg са получили начална доза 400 mg на ден 1, последвана от 200 mg Q2W от седмица 2 до седмица 14. Пациентите в групата на дупилумаб Q4W + TCS са получили начална доза 600 mg на ден 1, последвана от 300 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12, независимо от теглото.

В това проучване, средната възраст е 8,5 години, медианата на телесното тегло е 29,8 kg, 50,1% от пациентите са жени, 69,2% са бели, 16,9% са чернокожи, а 7,6% са от азиатски произход. На изходно ниво, средното ангажиране на BSA е 57,6%, а 16,9% са получавали предшестващо лечение със системни нестероидни имunosупресори. Средният изходен EASI скор е 37,9, а средната седмична стойност на дневния най-лош скор на сърбежа е 7,8 по скалата 0-10, средният изходен SCORAD скор е 73,6, изходният POEM скор е 20,9, а средният изходен CDLQI е 15,1. Като цяло, 91,7% от участниците са имали най-малко едно съпътстващо алергично заболяване; 64,4% са имали хранителни алергии, 62,7% са имали други алергии, 60,2% са имали алергичен ринит, а 46,7% са имали астма.

Съставната първична крайна точка е процентът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“) с подобрение от най-малко 2 пункта и процентът на пациентите с EASI-75 (подобриение от най-малко 75% по EASI), от изходното ниво до седмица 16.

Клиничен отговор

В таблица 13 са представени резултатите според групите на изходното тегло за одобрените схеми на прилагане.

Таблица 13: Резултати за ефикасност на дупилумаб със съпътстващо приложение на TCS в AD-1652 на седмица 16 (FAS)^a

	Дупилумаб 300 mg Q4W ^г + TCS	Плацебо +TCS	Дупилумаб 200 mg Q2W ^д + TCS	Плацебо + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 или 1 ^б , % респондери ^б	32,8% ^е	11,4%	39,0% ^з	9,7%
EASI-50, % респондери ^б	91,0% ^е	43,1%	86,4% ^ж	43,5%
EASI-75, % респондери ^б	69,7% ^е	26,8%	74,6% ^ж	25,8%
EASI-90, % респондери ^б	41,8% ^е	7,3%	35,6% ^з	8,1%
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-82,1% ^е (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^ж (3,61)	-48,3% (3,63)
Пруритус по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-54,6% ^е (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^ж (4,01)	-25,0% (3,95)
Пруритус по NRS (подобрене с ≥4 пункта), % респондери ^б	50,8% ^е	12,3%	61,4% ^ж	12,9%
CDLQI, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)	-10,6 ^е (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^ж (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (подобрене с ≥6 пункта), % респондери	77,3% ^ж	38,8%	80,8% ^ж	35,8%
РОЕМ, LS средна промяна от изходно ниво (+/- SE)	-13,6 ^е (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^ж (0,90)	-4,7 (0,91)
РОЕМ, (подобрене с ≥6 пункта), % респондери	81,7% ^ж	32,0%	79,3% ^ж	31,1%

^a пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^б респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”).

^в пациенти, които са получили спасително лечение, или са с липсващи данни, се считат за неповлияни се (нереспондери).

^г на Ден 1, пациентите са получили 600 mg дупилумаб (вж. точка 5.2).

^д на Ден 1, пациентите са получили 400 mg (изходно тегло ≥ 30 kg) дупилумаб.

^е р-стойност < 0,0001 (статистически значима спрямо плацебо с корекция за множественост)

^ж номинална р-стойност < 0,0001

^з номинална р-стойност = 0,0002

По-голям процент от пациентите, рандомизирани на дупилумаб + TCS, са постигнали подобрене в пика на пруритус по скалата NRS в сравнение с плацебо + TCS (определено като подобрене с ≥4 пункта на седмица 4).

В групата на дупилумаб значимо се подобряват симптомите, съобщени от пациентите, влиянието на AD върху съня и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез скоростите по скалите РОЕМ, и CDLQI на седмица 16, в сравнение с плацебо.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб + TCS, е оценена в откритото продължение на проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, наблюдавана на седмица 16, се запазва до седмица 52. Някои пациенти, които са получавали дупилумаб 300 mg Q4W + TCS, показват допълнителна клинична полза при повишаване на дозата до дупилумаб 200 mg Q2W + TCS. Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, проследявани до седмица 52, е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучванията AD-1526 и AD-1652.

Педиатрични пациенти (възраст от 6 месеца до 5 години)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AD-1539) при 162 пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години, с умерено тежък до тежък AD (ITT популация), определен чрез IGA скор ≥ 3 (скала от 0 до 4), EASI скор ≥ 16 (скала от 0 до 72) и минимално участие на BSA ≥ 10 . От 162 пациенти, 125 пациенти са имали тежък AD, дефиниран чрез IGA скор 4. Подходящите пациенти, включени в това проучване, са имали предишен недостатъчен отговор към локално лечение. Включването е стратифицирано по изходно тегло (≥ 5 до < 15 kg и ≥ 15 до < 30 kg).

Пациентите в групата на дупилумаб Q4W + TCS с изходно тегло от ≥ 5 до < 15 kg са получили начална доза от 200 mg на Ден 1, последвана от 200 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12, а пациентите с изходно тегло от ≥ 15 до < 30 kg са получили първоначална доза 300 mg на Ден 1, последвана от 300 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12. На пациентите е разрешено да получат спасително лечение по преценка на изследователя. Пациентите, които са получили спасително лечение, се считат за нереспондери.

В AD-1539 средната възраст е 3,8 години, медианата на теглото е 16,5 kg, 38,9% от пациентите са жени, 68,5% са бели, 18,5% са черни и 6,2% са от азиатски произход. На изходно ниво средното ангажиране на BSA е 58,4%, а 15,5% са получавали преди това системни нестероидни имunosупресори. Също така, на изходното ниво средният скор по EASI е 34,1, а средната седмична оценка на най-лошия възможен сърбеж за деня е 7,6 по скала от 0-10. Като цяло, 81,4% от пациентите са имали поне едно съпътстващо алергично заболяване; 68,3% са имали хранителни алергии, 52,8% са имали други алергии, 44,1% са имали алергичен ринит и 25,5% са имали астма.

Тези изходни характеристики на заболяването са сравними между популациите с умерено тежък до тежък и тежък AD.

Съставната първична крайна точка е делът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“, подобрение поне с 2 точки) и делът на пациентите с EASI-75 (подобриение поне 75% по EASI), от изходното ниво до седмица 16. Първичната крайна точка е делът на пациентите с IGA 0 (чисти) или 1 (почти чисти) на седмица 16.

Клиничен отговор

Резултатите за ефикасност на седмица 16 за AD-1539 са представени в таблица 14.

Таблица 14: Резултати за ефикасност на дупилумаб с придружаващи TCS в AD-1539 на седмица 16 (FAS)^a

	Дупилумаб 200 mg (5 до < 15kg) или 300 mg (15 до < 30 kg) Q4W ^г + TCS (ITT популация) (N=83) ^a	Плацебо + TCS (ITT популация) (N=79)	Дупилумаб 200 mg (5 до < 15kg) или 300 mg (15 до < 30 kg) Q4W ^г + TCS (популация с тежък AD) (N=63)	Плацебо + TCS (популация с тежък AD) (N=62)
IGA 0 до 1 ^{б,в}	27,7% ^д	3,9%	14,3% ^е	1,7%
EASI-50, % респондери ^б	68,7% ^д	20,2%	60,3% ^ж	19,2%
EASI-75 ^б	53,0% ^д	10,7%	46,0% ^ж	7,2%
EASI-90 ^б	25,3% ^д	2,8%	15,9% ^з	0%
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-70,0% ^д (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^ж (5,01)	-10,3% (5,16)
Най-лошото разчесване/сърбеж по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)*	-49,4% ^д (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^ж (5,35)	0,5 (5,40)
Най-лошото разчесване/сърбеж по NRS (≥4-пункта подобрене) ^{в *}	48,1% ^д	8,9%	42,3% ^и	8,8%
Качество на съня на пациента по NRS, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)*	2,0 ^д (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^ж (0,25)	0,2 (0,25)
Болка по кожата на пациента по NRS, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)*	-3,9 ^д (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^ж (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS средна промяна от изходно ниво (+/- SE)*	-12,9 ^д (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^ж (0,93)	-2,5 (0,95)

^a пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^б респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”).

^в пациенти, които са получили спасително лечение (62% и 19% на плацебо и дупилумаб съответно) или са с липсващи данни, се считат за неповлияли се (нереспондери).

^г на Ден 1, пациентите са получили 200 mg дупилумаб (5 до <15 kg) или 300 mg (15 до <30 kg) дупилумаб.

^д р-стойност < 0,0001, ^е номинална р-стойност < 0,05, ^ж номинална р-стойност < 0,0001, ^з номинална р-стойност < 0,005, ^и номинална р-стойност < 0,001

* данни, съобщени от лицето, грижещо се за пациента

Значително по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб + TCS, постигат бързо подобрене по NRS за най-лошо разчесване/сърбеж в сравнение с плацебо + TCS (определено като ≥ 4 пункта подобрене още на седмица 3, номинално $p < 0,005$) и съотношението на пациентите, повлияли се по NRS за най-лошото разчесване/сърбеж, продължават да се увеличават през периода на лечение.

В това проучване дупилумаб значително подобрява свързаното със здравето качество на живот, измерено по CDLQI (при 85 пациенти на възраст от 4 до 5 години) и IDQOL (при 77 пациенти на възраст от 6 месеца до 3 години). В ITT популацията са наблюдавани по-големи средни LS промени в скоростите по CDLQI и IDQOL от изходното ниво до седмица 16 в групата на дупилумаб + TCS (-10,0 и -10,9) в сравнение с групата на плацебо + TCS (-2,5 и -2,0), съответно ($p < 0,0001$). Подобни подобрения както в CDLQI, така и в IDQOL са наблюдавани в популацията с тежък AD.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които са участвали в предишни клинични проучвания на дупилумаб + TCS, са оценени в отворено разширено проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване предполагат, че клиничната полза, постигната на седмица 16, се запазва до седмица 52. Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, проследени до седмица 52, е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучването AD-1539.

Атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката (възрастни и юноши)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб е оценена в 16-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване (AD-1924) при 133 възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката, определен чрез IGA скор (ръце и крака) ≥ 3 (скала от 0 до 4) и скор по цифрова скала за оценка на пиковия пруритус на ръцете и краката (NRS) за максимален интензитет на пруритус ≥ 4 (скала от 0 до 10). Подходящите пациенти са имали предишен неадекватен отговор или непоносимост към лечение на дерматита, засягащ ръцете и краката с локални лекарства за AD.

При AD-1924 38% от пациентите са мъже, 80% са бели, 72% от пациентите са имали изходен IGA скор (ръце и крака) 3 (умерен атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката), а 28% от пациентите са имали на изходно ниво IGA скор (ръце и крака) 4 (тежък атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката). Изходният седмично осреднен скор за пиков пруритус на ръцете и краката по NRS е 7,1.

Първичната крайна точка е била делът на пациентите с IGA скор за ръце и крака 0 (ясно) или 1 (почти ясно) на 16-та седмица. Ключовата вторична крайна точка е била намаляване на сърбежа, измерено чрез пиков пруритус по NRS на ръцете и краката ($\geq$ подобрение с 4 точки). Други съобщени резултати от пациенти включват оценка на болката в кожата на ръцете и краката по NRS (0-10), качеството на съня по NRS (0-10), качеството на живот във въпросника за екзема на ръцете (0-117) (QoLHEQ) и производителността на труда и увреждане (WPAI) (0-100%).

Делът на пациентите с IGA (ръка и крак) 0 до 1 на седмица 16 е 40,3% за дупилумаб и 16,7% за плацебо (разлика в лечението 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Делът на пациентите с подобрение (намаляване) на осреднения за седмицата пиков пруритус на ръцете и краката по NRS ≥ 4 на седмица 16 е 52,2% за дупилумаб и 13,6% за плацебо (разлика в лечението 38,6; 95% CI: 24,06; 53,15). По-големи подобрения за болки в кожата на ръцете и краката по NRS, качество на съня по NRS, QoLHEQ скор и WPAI цялостно увреждане на работата и нарушение на рутинната активност от изходното ниво до седмица 16 са наблюдавани в групата на дупилумаб в сравнение с групата на плацебо (LS средна промяна на дупилумаб спрямо плацебо: -4,66 срещу -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 срещу -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 срещу -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57% срещу -22,83% [номинално $p < 0,001$] и -36,39 % срещу -21,26% [номинално $p < 0,001$] съответно).

Клинична ефикасност и безопасност при астма

Програмата за разработване при астма включва три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, паралелногрупови, многоцентрови проучвания (DRI12544, QUEST и VENTURE) с продължителност на лечението от 24 до 52 седмици, които включват общо 2 888 пациенти (на възраст на и над 12 години). Пациентите са включени без да се изисква минимално изходно ниво на еозинофилите в кръвта или други възпалителни биомаркери тип 2 (напр. FeNO или IgE). Ръководствата за лечение на астма определят тип 2 възпалението като еозинофилия ≥ 150 клетки/ μ l и/или FeNO ≥ 20 ppb. В DRI12544 и QUEST, предварително определените подгрупови анализи включват еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l, FeNO ≥ 25 и ≥ 50 ppb.

DRI12544 е 24-седмично проучване за определяне на дозата, което включва 776 пациенти (на възраст 18 години и по-големи). Дупилумаб спрямо плацебо е оценен при възрастни пациенти с умерена до тежка астма на средна до висока доза инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-агонист.

Първичната крайна точка е промяната от изходно ниво до седмица 12 във форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁) (L). Определена е и годишната честота на събития на тежка екзацербация на астма по време на 24-седмичния плацебо-контролиран период на лечение. Резултатите са оценени в общата популация (неограничена от минимум изходни еозинофили или други възпалителни биомаркери тип 2) и в подгрупите въз основа на изходния брой на еозинофилите в кръвта.

QUEST е 52-седмично, потвърждаващо проучване, което включва 1 902 пациенти (на възраст на и над 12 години). Дупилумаб спрямо плацебо е оценен при 107 юноши и 1 795 възрастни пациенти с персистираща астма на средна до висока доза инхалаторен кортикостероид (ИКС) и втори лекарствен продукт контролер. Пациентите, нуждаещи се от трети контролер са имали право да участват в това изпитване. Първичните крайни точки са годишната честота на събития на тежка екзацербация по време на 52-седмичния плацебо-контролиран период и промяната от изходното ниво в пре-бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 в общата популация (неограничена от минимум изходни еозинофили или други възпалителни биомаркери тип 2) и подгрупите въз основа на изходния брой на еозинофилите в кръвта и FeNO.

VENTURE е 24-седмично проучване с намаляване на пероралните кортикостероиди при 210 пациенти с астма, без ограничения в изходните нива на възпалителните биомаркери тип 2, които имат нужда от перорални кортикостероиди ежедневно, в допълнение към редовната употреба на висока доза инхалаторни кортикостероиди плюс допълнителен контролер. Дозата на пероралните кортикостероиди (ПКС) е била оптимизирана по време на скрининговия период. Пациентите са продължили да получават своето настоящо лекарство за астма по време на проучването, но дозата на пероралните кортикостероиди е намалявана на всеки 4 седмици по време на фазата на намаляване на ПКС (седмица 4-20), докато се поддържа контролът на астмата. Първичната крайна точка е процентното намаление на дозата на пероралния кортикостероид, оценено в общата популация, въз основа на сравняване на дозата на пероралния кортикостероид на седмици 20 до 24, която поддържа контрола на астмата, с предварително оптимизираната (на изходно ниво) доза перорален кортикостероид.

Демографските и изходните характеристики на тези 3 проучвания са дадени в таблица 15 по-долу.

Таблица 15: Демографски и изходни характеристики на изпитванията при астма

Показател	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Средна възраст (години) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% жени	63,1	62,9	60,5
% бели	78,2	82,9	93,8
Продължителност на астмата (години), средна ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Никога не пушили, (%)	77,4	80,7	80,5
Среден брой екзацербации през предходната година ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Употреба на висока доза ИКС (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Изходна стойност на ФЕО ₁ (L) преди дозата ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Среден процент на прогнозирания ФЕО ₁ на изходно ниво (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Обратимост (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Среден скор по ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)

Среден скор по AQLQ ($\pm$ SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Атопично заболяване в анамнезата % Общо (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7, 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Среден FeNO ppb ($\pm$ SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% пациенти с FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Среден общ IgE IU/ml ($\pm$ SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Среден брой еозинофили на изходно ниво ($\pm$ SD) клетки/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% пациенти с EOS ≥ 150 клетки/ μ l ≥ 300 клетки/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ИКС = инхалаторен кортикостероид; ФЕО₁ = Форсиран експираторен обем за 1 секунда; ACQ-5 = Въпросник за контрол на астмата; AQLQ = Въпросник за качеството на живот при астма; AD = атопичен дерматит; NP = назална полипоза; AR = алергичен ринит; FeNO = фракция на азотен оксид в издишвания въздух; EOS = еозинофили в кръвта

^a популацията в изпитванията на дупилумаб при астма включва пациенти на средна и висока доза ИКС. Средната доза ИКС се определя като равна на 500 μ g флутиказон или негов еквивалент на ден.

Екзацербации

В общата популация при DRI12544 и QUEST, пациентите, които са получавали дупилумаб 200 mg или 300 mg на всеки две седмици, са имали значително намаление на честотата на тежки екзацербации на астма в сравнение с плацебо. Наблюдавано е по-голямо намаление на екзацербациите при пациенти с по-високи изходни нива на възпалителни биомаркери тип 2, като например еозинофили в кръвта или FeNO (таблица 16 и таблица 17).

Таблица 16: Честота на тежки екзацербации в DRI12544 и QUEST (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l)

Лечение	Изходни кръвни EOS							
	≥150 клетки/μl				≥300 клетки/μl			
	Екзацербации на година			% намаление	Екзацербации на година			% намаление
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)		N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)	
Всички тежки екзацербации								
Проучване DRI12544								
Дупилумаб 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^b (0,11; 0,76)	71%
Дупилумаб 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^c (0,07; 0,56)	81%
Плацебо	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Проучване QUEST								
Дупилумаб 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^c (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^d (0,24; 0,48)	66%
Плацебо	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		

Дупилумаб 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^д (0,31; 0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^д (0,23; 0,45)	67%
Плацебо	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ар-стойност = 0,0003, ^бр-стойност = 0,0001, ^вр-стойност = 0,0116, ^гр-стойност = 0,0024, ^др-стойност <0,0001 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост.)

Таблица 17. Честота на тежки екзацербации в QUEST, определена според изходните FeNO подгрупи

Лечение	Екзацербации на година			% намаление
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Дупилумаб 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 050) ^a	65%
Плацебо	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Дупилумаб 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Плацебо	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Дупилумаб 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69%
Плацебо	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Дупилумаб 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Плацебо	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^аноминална р-стойност <0,0001

В обобщения анализ на DRI12544 и QUEST, хоспитализациите и/или посещенията в спешно отделение поради тежки екзацербации са намалели съответно с 25,5% и 46,9% с дупилумаб 200 mg или 300 mg на всеки две седмици.

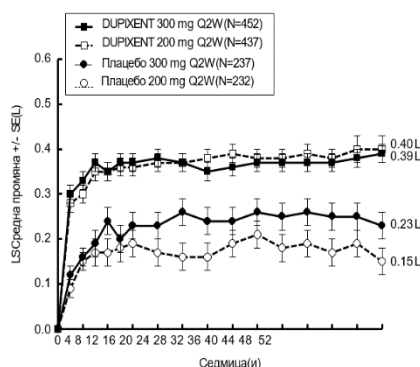
Белодробна функция

Наблюдавано е клинично значимо повишение на пре-бронходилаторния ФЕО₁ на седмица 12 за проучванията DRI12544 и QUEST. По-голямо подобрене на ФЕО₁ е наблюдавано при пациенти с по-високи изходни нива на възпалителни биомаркери тип 2, като еозинофили в кръвта или FeNO (таблица 18 и таблица 19).

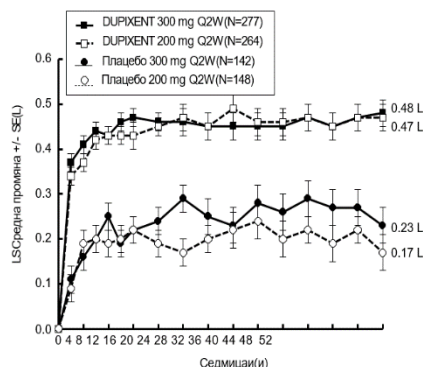
Значително подобрене на ФЕО₁ е наблюдавано най-рано на седмица 2 след първата доза дупилумаб за двете дози – 200 mg и 300 mg, което се запазва до седмица 24 (DRI12544) и седмица 52 в QUEST (вж. фигура 3).

Фигура 3: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилаторния ФЕО₁ (L) във времето (изходни еозинофили ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l и FeNO ≥ 25 ppb) в QUEST

QUEST: еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/ μ l



QUEST: еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μ l



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

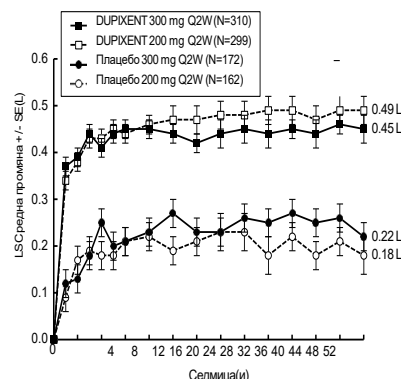


Таблица 18: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилаторния ФЕО₁ на седмица 12 в DRI12544 и QUEST (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l)

Лечение	Изходни кръвни EOS					
	≥ 150 клетки/ μ l			≥ 300 клетки/ μ l		
	N	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Проучване DRI12544						
Дупилумаб 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^b (0,11; 0,40)
Дупилумаб 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^c (0,06; 0,36)
Плацебо	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Проучване QUEST						
Дупилумаб 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^c (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^c (0,13; 0,29)
Плацебо	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^d (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^d (0,16; 0,32)
Плацебо	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-стойност <0,0001, ^bp-стойност = 0,0004, ^cp-стойност = 0,0008, ^dp-стойност = 0,0063, ^ep-стойност <0,0001

(всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); ^eноминална p-стойност < 0,0001

Таблица 19: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 и седмица 52 в QUEST според изходните FeNO подгрупи

Лечение	N	На седмица 12		На седмица 52	
		LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Дупилумаб 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Плацебо	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Плацебо	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Дупилумаб 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Плацебо	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Плацебо	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^aноминална p-стойност < 0,0001

Качество на живот/резултати, съобщени от пациентите при астма

Степента на повлияване по отношение на предварително определената вторична крайна точка ACQ-5 и AQLQ(S) е анализирана на седмица 24 (DRI12544 и VENTURE) и седмица 52 (QUEST, Таблица 20). Степента на повлияване е определена като подобрене в скората с 0,5 или повече (диапазон на скалата 0-6 за ACQ-5 и 1-7 за AQLQ(S)). Подобрене в ACQ-5 и AQLQ(S) е наблюдавано най-рано на седмица 2, което се запазва до седмица 24 в проучването DRI12544 и седмица 52 в проучването QUEST. Подобни резултати са наблюдавани и във VENTURE.

Таблица 20: Степен на повлияване по ACQ-5 и AQLQ(S) на седмица 52 в QUEST

PRO	Лечение	EOS ≥ 150 клетки/μl		EOS ≥ 300 клетки/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Степен на повлияване %	N	Степен на повлияване (%)	N	Степен на повлияване (%)
ACQ-5	Дупилумаб 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Плацебо	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Дупилумаб 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Плацебо	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Дупилумаб 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Плацебо	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Дупилумаб 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Плацебо	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Проучване с намаляване на пероралните кортикостероиди (VENTURE)

VENTURE оценява ефекта на дупилумаб върху намаляването на употребата на поддържащи перорални кортикостероиди. Изходните характеристики са представени в таблица 15. Всички пациенти са били на перорални кортикостероиди в продължение на най-малко 6 месеца преди започване на проучването. Изходната средна употреба на перорален кортикостероид е 11,75 mg в групата на плацебо и 10,75 mg в групата, приемаща дупилумаб.

В това 24-седмично изпитване екзацербациите на астма (определени като временно повишаване на дозата перорален кортикостероид за най-малко 3 дни) са намалели с 59% при пациентите, приемащи дупилумаб, в сравнение с тези, получаващи плацебо (годишна честота 0,65 и 1,60 съответно за дупилумаб и плацебо; коефициент на честота 0,41 [95% CI 0,26; 0,63]), а подобрението в пре-бронходилататорния ФЕО₁ от изходното ниво до седмица 24 е по-голямо при пациентите, приемащи дупилумаб, в сравнение с тези, получаващи плацебо (LS средна разлика за дупилумаб спрямо плацебо 0,22 L [95% CI: 0,09 до 0,34 L]). Ефектите върху белодробната функция, приемът на перорални кортикостероиди и намаляването на екзацербациите са сходни, независимо от изходните нива на възпалителни биомаркери тип 2 (напр. еозинофили в кръвта, FeNO). ACQ-5 и AQLQ(S) също са били оценени във VENTURE и показват подобрение, подобно на това в QUEST.

Резултатите от VENTURE по изходни биомаркери са представени в таблица 21.

Таблица 21: Ефект на дупилумаб върху намаляването на дозата на ПКС, VENTURE (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l и FeNO ≥ 25 ppb)

	Изходни кръвни EOS ≥ 150 клетки/ μ l		Изходни кръвни EOS ≥ 300 клетки/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Дупилумаб 300 mg Q2W N=81	Плацебо N=69	Дупилумаб 300 mg Q2W N=48	Плацебо N=41	Дупилумаб 300 mg Q2W N=57	Плацебо N=57
Първична крайна точка (седмица 24)						
Процентна промяна в ПКС от изходното ниво						
Средна обща процентна промяна от изходното ниво (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Разлика (%) [95% CI] (Дупилумаб спрямо плацебо)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Медиана на % намаление на дневната доза ПКС от изходното ниво	100	50	100	50	100	50
Процент намаление от изходното ниво	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 90\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 75\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$\geq 50\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
$> 0\%$	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Без намаление или всяко увеличение на дозата на ПКС, или отпадане от проучването						
Вторична крайна точка (седмица 24)^a						
Процент на пациентите, постигащи намаляване на	77	44	84	40	79	34

дозата на ПКС до <5 mg/дневно						
Съотношение на вероятностите (95% CI)	4,29 ^в (2,04; 9,04)		8,04 ^г (2,71; 23,82)		7.21 ^б (2,69; 19,28)	

^аизчисления на модела чрез логистична регресия, ^бноминална р-стойност <0,0001,

^вноминална р-стойност = 0,0001, ^гноминална р-стойност = 0,0002

Дългосрочно разширено проучване (TRAVERSE)

Дългосрочната ефикасност на дупилумаб при 2 193 възрастни и 89 юноши с умерена до тежка астма, включително 185 възрастни със зависима от перорални кортикостероиди астма, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб (DRI12544, QUEST и VENTURE), е оценена в отвореното разширено проучване (TRAVERSE) (вж. точка 4.8). Ефикасността е измерена като вторична крайна точка, подобна е на резултатите, наблюдавани в основните проучвания и се запазва до 96 седмици. При възрастни със зависима от перорални кортикостероиди астма се наблюдава трайно намаляване на екзацербациите и подобряване на белодробната функция до 96 седмици, въпреки намаляването или прекратяването на дозата на пероралните кортикостероиди.

Педиатрично проучване (на възраст от 6 до 11 години; VOYAGE)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб при педиатрични пациенти са оценени в 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (VOYAGE) при 408 пациенти на възраст от 6 до 11 години, с умерена до тежка астма на средна или висока доза ИКС и още едно лекарство за контролиране на възпалението или висока доза ИКС самостоятелно. Пациентите са били рандомизирани на дупилумаб (N=273) или съответстващо плацебо (N=135) през седмица на база телесно тегло ≤ 30 kg или > 30 kg, съответно. Ефикасността е оценена при популации с тип 2 възпаление, дефинирано като нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb.

Първичната крайна точка е била годишната честота на тежките случаи на екзацербация по време на 52-седмичния плацебо-контролиран период и главната вторична крайна точка е била промяната от изходното ниво в процента на пре-бронходилаторния ФЕО₁, прогнозиран на 12-та седмица. Допълнителните вторични крайни точки включват средна промяна в резултатите от изходното ниво и процента на респондентите на база ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA.

Демографските и изходни характеристики за VOYAGE са дадени в таблица 22 по-долу.

Таблица 22. Демографски и изходни характеристики за VOYAGE

Показател	EOS ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 клетки/ μ l (N = 259)
Средна възраст (години) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Жени	34,3	32,8
% Бели	88,6	87,3
Средно телесно тегло (kg)	36,09	35,94
Седен брой екзацербации през предходната година ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ИКС доза (%) Средна	55,7	54,4

Висока	43,4	44,4
Изходна стойност на ФЕО ₁ (L) преди дозата (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Среден процент на прогнозирания ФЕО ₁ (%) (±SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Среден % Обратимост (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Среден скор на ACQ-7-IA (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Среден скор на PAQLQ(S)-IA (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Атопично заболяване в анамнезата % Общо (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Среден общ IgE IU/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Среден FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% пациенти с FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Среден брой еозинофили на изходно ниво (± SD) клетки/μl	570 (380)	710 (360)
% пациенти с EOS ≥ 150 клетки/μl ≥ 300 клетки/μl	94,6 74	0 100

ИКС = инхалаторен кортикостероид; ФЕО₁ = форсиран експираторен обем за 1 секунда; ACQ-7-IA = Въпросник за контрол на астмата-7 извършен от интервюиращ; PAQLQ(S)-IA = Въпросник за качество на живот при астма в детско-юношеска възраст със стандартизирани дейности – извършен от интервюиращ; AD = атопичен дерматит; AR = алергичен ринит; EOS = еозинофили в кръвта; FeNO = фракция от издишания азотен оксид

Дупилумаб значително намалява годишната честота на тежките случаи на екзацербация на астмата по време на 52-седмичния период на лечение в сравнение с плацебо в популацията с възпаление тип 2 и в популацията, определена от изходни еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/μl или от изходно ниво на FeNO ≥ 20 ppb. Клинично значими подобрения в процента на прогнозирания пре-бронходилататорен ФЕО₁ са наблюдавани на 12-та седмица. Наблюдават се и подобрения в ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA на 24-та седмица, които се запазват до 52-ра седмица. Наблюдава се по-висок процент на респондентите на ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA в сравнение с плацебо на седмица 24. Резултатите за ефикасност за VOYAGE са представени в таблица 23.

В популацията с тип 2 възпаление, LS средната промяна спрямо изходното ниво на пре-бронходилататорния ФЕО₁ на 12-та седмица е 0,22 L в групата на дупилумаб и 0,12 L в групата на плацебо, с LS средна разлика спрямо плацебо от 0,10 L (95 % CI: 0,04; 0,16). Ефектът от лечението се запазва през 52-седмичния период на лечение, с LS средна разлика спрямо плацебо на седмица 52 от 0,17 L (95% CI: 0,09; 0,24).

В популацията, дефинирана чрез изходни кръвни еозинофили ≥ 300 клетки/μl, LS средната промяна спрямо изходното ниво на пре-бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 е 0,22 L в групата на дупилумаб и 0,12 L в групата на плацебо, с LS средна разлика спрямо плацебо от 0,10 L (95% CI: 0,03; 0,17). Ефектът от лечението се запазва през 52-седмичния период на лечение, с LS средна разлика спрямо плацебо на седмица 52 от 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,26).

И в двете първични популации за ефикасност е имало бързо подобрение на FEF25-75% и ФЕО₁/ФВК (началото на разликата е наблюдавано още през 2-ра седмица), което се запазва през 52-седмичния

период на лечение, вижте таблица 23.

Таблица 23: Честота на тежки екзацербации, средна промяна спрямо изходното ниво на ФЕО₁, процент на респондентите на ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA в VOYAGE

Лечение	EOS ≥ 150 клетки/μl или FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 клетки/μl			FeNO ≥20 ppb		
Годишна честота на тежки екзацербации за 52 седмици									
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95% CI)	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95% CI)	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ⁶ (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ⁶ (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0.384 ⁸ (0,227; 0,649)
Плацебо	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467;0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Средна промяна от изходното ниво в проценти, прогнозиран ФЕО ₁ на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходнот о ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходнот о ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходно то ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ⁸ (2,14; 8.27)	168	10,15	5,32 ⁷ (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ⁷ (2,54; 10,93)
Плацебо	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Средна промяна от изходното ниво в проценти, прогнозиран FEF 25-75% на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS mean difference vs. placebo (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^Δ (7.44, 16.43)	168	16,91	13,92 ^Δ (8,89, 18.95)	141	17,96	13,97 ^Δ (8,30; 19,65)
Плацебо	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Средна промяна от изходното ниво в проценти на ФЕО ₁ /ФВК на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 ^Δ (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^Δ (2,97; 6.29)	141	6,84	4,95 ^Δ (3,08; 6,81)
Плацебо	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA на 24-та седмица ^a									
	N	Честота на	OR срещу плацебо	N	Честота на	OR срещу плацебо	N	Честота на	OR срещу плацебо (95% CI)

		отговора %	(95% CI)		отговора %	(95% CI)		отговора %	
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82* (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^c (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60* (1,21; 5,59)
Плацебо	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA на 24-та седмица^a									
	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговор а %	OR срещу плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Плацебо	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^a степента на отговор се определя като подобрение в резултата от 0,5 или повече (обхват на скалата 0-6 за ACQ-7-IA и 1-7 за PAQLQ(S))

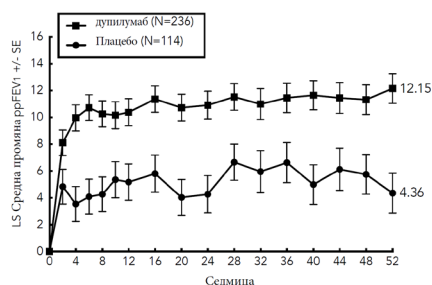
^b р-стойност $< 0,0001$; ^c р-стойност $< 0,001$, ^d р-стойност $< 0,01$ (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); ^e номинална р-стойност $< 0,0001$, ^f номинална р-стойност $< 0,01$, ^g номинална р-стойност $< 0,05$

Значителни подобрения в процента на прогнозирания ФЕО₁ са наблюдавани още на 2-ра седмица и се задържат до седмица 52 в проучването VOYAGE.

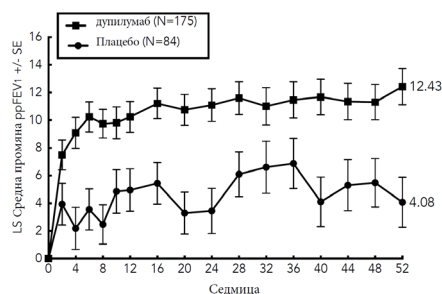
Подобренията в процента на прогнозирания ФЕО₁ с течение на времето в VOYAGE са показани на Фигура 4.

Фигура 4: Средна промяна от изходното ниво в проценти на прогнозирания пре-бронходилататорен ФЕО₁ (L) с течение на времето в VOYAGE (изходни еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb, изходни еозинофили ≥ 300 клетки/ μ l и изходно ниво FeNO ≥ 20 ppb)

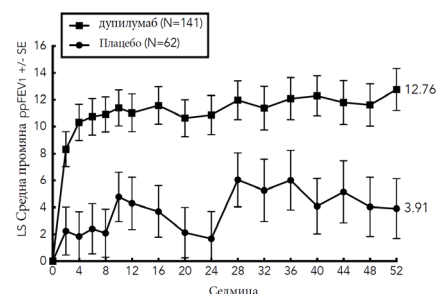
**Изходни еозинофили в кръвта
 ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20
ppb**



**Изходни еозинофили в кръвта
 ≥ 300 клетки/ μ l**



**Изходно ниво
FeNO ≥ 20 ppb**



В проучването VOYAGE, в популацията с тип 2 възпаление, средният общ брой курсове със системни кортикостероиди поради астма на годишна база, е намален с 59,3% спрямо плацебо (0,350 [95% CI: 0,256, 0,477] срещу 0,860 [95% CI: 0,00 1,200]). В популацията, дефинирана чрез изходни еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μ l, средният общ брой курсове със системни кортикостероиди поради астма на годишна база, е намален с 66,0% спрямо плацебо (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] срещу 0,806% CI : 0,563; 1,154]).

Дупилумаб подобрява цялостното здравословно състояние на седмица 52, измерено чрез Европейската 5-измерна младежка визуална аналогова скала за качество на живот (EQ-VAS), както при популациите с тип 2 възпаление, така и при популациите с изходен брой на еозинофилите в кръвта от ≥ 300 клетки/ μl ; LS средната разлика спрямо плацебо е 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) и 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43), съответно.

Дупилумаб намалява въздействието на астмата на педиатричните пациенти върху качеството на живот на болногледачите на 52-ра седмица, измерено чрез Въпросника за качество на живот при педиатрична астма (PACQLQ), както при популацията с тип 2 възпаление, така и при тази с изходен брой еозинофили в кръвта от ≥ 300 клетки/ μl ; LS средната разлика спрямо плацебо е 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72) и 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79), съответно.

Дългосрочно разширено проучване (EXCURSION)

Ефикасността на дупилумаб, измерена като вторична крайна точка, е оценена при 365 педиатрични пациенти с астма (на възраст от 6 до 11 години) в дългосрочното разширено проучване (EXCURSION). Установено е трайно намаляване на екзацербациите, изискващи хоспитализация и/или посещения в спешното отделение, и намаляване на експозицията на системни перорални кортикостероиди. Устойчиви подобрения на белодробната функция са наблюдавани при множество параметри, включително прогнозирано в проценти FEO_1 , прогнозирано в проценти ФБК , съотношение $\text{FEO}_1/\text{ФБК}$ и прогнозирано в проценти $\text{FEF}_{25-75\%}$. Освен това 75% от пациентите са постигнали и/или поддържали нормална белодробна функция с пре-бронходилататорно прогнозирано в проценти $\text{FEO}_1 > 80\%$ до края на EXCURSION. Ефикасността се поддържа за кумулативна продължителност на лечението до 104 седмици (VOYAGE и EXCURSION).

Клинична ефикасност при хроничен риносинусит с носна полипоза (CRSwNP)

Програмата за разработване при хроничен риносинусит с носна полипоза (CRSwNP) включва две рандомизирани, двойнослепи, паралелногрупови, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания (SINUS-24 и SINUS-52) при 724 пациенти на възраст 18 години и по-големи, на основна терапия с интраназални кортикостероиди (ИНКС). Тези проучвания включват пациенти с тежък CRSwNP, въпреки предшестваща синоназална хирургия или лечение със системни кортикостероиди, или които не са били подходящи да получават системни кортикостероиди през последните 2 години. По преценка на изследователя по време на проучванията е позволено спасително лечение със системни кортикостероиди или операция. Всички пациенти са имали данни за засенчване на синуса по Lund-MacKay (LMK) при компютърното томографско (КТ) сканиране на синусите, а 73% до 90% от пациентите са имали засенчване на всички синуси. Пациентите са стратифицирани въз основа на тяхната анамнеза за предшестваща операция и съпътстваща астма/обострено от нестероидни противовъзпалителни средства респираторно заболяване (NSAID-ERD).

Комбинираните първични крайни точки за безопасност са промяна от изходното ниво до седмица 24 в билатералния скор за носни полипи при ендоскопия (bilateral endoscopic nasal polyps score, NPS), така като е определена от централни заслепени четци, и промяна от изходното ниво до седмица 24 в скор за назална конгестия/обструкция средно за 28 дни, така както е определена от пациентите чрез ежедневно попълване на дневник. При NPS, полипите от всяка страна на носа се определят по категорийна скала (0=липсват полипи; 1=малки полипи в средния меатус, които не достигат под долната граница на средната носна раковина; 2=полипи, достигащи под долната граница на средната носна раковина; 3=големи полипи, достигащи долната граница на долната носна раковина, или полипи, разположени медиално на средната носна раковина; 4=големи полипи, причиняващи пълна обструкция на долната носна кухина). Общият скор е сумата от десния и левия скор. Назалната конгестия се степенува ежедневно от пациентите по категорийна скала за тежест от 0 до 3 (0=липсват симптоми; 1=леки симптоми; 2=умерени симптоми; 3=тежки симптоми).

Демографските и изходните характеристики на тези 2 проучвания са дадени в таблица 24 по-долу.

Таблица 24: Демографски и изходни характеристики на проучванията при CRSwNP

Показател	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Средна възраст (години) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Мъже	57,2	62,3
Средна продължителност на CRSwNP (години)(SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Пациенти с ≥ 1 предшестваща операция (%)	71,7	58,3
Пациенти с употреба на системни кортикостероиди в предходните 2 години (%)	64,9	80,1
Среден билатерален ендоскопски NPS ^a (SD), граници 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Среден скор за назална конгестия (NC) ^a (SD) граници 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Среден LMK общ скор при КТ на синусите ^a (SD), граници 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Среден скор на теста за обоняние (UPSIT) ^a (SD), граници 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Среден скор за загуба на обоняние ^a (AM), (SD) граници 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Среден SNOT-22 общ скор ^a (SD), граници 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Средна стойност на скалата за тежест на риносинуита ^a (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Средна стойност на еозинофили в кръвта (клетки/ μ l)(SD)	437 (333)	431 (353)
Среден общ IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Атопично (тип 2 възпалително заболяване) в анамнезата Общ %	75,4%	82,4%
Астма (%)	58,3	59,6
Средна стойност на ФЕО ₁ (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Среден процент на прогнозираня ФЕО ₁ (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Среден скор по ACQ-6 ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^aпо-високите скорове показват по-голяма тежест на заболяването, с изключение на UPSIT, където по-високите резултати показват по-малка тежест на заболяването;

SD=стандартно отклонение; AM =сутрин; NPS =скор за носни полипи; UPSIT =тест за изследване на обонянето на Университета в Пенсилвания; SNOT-22 = 22-елементен тест за сино-назален резултат; VAS =визуална аналогова скала; ФЕО₁ = Форсиран експираторен обем за 1 секунда; ACQ-6 = въпросник-6 за контрол на астмата; NSAID-ERD= обострено от аспирин /нестероидни противовъзпалителни средства респираторно заболяване_(NSAID-ERD = nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease)

Клиничен отговор (SINUS-24 и SINUS-52)

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки в проучванията при CRSwNP са представени в таблица 25.

Таблица 25: Резултати за първичните и вторичните крайни точки в изпитванията при CRSwNP

SINUS -24						SINUS -52				
	Плацебо (n=133)	Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици (n=143)	LS средна разлика спрямо плацебо (95%CI)			Плацебо (n=153)	Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици (n=295)	LS средна разлика спрямо плацебо (95%CI)		
Първични крайни точки на седмица 24										
Скорове	Изходна средна	LS средна промяна	Изходна средна	LS средна промяна		Изходна средна	LS средна промяна	Изходна средна	LS средна промяна	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Основни вторични крайни точки на седмица 24										
Скорове	Изходна средна	LS средна промяна	Изходна средна	LS средна промяна		Изходна средна	LS средна промяна	Изходна средна	LS средна промяна	
LMK скор при КТ на синусите	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Общ скор на симптомите	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Загуба на обоняние	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

Намаляването на скор показва подобрене, с изключение на UPSIT, където увеличението показва подобрене; Общият скор на симптомите е съставна оценка на тежестта, състояща се от сумата от дневните симптоми на NC, загуба на обоняние и предна/задна ринорея.
NC = назална конгестия, NPS = скор за носни полипи; LMK = общ КТ скор на Lund-МакКау; UPSIT = тест за изследване на обонянието на Университета в Пенсилвания; SNOT-22 = 22-елементен тест за сино-назален резултат; TSS = общ скор на симптомите; VAS = визуална аналогова скала за риносинусит (всички р-стойности < 0,0001 статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); номинална за VAS)

Резултатите от проучването SINUS-52 на седмица 52 са представени в таблица 26.

Таблица 26: Резултати за ефикасност на седмица 52 в проучването SINUS-52

	Плацебо (n=153)		Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици (n=150)		LS средна разлика спрямо плацебо (95%CI)	Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици-на всеки 4 седмици (n=145)		LS средна разлика спрямо плацебо (95%CI)
	Изходна средна	LS средна промяна	Изходна средна	LS средна промяна		Изходна средна	LS средна промяна	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 ^a (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 ^b (-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 ^a (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 ^b (-1,29; -0,91)
LMK скор при КТ на синусите	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 ^b (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 ^b (-6,64; -4,77)
Общ скор на симптомите	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 ^b (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 ^b (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 ^b (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 ^b (8,95; 12,57)
Загуба на обоняние	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 ^b (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 ^b (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 ^a (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 ^b (-25,71; -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 ^b (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 ^b (-4,10; -2,81)

Намаляването на скор показва подобрене, с изключение на UPSIT, където увеличението показва подобрене.

Общият скор на симптомите е съставна оценка на тежестта, състояща се от сумата от дневните симптоми на NC, загуба на обоняние и предна/задна ринорея.

NC = назална конгестия, NPS = скор за носни полипи; LMK = общ КТ скор на Lund-МакКай; UPSIT = тест за изследване на обонянието на Университета в Пенсилвания; SNOT-22 = 22-елементен тест за сино-назален резултат; TSS = общ скор на симптомите; VAS = визуална аналогова скала за риносинусит

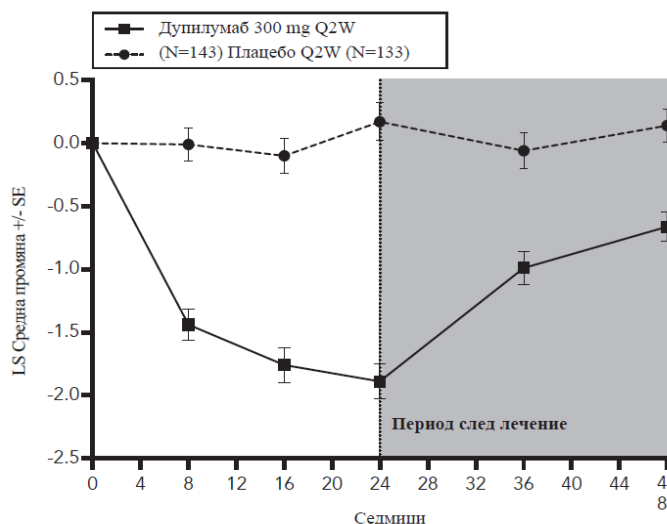
(^aр-стойност <0,0001 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост);

^bноминална р-стойност <0,0001.

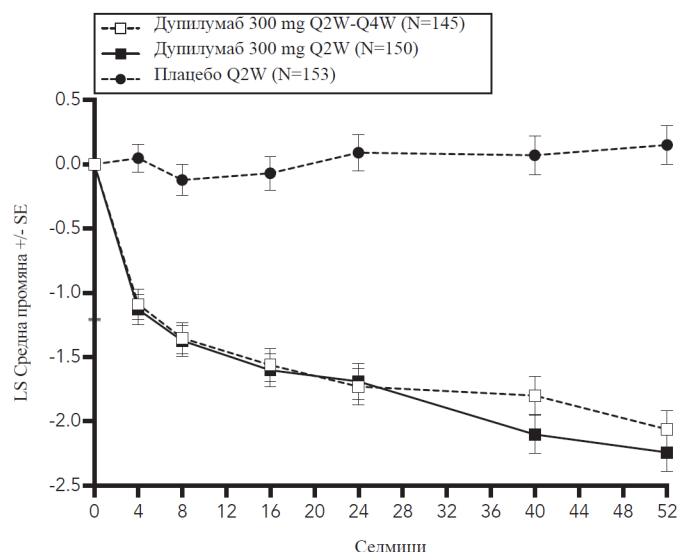
В проучването SINUS-24 е наблюдавана статистически значима и клинично значима ефикасност по отношение на подобряването на билатералния ендоскопски NPS скор на седмица 24. В периода след лечение, когато пациентите не са приемали дупилумаб, ефектът от лечението намалява с течение на времето (вж. фигура 5а). Подобни резултати се наблюдават също и в SINUS-52 на седмица 24 и седмица 52, с прогресивно подобрене във времето (вж. фигура 5б).

Фигура 5: LS средна промяна от изходното ниво в билатералния скор за носни полипи (NPS) в SINUS-24 и SINUS-52 – ITT популация.

Фигура 5а. SINUS-24



Фигура 5б. SINUS-52



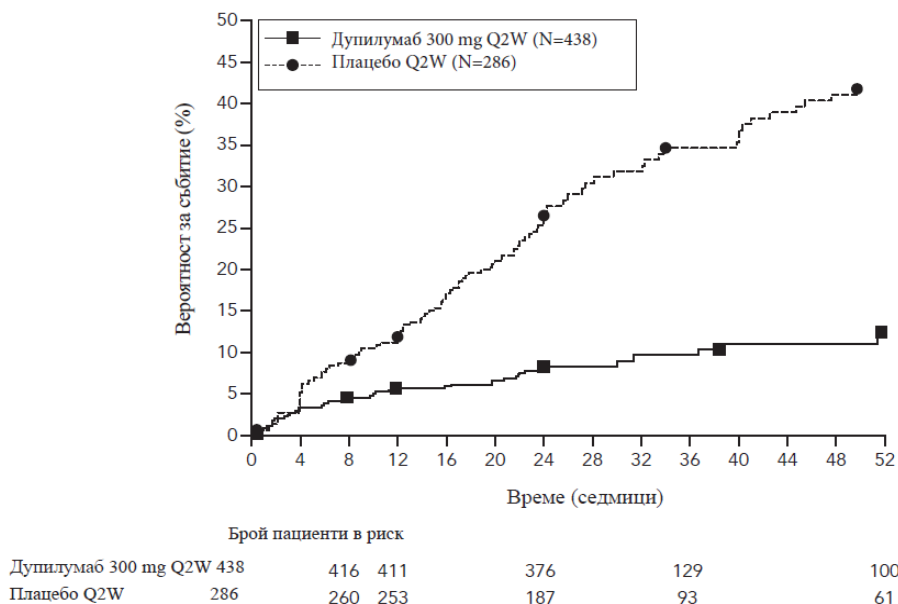
В двете проучвания се наблюдава значително подобрене в NC и в тежестта на ежедневната загуба на обоняние още при първата оценка на седмица 4. LS средната промяна за NC на седмица 4 в групата на дупилумаб спрямо плацебо е -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) в SINUS-24 и -0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) в SINUS-52. LS средната разлика за загуба на обоняние на седмица 4 в групата на дупилумаб спрямо плацебо е -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) в SINUS-24 и -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) в SINUS-52.

В SINUS-24 и SINUS-52 се наблюдава намаляване на процента на пациентите с аносмия. На изходно ниво, 74% до 79% от пациентите са имали аносмия, която е намаляла до 24% в SINUS-24 и 30% в SINUS-52 на седмица 24, в сравнение с липса на промяна при плацебо. Наблюдавано е подобрене в назалния максимален инспираторен поток (nasal peak inspiratory flow, NPIF) в SINUS-24 и SINUS-52 на седмица 24. LS средната разлика в групата на дупилумаб спрямо плацебо е съответно 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) и 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

Сред пациентите със скор по VAS за риносинусит >7 на изходно ниво, по-голям процент от пациентите са постигнали VAS≤7 в групата на дупилумаб, в сравнение с групата на плацебо (83,3% спрямо 39,4% в SINUS-24 и 75,0% спрямо 39,3% в SINUS-52) на седмица 24.

В предварително определения, коригиран за множественост сборен анализ на двете проучвания, лечението с дупилумаб води до значително намаляване на употребата на системни кортикостероиди и нуждата от синоназална операция спрямо плацебо (HR 0,24; 95% CI: 0,17; 0,35) (вж. фигура 6). Процентът на пациентите, които се нуждаят от системни кортикостероиди е намален със 74% (HR 0,26; 95% CI: 0,18; 0,38). Общият брой на курсовете със системни кортикостероиди годишно е намален със 75% (RR 0,25; 95% CI: 0,17; 0,37). Средната индивидуална годишна предписана обща доза системни кортикостероиди (в mg) по време на периода на лечение е била със 71% по-ниска в сборната група на дупилумаб, в сравнение със сборната плацебо група (съответно 60,5 [531,3] mg спрямо 209,5 [497,2] mg). Процентът на пациентите, които се нуждаят от операция е намален с 83% (HR 0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

Фигура 6: Крива на Kaplan-Meier за времето до първа употреба на системни кортикостероиди и/или синоназална операция през периода на лечение - ITT популация [SINUS-24 и SINUS-52 сборни]



Ефектите на дупилумаб върху първичните крайни точки NPS и назална конгестия и основната вторична крайна точка LMK скор при КТ на синусите са съответстващи при пациенти с предшестваща операция и без предшестваща операция.

При пациенти със съпътстваща астма се наблюдава значително подобрение във ФЕО₁ и ACQ-6 на седмица 24, независимо от изходните нива на еозинофилите в кръвта. Обобщената LS средна промяна от изходното ниво във ФЕО₁ на седмица 24 за дупилумаб 300 mg на всеки две седмици е 0,14 спрямо - 0,07 l за плацебо, с разлика 0,21 l (95% CI: 0,13; 0,29). В допълнение, са наблюдавани подобрения във ФЕО₁ от първата оценка след изходното ниво, на седмица 8 в SINUS-24 и на седмица 4 в SINUS-52. Подобрения в ACQ-6 при пациенти със съпътстваща астма са наблюдавани и в двете проучвания. Наличието на отговор се определя като подобрение при скор 0,5 или повече. Средната разлика по LS в групата на дупилумаб спрямо плацебо на седмица 24 е -0,76 (95% CI: -1,00 до -0,51) в SINUS-24 и -0,94 (95% CI: -1,19; -0,69) в SINUS-52.

Процентът на респондери на ACQ-6 за дупилумаб 300 mg на всеки две седмици за SINUS-24 на седмица 24 е 56% спрямо 28% при плацебо (съотношение на шансовете 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Процентът на респондери на ACQ-6 за дупилумаб 300 mg на всеки две седмици за SINUS-52 е 46% спрямо 14% при плацебо на седмица 52 (съотношение на шансовете 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

При пациенти с NSAID-ERD, ефектите на дупилумаб върху първичните крайни точки NPS и NC, и основната вторична крайна точка скор по LMK при КТ на синусите са в съответствие с тези, наблюдавани в общата популация с CRSwNP.

Клинична ефикасност при прурито нодуларис (PN)

Програмата за разработване при прурито нодуларис (PN) включва две 24-седмични рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания с паралелни групи (PRIME и PRIME2) при 311 пациенти на 18 годишна възраст и по големи с умерено до тежко PN, оценено като тежък пруритус (WI-NRS ≥ 7 по скала от 0 до 10) с 20 или повече нодуларни лезии, чието заболяване не е било адекватно контролирано с предписани локални терапии или когато тези терапии не са били

препоръчителни. PRIME и PRIME2 оценяват ефекта на дупилумаб върху подобряването на сърбежа, както и ефекта му върху PN лезиите, дерматологичния индекс за качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI), болничната скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и кожната болка.

В тези две проучвания пациентите са получавали или подкожно дупилумаб 600 mg (две инжекции по 300 mg) на ден 1, последвани от 300 mg веднъж през седмица (Q2W) в продължение на 24 седмици, или съответстващо плацебо.

В тези проучвания средната възраст е 49,5 години, медиана на теглото е 71,3 kg, 65,3% от пациентите са жени, 56,6% са бели, 6,1% са чернокожи и 34,1% са от азиатски произход. На изходно ниво средният WI-NRS е бил 8,5, 66,3% са имали 20 до 100 възли (умерена степен), 33,7% са имали повече от 100 възли (тежка степен), 99,7% са получавали преди това локални терапии, 12,5% са получавали преди това системни кортикостероиди, 20,6% са получавали преди това системни нестероидни имуносупресори и 4,5% габапентиноиди. Единадесет процента от пациентите са приемали установени дози антидепресанти на изходното ниво и са инструктирани да продължат да приемат тези лекарства по време на проучването. 43,4 % са имали анамнеза за атопия (дефинирана като анамнеза за AD, алергичен ринит/риноконюнктивит, астма или хранителна алергия).

WI-NRS се състои от един елемент, който се оценява по скала от 0 („без сърбеж“) до 10 („най-лошият възможен сърбеж“). Участниците са помолени да оценят интензивността на техния най-лош пруритус (сърбеж) през последните 24 часа, използвайки тази скала. IGA PN-S е скала, която измерва приблизителния брой възли, използвайки 5-степенна скала от 0 (ясни) до 4 (тежки).

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите с подобрене (намаляване) на WI NRS с ≥ 4 . Основните вторични крайни точки включват дела на участниците с IGA PN-S 0 или 1 (еквивалент на 0-5 възли).

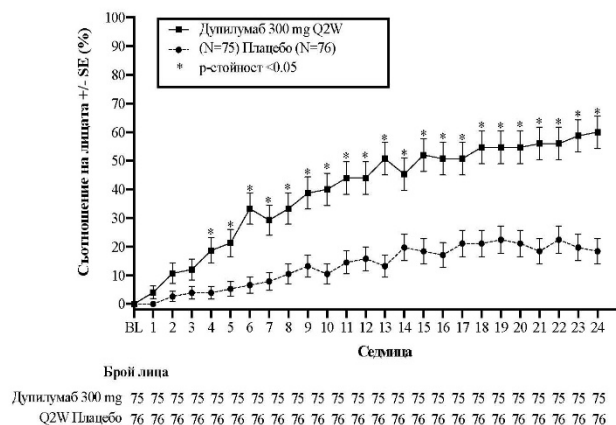
Резултатите за ефикасност за PRIME и PRIME2 са представени в таблица 27 и фигури 7 и 8.

Таблица 27: Резултати за първичните и вторичните крайни точки в изпитванията PRIME и PRIME2

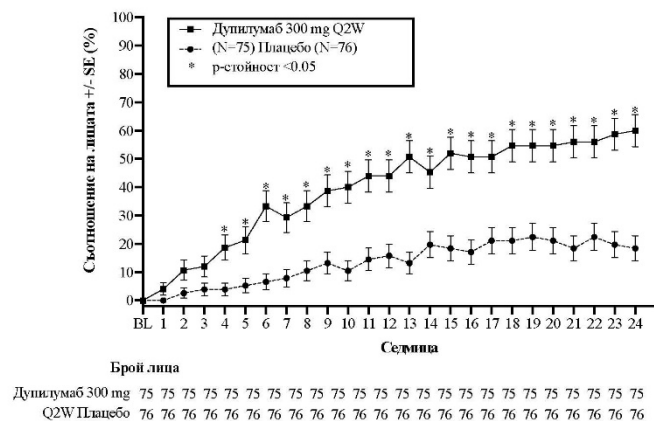
	PRIME			PRIME2		
	Плацебо (N=76)	Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици (N=75)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо	Плацебо (N=82)	Дупилумаб 300 mg на всеки 2 седмици (N=78)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо
Процент пациенти с подобрене (намаляване) на WI-NRS с ≥ 4 пункта от изходното ниво на седмица 24 (първична крайна точка в PRIME) ⁶	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)
Процент пациенти с подобрене (намаляване) на WI-NRS с ≥ 4 пункта от изходното ниво на седмица 12 (първична крайна точка в PRIME2) ⁶	15,8% ^a	44,0% ^a	29,2% (14,49; 43,81) ^a	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Процент пациенти с IGA PN-S 0 или 1 на седмица 24. ⁶	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)

Фигура 8. Процент пациенти с подобрение на WI-NRS ≥ 4 с течение на времето в PRIME и PRIME2

Фиг. 8а PRIME



Фиг.8б PRIME2



Ефектите от лечението в подгрупите (възраст, пол, със или без медицинска анамнеза за атопия, и основно лечение, включително имunosупресори) в PRIME и PRIME2 са в съответствие с резултатите в общата популация на проучването.

След прекратяване на лечението след 24 седмици е имало индикация за повторна поява на признаците и симптомите в рамките на 12-седмичния период на проследяване.

Клинична ефикасност при еозинофилен езофагит (ЕоЕ)

Възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ

Програмата за разработване при еозинофилен езофагит (ЕоЕ) включва протокол от три части до 52 седмици (TREET), състоящ се от две отделно рандомизирани, двойно-слепи, с паралелни групи, многоцентрови, плацебо-контролирани, 24-седмични проучвания за лечение (TREET част А и TREET част Б), последвано от 28-седмично проучване за удължаване на активното лечение (TREET В) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години, с изключение на пациенти <40 kg. В част А и Б на TREET всички включени пациенти са имали неуспешно конвенционално медикаментозно лечение (инхибитори на протонната помпа), 74% са били лекувани с друго конвенционално медикаментозно лечение (локални кортикостероиди) преди включването. В TREET част Б, 49% от пациентите са били неадекватно контролирани, с непоносимост или с противопоказание за локално кортикостероидно лечение. И в двете части на проучването пациентите е трябвало да имат ≥ 15 интраепителни еозинофили на поле с висока мощност (eos/hpf) след най-малко 8-седмичен курс на лечение с висока доза инхибитор на протонната помпа (PPI) преди или по време на периода на скрининг и скор от Въпросника за симптомите на дисфагия (Dysphagia Symptom Questionnaire, DSQ) ≥ 10 по скала от 0 до 84. Пациентите са стратифицирани на база възраст по време на скрининговата визита (12 до 17 години спрямо 18 години и повече) и употребата на PPI при рандомизиране. TREET част А е проведена първа. TREET Част Б е започната, след като е приключено включването на пациентите в TREET част А. Пациентите, завършили 24-те седмици от периода на двойно-сляпо лечение в части А или Б, са получили възможност да се включат в 28-седмично продължение на проучването с активно лечение (TREET част В).

В част А общо 81 пациенти, от които 61 възрастни и 20 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години, са рандомизирани да получават или 300 mg дупилумаб всяка седмица (N=42), или плацебо (N=39). В част Б общо 240 пациенти, от които 161 възрастни и 79 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години, са рандомизирани да получават или 300 mg дупилумаб всяка седмица (N=80), 300 mg дупилумаб през седмица (N=81; схемата на прилагане 300 mg през седмица не е одобрена за ЕоЕ) или плацебо (N=79). В част В всички пациенти, които преди това са участвали в част А, са получавали 300 mg дупилумаб (N=77) всяка седмица. От пациентите, които преди това са участвали в

част Б, 111 са получавали дупилумаб 300 mg всяка седмица в част В. По време на проучването по преценка на изследователя е разрешено спасително лечение със системни и/или локални кортикостероиди, или спешна дилатация на хранопровода.

В част А, общо 74,1% от включените пациенти са имали анамнеза за предишна употреба на локални кортикостероиди за лечение на ЕоЕ и 43,2% са имали анамнеза за предишна дилатация на хранопровода. В част Б, общо 73,3% от включените пациенти са имали анамнеза за предишна употреба на локални кортикостероиди за лечение на ЕоЕ и 35,4% са имали анамнеза за предшестваща дилатация на хранопровода.

Съставните първични крайни точки за ефикасност и в двете проучвания са делът на пациентите, постигнали хистологична ремисия, определена като пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили от ≤ 6 eos/hpf на седмица 24 и абсолютната промяна в съобщения от пациентите DSQ скор от изходното ниво до седмица 24. Вторичните крайни точки включват промяна спрямо изходното ниво в следното: процентна промяна в пиковия брой на езофагеалните интраепителни еозинофили (eos/hpf), абсолютна промяна в средния скор за тежест от хистологичната точкова система (ЕоЕHSS), абсолютна промяна в средния скор за стадий от ЕоЕHSS, абсолютна промяна в ЕоЕ-ендоскопския референтен скор (ЕоЕ-EREFS) и процент на пациентите, постигащи пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили <15 eos/hpf.

Демографските данни и изходни характеристики на пациентите в TREET части А и Б са предоставени в таблица 28.

Таблица 28: Демографски данни и основни характеристики (TREET части А и Б)

Показатели	TREET част А (N=81)	TREET част Б (N=240)
Средна възраст (години) (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% мъже	60,5	63,8
% бели	96,3	90,4
Средно телесно тегло (kg) (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Среден BMI (kg/m ²) (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Средна продължителност на ЕоЕ (години) (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Предходна употреба на локални кортикостероиди (%)	74,1	73,3
Предходна дилатация на хранопровода (%)	43,2	35,4
Употреба на PPI при рандомизация (%)	67,9	72,5
Диета с елиминиране на храни при скрининг (%)	40,7	37,1
Среден DSQ (0-84 ^a) (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Среден пиков брой на езофагеални интраепителиални EOS от 3 полета (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Среден брой на езофагеални интраепителиални EOS от 3 полета (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Среден ЕоЕHSS скор за тежестта [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Среден ЕоЕHSS скор за степента [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Общ среден скор EREFS [0-18 ^a] (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aПо-високите скорове показват по-голяма тежест на заболяването

SD = стандартно отклонение; BMI = индекс на телесна маса

Резултатите от TREET част А и Б са представени в таблица 29.

Таблица 29: Резултати за ефикасност на дупилумаб на седмица 24 при пациенти на 12 години и по-големи с ЕоЕ (TREET част А и Б)

	TREET част А			TREET част Б		
	Дупилумаб 300 mg QW N=42	Плацебо N=39	Разлика спрямо плацебо (95% CI) ^г	Дупилумаб 300 mg QW N=80	Плацебо N=79	Разлика спрямо плацебо (95% CI) ^г
Съставни първични крайни точки						
Дял на пациентите, постигнали хистологична ремисия (пиков езофагеален интраепителен брой еозинофили ≤6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58; 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20; 65,79)
Абсолютна промяна от изходното ниво в скор DSQ (0-84 ^а), LS средна (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11; -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81; -5,02)
Вторични крайни точки						
Процентна промяна спрямо изходното ниво в пиковия брой на езофагеалните интраепителни еозинофили, средна LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
Абсолютна промяна от изходното ниво в средния ЕоЕHSS скор за тежестта (0-3 ^б), средна LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
Абсолютна промяна спрямо изходното ниво в средния ЕоЕHSS скор за стадия (0-3 ^б), средни LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88; -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78; -0,57)
Абсолютна промяна от изходното ниво в ЕоЕ-EREFS (0-18 ^в), средна LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Процент на пациентите, постигнали пиков езофагеален интраепителен брой еозинофили <15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

^аОбщите двуседмични DSQ скорове варират от 0 до 84; по-високите резултати показват по-голяма честота и тежест на дисфагия

^бЕоЕHSS скорове варират от 0 до 3; по-високите скорове показват по-голяма тежест и степен на хистологични аномалии

^вОбщите скорове на сЕоЕ-EREFS варират от 0 до 18; по-високите скорове показват по-лоши ендоскопски възпалителни и ремоделиращи находки

^гсредна-LS разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати за непрекъснати крайни точки и абсолютна разлика в дяловете за категорични крайни точки

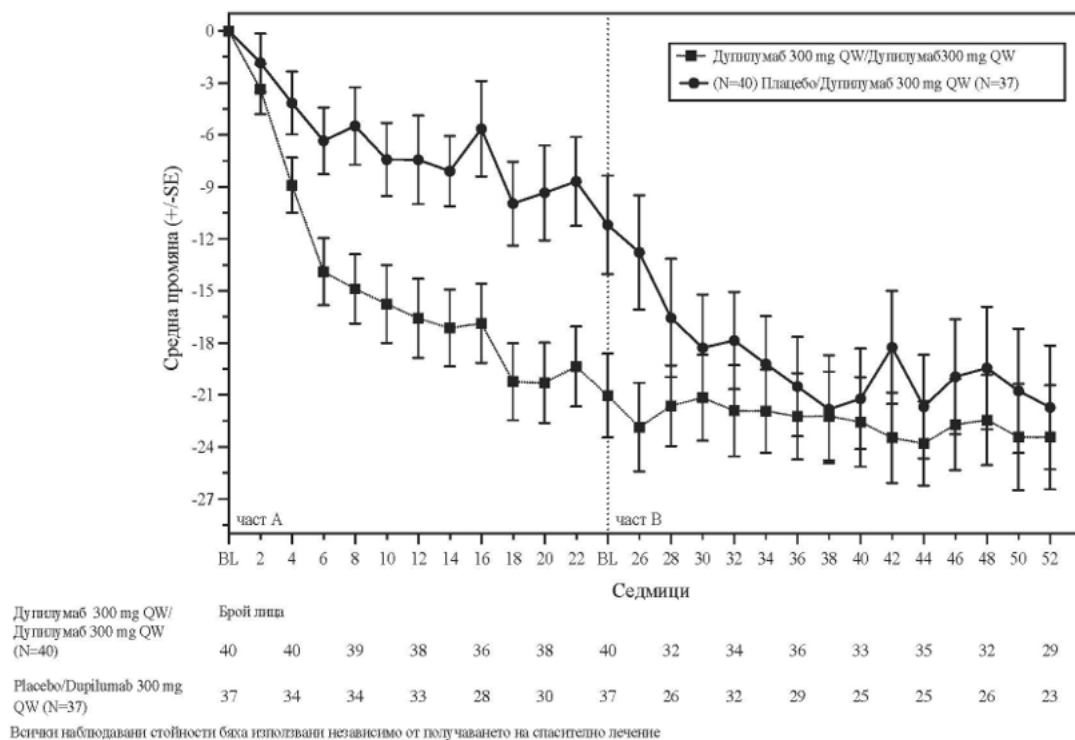
Резултатите за ефикасност за съставните първични и ключовите вторични крайни точки в подгрупата с предходни локални кортикостероиди и при пациенти, които са били неадекватно контролирани, с непоносимост или с противопоказание за локални кортикостероиди, съответстват на общата популация.

В части А и Б по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб, са постигнали хистологична ремисия (пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤6 eos/hpf) в сравнение с плацебо. Делът на пациентите с хистологична ремисия, наблюдавани след 24 седмици лечение в част А и Б, се поддържа в продължение на 52 седмици в част В. По подобен начин други хистологични и ендоскопски подобрения се поддържат през 52 седмици.

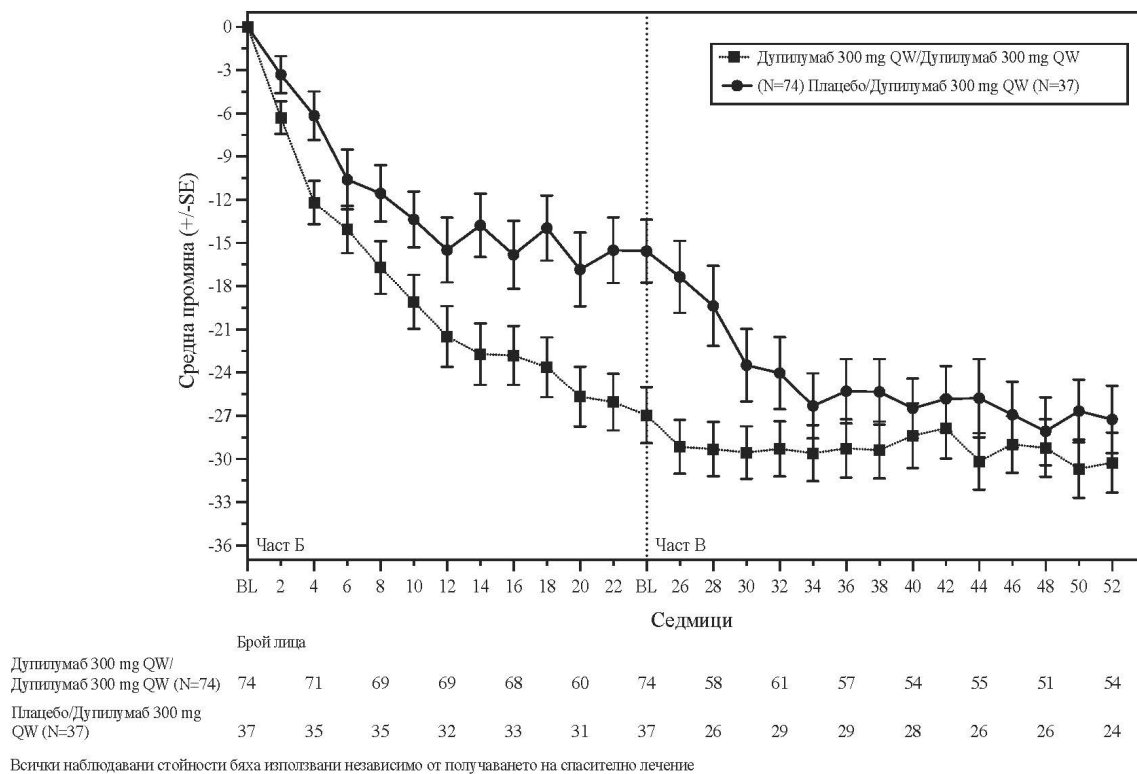
Лечението с дупилумаб също така води до значително подобрение в промяната в средните LS

стойности на DSQ скор в сравнение с плацебо още на седмица 4 и се запазва до седмица 24. Ефикасността в част В е подобна на резултатите, наблюдавани в част А и Б, с непрекъснато подобрене за DSQ до 52 седмици (TREET част А и В, фигура 9 и TREET част Б и В фигура 10).

Фигура 9: Средна промяна LS от изходното ниво в DSQ скор с течение на времето при пациенти на 12 и повече години с ЕоЕ (TREET част А и В)



Фигура 10: Средна промяна от изходното ниво в DSQ скор с течение на времето при пациенти на 12 и повече години с ЕоЕ (TREET част Б и В)



В съответствие с подобрението на общия DSQ скор в част А и Б на TREET, номинално значими подобрения са наблюдавани на седмица 24 в сравнение с плацебо при болка, свързана с дисфагия (DSQ скор за болка), свързано със здравето качество на живот (ЕоЕ-IQ) и честотата на други симптоми, различни от дисфагия (ЕоЕ-SQ).

Педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ

Ефикасността и безопасността на дупилумаб е оценена при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ в проучване от две части, с продължителност до 52 седмици (ЕоЕ KIDS част А и част Б). Всички пациенти, включени в проучването е трябвало; да имат неуспешна конвенционална лекарствена терапия (инхибитори на протонната помпа), 77,5% са били лекувани с друга конвенционална лекарствена терапия (поглъщане на локални кортикостероиди) преди включването, а 53,5% от пациентите са били с недостатъчно контролирано заболяване, с непоносимост или противопоказание за лечение с поглъщане на локален кортикостероид. Подходящите за включване пациенти са имали ≥ 15 интраепителни еозинофили на поле с висока мощност (eos/hpf) въпреки курса на лечение с инхибитор на протонната помпа (PPI) преди или по време на периода на скрининг и анамнеза за признаци и симптоми на ЕоЕ. Част А е 16-седмично рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи. Част Б е период на продължение на активното лечение, оценяващ схемите на дупилумаб за допълнителни 36 седмици.

Част А оценява дупилумаб спрямо съответстващо плацебо при схеми на прилагане въз основа на телесно тегло (≥ 5 до < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 до < 30 kg (200 mg Q2W) и ≥ 30 до < 60 kg (300 mg Q2W)). Препоръчителната схема на прилагане на дупилумаб е избрана за педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с тегло ≥ 40 kg (300 mg QW) въз основа на симулации с популационен фармакокинетичен модел, за да има съответствие на експозициите при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ, получаващи 300 mg QW, за които е наблюдавана хистологична и симптоматична ефикасност (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Общо 71 пациенти са включени в част А. Средната възраст е 7 години (диапазон от 1 до 11 години), средното тегло е 24,8 kg, 74,6% от пациентите са от мъжки пол, 87,3% са бели, 9,9% са чернокожи и 1,4% са азиатци. Общо 55 пациенти от част А продължават в част Б.

Първичната крайна точка за ефикасност в част А е частта от пациентите, постигнали хистологична ремисия, определена като пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf на седмица 16. Вторичните крайни точки включват частта от пациентите, постигнали пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили < 15 eos/hpf и промяна спрямо изходно ниво в следното: пиков брой езофагеални интраепителни еозинофили (eos/hpf), абсолютна промяна в средния скор за тежест по хистологичната точкова система (Histology Scoring System, ЕоЕHSS), абсолютна промяна в средния скор за стадий по ЕоЕHSS, абсолютна промяна в ЕоЕ-ендоскопския референтен скор (ЕоЕ-Endoscopic Reference Score, ЕоЕ-EREFS). Въздействието върху признаците на ЕоЕ е измерено чрез съобщени от наблюдателя резултати; Въпросник Педиатричен ЕоЕ признак/симптом - болногледач (Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver, PESQ-C) оценява частта на дните с един или повече ЕоЕ признаци и Педиатричен симптоматичен скор за еозинофилен езофагит (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, PEESS) оценява честотата и тежестта на ЕоЕ признаците.

Резултатите за ефикасност за част А са представени в таблица 30 и по-долу.

Таблица 30: Резултати за ефикасност на дупилумаб на седмица 16 при участници на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ (ЕоЕ KIDS Част А)

	Дупилумаб ^a N=37	Плацебо N=34	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Първична крайна точка			
Дял на участниците, постигнали хистологична ремисия (пиков брой на	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)

	Дупилумаб ^a N=37	Плацебо N=34	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf, n (%) ^b			
Вторични крайни точки			
Дял на участниците, постигнали пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Процентна промяна спрямо изходното ниво в пиковия брой на езофагеалните интраепителни еозинофили (eos/hpf), LS средно (SE) ^a	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Абсолютна промяна в средния скор (0-3 ^r) за тежест по хистологичната точкова система (ЕоЕHSS) от изходно ниво, LS средно (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Абсолютна промяна в средния скор (0-3 ^r) за стадий по ЕоЕHSS от изходно ниво, LS средно (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Абсолютна промяна в ЕоЕ- ендоскопския референтен скор (ЕоЕ-EREFS) (0-18 ^a) от изходно ниво, LS средно (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT е оценен при многостепенни схеми на прилагане базирани на телесното тегло: ≥ 5 до <15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 до <30 kg (200 mg Q2W) и ≥ 30 до <60 kg (300 mg Q2W).

^b За хистологична ремисия разликата в процентите се оценява с помощта на метода на Mantel-Haenszel, коригиран за изходната група с тегло (≥ 5 до <15 kg, ≥ 15 до <30 kg и ≥ 30 до <60 kg).

^a Разликата в абсолютната промяна или процентната промяна се оценява с помощта на ANCOVA модел с изходно измерване като ковариата и лечението и групата с изходно тегло (≥ 5 до <15 kg, ≥ 15 до <30 kg и ≥ 30 до <60 kg) като фиксирани фактори.

^r ЕоЕHSS скорове варират от 0 до 3; по-високите скорове показват по-голяма тежест и степен на хистологични аномалии

^a Общите скорове на сЕоЕ-EREFS варират от 0 до 18; по-високите скорове показват по-лоши ендоскопски възпалителни и ремоделиращи находки.

В част А по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб, са постигнали хистологична ремисия (пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf) в сравнение с плацебо. Частта на участниците с хистологична ремисия, наблюдавани след 16 седмици лечение в част А, се поддържа в продължение на 52 седмици в част Б.

Числено подобрене в съотношението на дните с 1 или повече ЕоЕ признаци (PESQ-C) се наблюдава след 16 седмици лечение с дупилумаб в част А и се поддържа в продължение на 52 седмици в част Б.

Номинално значимо подобрене в честотата и тежестта на признаците на ЕоЕ (PEESS-болногледач) се наблюдава след 16 седмици лечение в част А. В част Б не е правена оценка по PEESS-болногледач.

Клинична ефикасност при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Програмата за хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) включва две рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови, с паралелни групи, плацебо контролирани проучвания (BOREAS и NOTUS) с продължителност на лечение 52 седмици, която включва 1 874 възрастни пациенти с ХОББ, за оценка на дупилумаб като съпътстващо поддържащо лечение.

И в двете проучвания са включени пациенти с диагноза ХОББ с умерено до тежко ограничение на въздушния поток (съотношение $\text{ФЕО}_1/\text{ФВК}$ след бронходилататор $<0,7$ и ФЕО_1 след бронходилататор от 30% до 70% прогнозирано), хронична продуктивна кашлица за поне 3 месеца в последната година и доказателство за възпаление тип 2, определено като минимален брой еозинофили в кръвта 300 клетки/ μl при скрининга. Пациентите са били неконтролирани, с оценка за диспнея на Съвета за медицински проучвания (Medical Research Council, MRC) ≥ 2 (диапазон 0-4) и анамнеза за поне 2 умерени или 1 тежка екзацербация през предходната година, въпреки че са получавали поддържаща тройна терапия, състояща се от дългодействащ мускаринов антагонист (ДДМА), дългодействащ бета агонист (ДДБА) и инхалаторен кортикостероид (ИКС). На пациентите е разрешено да получават поддържаща терапия, състояща се от ДДМА и ДДБА, ако ИКС е противопоказан. Екзацербациите са дефинирани като умерени по тежест, ако е необходимо лечение със системни кортикостероиди и/или антибиотици, или тежки, ако са довели до хоспитализация или наблюдение за повече от 24 часа в спешно отделение или заведение за неотложна помощ.

И в двете изпитвания пациентите са били рандомизирани да получават дупилумаб 300 mg на всеки две седмици (Q2W) или плацебо в допълнение към тяхната основна поддържаща терапия, за 52 седмици.

И в двете изпитвания първичната крайна точка е годишната честота на умерени или тежки екзацербации на ХОББ по време на 52-седмичния период на лечение. Вторичните крайни точки включват промяна на ФЕО_1 от изходното ниво преди бронходилататор в цялата популация и в подгрупата от пациенти с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb на изходно ниво, на седмици 12 и 52, промяна от изходното ниво в общия скор по респираторния въпросник на St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) на седмица 52 и честота на годишна база на умерени или тежки екзацербации на ХОББ в подгрупата пациенти с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb на изходно ниво за 52-те седмици период на лечение.

Демографските данни и изходни характеристики на BOREAS и NOTUS са предоставени в таблица 31.

Таблица 31: Демографски данни и изходни характеристики (BOREAS и NOTUS)

Показатели	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Средна възраст (години) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Мъже (%)	66,0	67,6
Бели (%) ^в	84,1	89,6
Анамнеза за тютюнопушене, средно (кутии-години) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Настоящи пушачи (%)	30	29,5
Емфизем (%)	32,6	30,4
Средна продължителност на ХОББ (години) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Среден брой умерени ^а или тежки ^б екзацербации през предходната година ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Среден брой тежки екзацербации ^б през предходната година ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Основни лекарства за ХОББ при рандомизиране: ИКС/ДДМА/ДДБА (%)	97,6	98,8
Средно съотношение $\text{ФЕО}_1/\text{ФВК}$ след бронходилататор ($\pm$ SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Среден ФЕО_1 (L) ($\pm$ SD) преди бронходилататор	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Среден ФЕО_1 (L) ($\pm$ SD) след бронходилататор	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Среден процент прогнозиран ФЕО_1 (%) ($\pm$ SD) след бронходилататор	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)

Среден процент прогнозиран $\text{FEO}_1 < 50\%$ (%) ($\pm$ SD) след бронходилататор	467 (49,7)	478 (51,3)
Среден SGRQ Общ резултат ($\pm$ SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Среден O-PC:XOBB [общ резултат] ($\pm$ SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Среден BODE индекс скор ($\pm$ SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Среден FeNO ppb ($\pm$ SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Среден изходен брой еозинофили в кръвта (клетки/ μl) ($\pm$ SD)	401 (298)	407 (336)
Медиана на изходен брой еозинофили в кръвта (клетки/ μl) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

ИКС = инхалаторен кортикостероид; ДДМА = дългодействащ мускаринов антагонист; ДДБА = дългодействащ бета агонист, FEO_1 = форсиран експираторен обем за 1 секунда; ФВК = форсиран витален капацитет; FeNO = фракция издишан азотен оксид; BODE = индекс на телесна маса, обструкция на въздушния поток, диспнея, капацитет за упражнения

^a Екзацербации, лекувани със системни кортикостероиди и/или антибиотици

^b Екзацербации, изискващи хоспитализация или наблюдение за повече от 24 часа в спешно отделение или заведение за спешна помощ

^c В BOREAS 0,5% от участниците са чернокожи и 14,3% са азиатци. В NOTUS 1,3% от участниците са чернокожи и 1,1% са азиатци

Екзацербации

И в двете проучвания, дупилумаб демонстрира статистически значимо намаление на годишната честота на умерени или тежки екзацербации на ХОББ в сравнение с плацебо, когато се добави към основна поддържаща терапия (вж. таблица 32).

Таблица 32: Годишната честота на умерени^a или тежки^b екзацербации на ХОББ в BOREAS и NOTUS

Изпитване	Терапия (N)	Честота (екзацербации/година)	Съотношение честота спрямо плацебо (95% CI)	% намаление на честотата на екзацербации спрямо плацебо
Първична крайна точка: Умерени ^a или тежки ^b екзацербации на ХОББ				
BOREAS	Дупилумаб 300 mg Q2W (N=468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^b	30%
	Плацебо (N=471)	1,10		
NOTUS	Дупилумаб 300 mg Q2W (N=470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^c	34%
	Плацебо (N=465)	1,30		
Обобщен компонент на първичната крайна точка ^a : Тежки ^b екзацербации на ХОББ				
BOREAS и NOTUS	Дупилумаб 300 mg Q2W (N=938)	0,08	0,674 (0,438 до 1,037)	33%
	Плацебо (N=936)	0,12		

^a Екзацербации, лекувани със системни кортикостероиди и/или антибиотици

^б Екзацербации, изискващи хоспитализация или наблюдение за повече от 24 часа в спешно отделение или заведение за спешна помощ или водещи до смърт

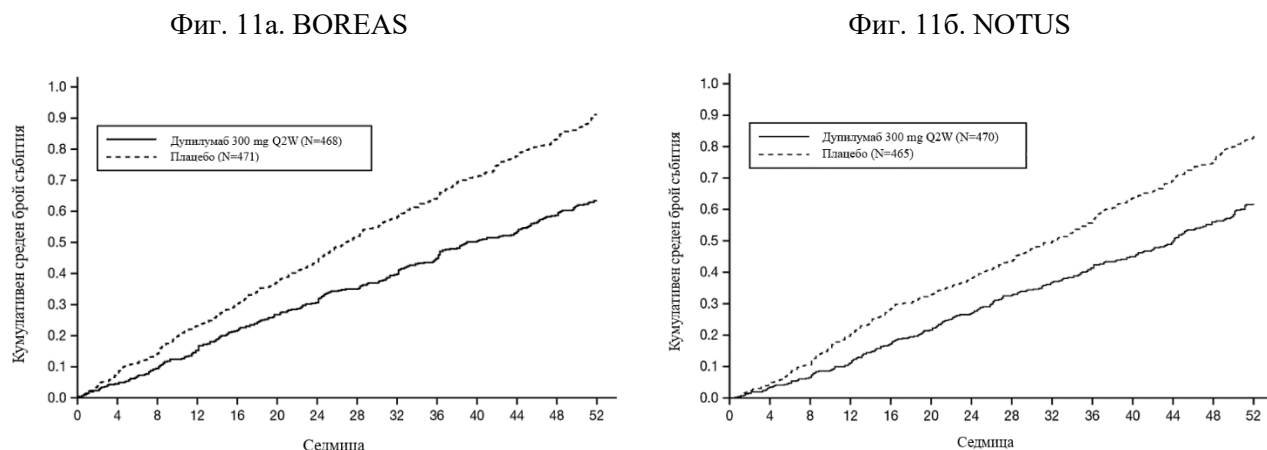
^в р стойност = 0,0005

^г р стойност = 0,0002

^д Анализът на компонента на първичната крайна точка не е коригиран за множественост

И в двете изпитвания кумулативният среден брой умерени или тежки екзацербации, наблюдавани за 52 седмици, е по-нисък при пациентите, получаващи дупилумаб, в сравнение с плацебо (вж. Фигура 11а и 11б).

Фигура 11: Кумулативен среден брой умерени или тежки екзацербации на ХОББ за 52 седмици в BOREAS и NOTUS



Времето до първата умерена или тежка екзацербация на ХОББ е по-дълго при пациентите, получаващи дупилумаб, в сравнение с плацебо в BOREAS (HR: 0,803; 95% CI: 0,658; 0,980) и NOTUS (HR: 0,71; 95% CI: 0,57; 0,889).

При подгруповия анализ на пациенти с по-високо FeNO (≥ 20 ppb) на изходно ниво в BOREAS (N=383), лечението с дупилумаб статистически значимо намалява честота на годишна база на умерени или тежки екзацербации на ХОББ в сравнение с плацебо (съотношение на честотата: 0,625; 95% CI: 0,45; 0,869; $p=0,005$). В NOTUS лечението с дупилумаб показва номинално значимо намаление на честота на годишна база на умерени или тежки екзацербации на ХОББ в подгрупата пациенти с по-високо FeNO (≥ 20 ppb) на изходно ниво (N=355) в сравнение с плацебо (съотношение на честота: 0,471; 95% CI: 0,328; 0,675; $p<0,0001$).

Наблюдавани са намаления на годишната честота на умерени или тежки екзацербации във всички предварително определени подгрупи, включително възраст, пол, раса, статус по отношение на тютюнопушене, брой еозинофили в кръвта, брой екзацербации през предходната година (≤ 2 , 3 и ≥ 4), висока доза ИКС на изходно ниво и прогнозиран изходен процент ФЕО₁ след бронходилататор ($<50\%$, $\geq 50\%$). При пациенти с емфизем намаляването на честотата на умерени или тежки екзацербации е в съответствие с общата популация.

Белодробна функция

И в двете проучвания, дупилумаб демонстрира статистически значимо подобрение на ФЕО₁ преди бронходилататор на седмици 12 и 52 в сравнение с плацебо, когато се добави към основната поддържаща терапия (вж. Таблица 33). Наблюдавани са по-големи подобрения в белодробната функция (LS средна промяна на ФЕО₁ от изходното ниво преди бронходилататор) при пациенти, лекувани с дупилумаб, в сравнение с плацебо още на седмица 2 (BOREAS) (първа оценка) и седмица 4 (NOTUS) и са били поддържани до седмица 52 (вж. Фигура 12а и 12б).

В BOREAS се наблюдават бързи подобрения на ФЕО₁ след бронходилататор, съотношението ФЕО₁/ФВК след бронходилататор и ФВК преди бронходилататор при лечение с дупилумаб в сравнение с плацебо още на седмица 2 (първа оценка) и се поддържат до седмица 52. В NOTUS се наблюдават бързи подобрения на ФЕО₁ след бронходилататор, съотношението ФЕО₁/ФВК след бронходилататор при лечение с дупилумаб в сравнение с плацебо още на седмица 8 и седмица 2, съответно, се поддържат до седмица 52.

Таблица 33: Средна промяна от изходното ниво за крайните точки на белодробната функция в BOREAS и NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Дупилумаб (N=468)	Плацебо (N=471)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо	Дупилумаб (N=470)	Плацебо (N=465)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо
Промяна на ФЕО ₁ от изходното ниво преди бронходилататор на седмица 12, LS средно (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 до 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 до 0,124) ^e
Промяна на ФЕО ₁ от изходното ниво преди бронходилататор на седмица 52, LS средно (SE) ^к	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 до 0,128) ^б	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 до 0,113) ^ж
Промяна на ФЕО ₁ от изходното ниво след бронходилататор на седмица 12, LS средно (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 до 0,115) ^в	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 до 0,121) ^з
Промяна в съотношението ФЕО ₁ /ФВК от изходното ниво след бронходилататор на седмица 12, LS средно (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 до 0,023) ^г	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 до 0,028) ^и
Промяна на ФВК от изходното ниво преди бронходилататор на седмица 12, LS средно (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 до 0,121) ^д	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 до 0,126) ^й

LS = метод на най-малките квадрати, SE = стандартна грешка, ФЕО₁= форсиран експираторен обем за 1 секунда, ФВК = форсиран витален капацитет

^aр-стойност < 0,0001, ^бр-стойност = 0,0003 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост)

^вноминална р-стойност = 0,0010, ^гноминална р-стойност = 0,0016, ^дноминална р-стойност = 0,0103

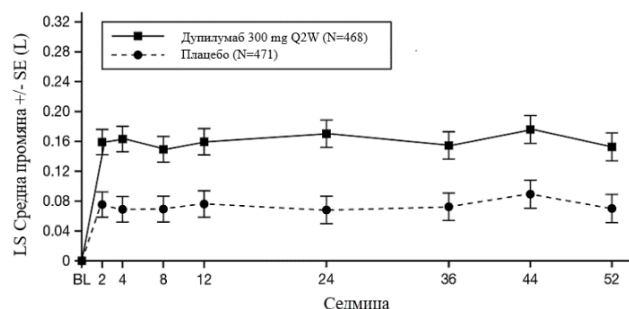
^ер-стойност = 0,0001, ^жр-стойност = 0,0182 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост)

^зноминална р-стойност = 0,0042, ^иноминална р-стойност = 0,0020, ^йноминална р-стойност = 0,0327

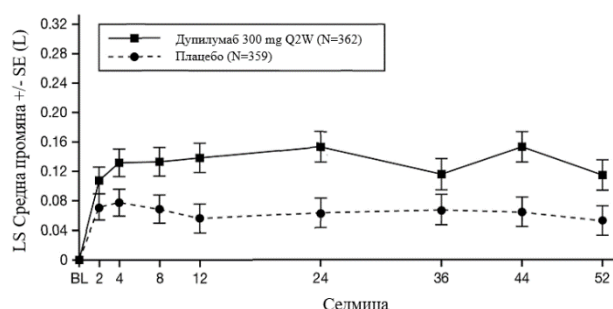
^к Резултати за ефикасност за средната промяна на ФЕО₁ от изходното ниво преди бронходилататор на седмица 52 са представени за 721 от 935 пациенти, които са завършили 52-седмичния период на лечение или са прекратили изпитването по време на анализа на данните.

Фигура 12: Средна промяна на ФЕО₁ (L) от изходното ниво преди бронходилататор с течение на времето при BOREAS и NOTUS^a

Фиг. 12a. BOREAS



Фиг. 12б. NOTUS



^a Резултати за ефикасност за средна промяна на ФЕО₁ от изходното ниво преди бронходилататор с течение на времето са представени за 721 от 935 пациенти, които са завършили 52-седмичния период на лечение или са прекратили изпитването по време на анализа на данните.

При подгруповия анализ на пациенти с по-високо FeNO (≥ 20 ppb) на изходно ниво в BOREAS (N=383), лечението с дупилумаб статистически значимо подобрява ФЕО₁ преди бронходилататор спрямо изходното ниво на седмица 12 (LS средна промяна: 0,232 дупилумаб срещу 0,108 плацебо; LS средна разлика: 0,124 [95% CI: 0,045; 0,203]; $p=0,002$) и седмица 52 (LS средна промяна: 0,247 дупилумаб срещу 0,120 плацебо; LS средна разлика: 0,127 [95% CI: 0,042; 0,212]; $p=0,003$) в сравнение с плацебо. В NOTUS се наблюдава статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво в подгрупата пациенти с по-високо FeNO (≥ 20 ppb) на изходно ниво, на седмица 12 (N=355; LS средна промяна: 0,221 дупилумаб срещу 0,081 плацебо; LS средна разлика: 0,141 [95% CI: 0,058; 0,223]; $p=0,001$). Лечението с дупилумаб подобрява ФЕО₁ преди бронходилататор на седмица 52 в подгрупата пациенти с по-високо FeNO (≥ 20 ppb) на изходно ниво, в сравнение с плацебо в NOTUS (N=264; LS средна промяна: 0,176 дупилумаб срещу 0,095 плацебо; LS средна разлика: 0,081 [95% CI: -0,019; 0,181]), но не е от статистическа значимост.

Наблюдавани са подобрения в белодробната функция, измерени чрез ФЕО₁ преди бронходилататор, във всички предварително определени подгрупи, включително възраст, пол, раса, статус по отношение на тютюнопушене, брой еозинофили в кръвта, брой екзацербации през предходната година (≤ 2 , 3 и ≥ 4), висока доза ИКС на изходно ниво и прогнозиран изходен процент ФЕО₁ след бронходилататор ($<50\%$, $\geq 50\%$). При пациенти с емфизем, подобрението на белодробната функция, измерено чрез ФЕО₁ преди бронходилататор, е в съответствие с общата популация.

Свързано със здравето качество на живот

В BOREAS се наблюдава статистически значимо подобрение в общия резултат на SGRQ при пациенти, лекувани с дупилумаб в сравнение с плацебо (LS средна промяна: -9,73 дупилумаб спрямо -6,37 плацебо; LS средна разлика: -3,36 [95% CI: -5,46; -1,27]; $p=0,0017$). В NOTUS дупилумаб номинално подобрява общия резултат на SGRQ на седмица 52 в сравнение с плацебо (LS средна промяна: -9,82 дупилумаб спрямо -6,44 плацебо; LS средна разлика: -3,37; 95% CI: -5,81; -0,93]; $p=0,007$).

Пациенти с ФЕО₁ след бронходилататор $<30\%$ или $>70\%$

Пациенти с ФЕО₁ след бронходилататор $<30\%$ или $>70\%$ при скрининга са изключени от BOREAS и NOTUS. Въпреки това има ограничени данни при пациенти с ФЕО₁ след бронходилататор $<30\%$ или $>70\%$ на изходно ниво.

Клинична ефикасност при хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Програмата за разработване при хронична спонтанна уртикария (ХСУ) включва три рандомизирани, двойнослепи, паралелногрупови, многоцентрови, плацебо-контролирани, 24-седмични проучвания за лечение (CUPID проучване А, CUPID проучване В и CUPID проучване С). Във всички клинични проучвания при ХСУ, дупилумаб е използван в комбинация с H1 антихистаминами. Ефикасността на дупилумаб при пациенти с ХСУ е подкрепена от CUPID проучване А и С, в които са включени възрастни и педиатрични (на възраст от 6 до 17 години) пациенти, които имат симптоми въпреки употребата на H1 антихистаминами и не са лекувани с анти-IgE терапии. Безопасността на дупилумаб при пациенти с ХСУ е подкрепена от CUPID проучване А, В и С. В проучванията CUPID, пациентите в групата на дупилумаб са получили подкожни инжекции с дупилумаб 600 mg на ден 1, последвани от 300 mg през седмица (Q2W). Юноши с тегло < 60 kg са получили дупилумаб 400 mg на ден 1, последвано от 200 mg през седмица (Q2W).

CUPID проучване А и проучване С

CUPID проучване А и С оценяват ефикасността на дупилумаб при участници с ХСУ, които са симптоматични въпреки употребата на H1 антихистаминами и не са лекувани с анти-IgE терапия. В тези проучвания са включени 289 пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са рандомизирани да получават дупилумаб на всеки две седмици (N=144) или плацебо (N=145), добавено към основната антихистаминава терапия.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната спрямо изходното ниво в скората за активност на уртикарията за период от 7 дни (urticaria activity score, UAS7) на седмица 24. Тежестта на болестта е измерена чрез седмичния скор за активност на уртикарията (UAS7, диапазон 0-42), който е съставен от седмичния скор за тежест на сърбежа (itch severity score, ISS7, диапазон 0-21) и седмичния скор за брой уртики (hive count score, HSS7, диапазон 0-21).

Основната вторична крайна точка е промяната от изходно ниво в скората за тежест на сърбежа за период от 7 дни (ISS7) на седмица 24. Скорът по ISS7 е определен като сума от дневните скорове за тежест на сърбежа (ISS), регистрирани по едно и също време на деня за период от 7 дни, вариращи от 0 до 21. Допълнителни вторични крайни точки включват промяната спрямо изходното ниво в скората за тежест на уртикарията за период от 7 дни (HSS7) на седмица 24 и дела на пациентите, постигнали $UAS7 \leq 6$ и $UAS7=0$ на седмица 24.

Демографските данни и изходните характеристики в CUPID проучване А и С са предоставени в таблица 34 по-долу.

Таблица 34: Демографски данни и изходни характеристики в CUPID проучване А и проучване С

Показател	CUPID проучване А (N=138)	CUPID проучване С (N=151)	Сборни данни (N=289)
Възраст (години), средна стойност (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Мъже	34,1	29,8	31,8
BMI (kg/m ²), средна стойност (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Продължителност на заболяването, средна стойност (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Скор по UAS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Тежка активност на заболяването ХСУ (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Скор по ISS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)

Скор по HSS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Скор по UCT на изходно ниво, средна стойност (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Общ IgE на изходно ниво (IU/ml), медиана	101,0	107,3	103,0

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки в CUPID проучване А и проучване С са представени в Таблица 35.

Таблица 35: Резултати за първични и вторични крайни точки в CUPID проучване А и проучване С

	CUPID ПРОУЧВАНЕ А			CUPID ПРОУЧВАНЕ С		
	Дупилумаб (N=70)	Плацебо (N=68)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б	Дупилумаб (N=74)	Плацебо (N=77)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б
Първична крайна точка						
Промяна от изходно ниво в UAS7 на седмица 24 ^а	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Вторична крайна точка						
Промяна от изходно ниво в ISS7 на седмица 24 ^а	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Промяна от изходно ниво в HSS7 на седмица 24 ^а	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Дупилумаб (N=70)	Плацебо (N=68)	Съотношени е на шансовете (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б	Дупилумаб (N=74)	Плацебо (N=77)	Съотношение на шансовете (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б
Дял на пациенти с UAS7 ≤6 на седмица 24 ^а	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Дял на пациенти с UAS7 = 0 на седмица 24 ^а	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

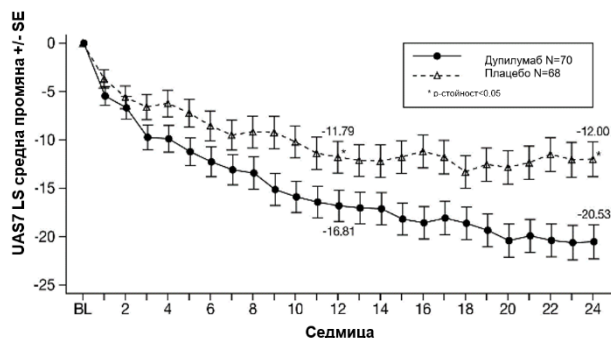
^а Представените стойности са LS средна промяна спрямо изходното ниво (SE) за непрекъснати променливи, и брой и процент на респондерите за двоични променливи.

^б Разлика в LS средната разлика за непрекъснати променливи и съотношение на шансове за двоични променливи.

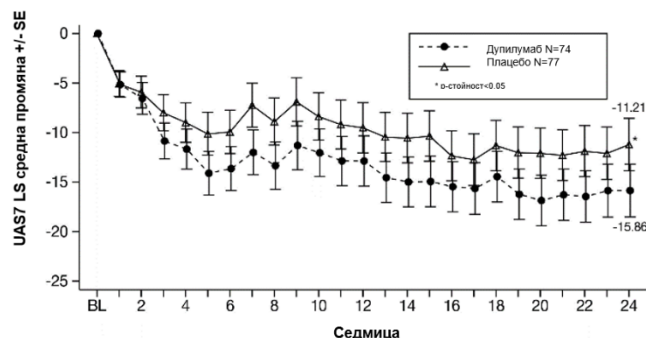
Лечението с дупилумаб води до подобрение с течение на времето на UAS7 през 24-седмичния период на лечение (Фигура 13).

Фигура 13: LS средна промяна от изходно ниво в UAS7 до Седмица 24 в CUPID проучване А и проучване С на ITT популация

Фиг. 13а. Проучване А



Фиг. 13б. Проучване С



Подобно подобрене на HSS7 и ISS7 е наблюдавано в продължение на 24 седмици.

Педиатрична популация

Атопичен дерматит

Безопасността и ефикасността на дупилумаб са установени при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с атопичен дерматит. Употребата на дупилумаб в тази възрастова група се подкрепя от проучването AD-1526, което включва 251 юноши на възраст 12 до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, проучването AD-1652, което включва 367 педиатрични пациенти на възраст 6 до 11 години с тежък атопичен дерматит и проучването AD-1539, което включва 162 деца на възраст 6 месеца до 5 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (125 от тях с тежък атопичен дерматит). Дългосрочната употреба се подкрепя от проучване AD-1434, което включва 823 педиатрични пациенти на възраст 6 месеца до 17 години, което включва 275 юноши, 368 деца на възраст 6 до 11 години и 180 деца на възраст 6 месеца до 5 години). Безопасността и ефикасността като цяло са сходни при деца на възраст от 6 месеца до 5 години, 6 до 11 години, юноши (12 до 17 години) и възрастни пациенти с атопичен дерматит (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст < 6 месеца с атопичен дерматит не са установени.

Астма

Общо 107 юноши на възраст 12 до 17 години с умерена до тежка астма са включени в проучването QUEST и са получавали 200 mg (N=21) или 300 mg (N=18) дупилумаб (или съответстващо плацебо 200 mg [N=34] или 300 mg [N=34]) на всеки две седмици. Ефикасността по отношение на тежките екзацербации на астмата и белодробната функция е наблюдавана при юноши и възрастни. Наблюдавано е значително подобрене на ФЕО₁ (LS средна промяна от изходното ниво на седмица 12) за дозите от 200 mg и 300 mg на всеки две седмици (съответно 0,36 l и 0,27 l). При дозата 200 mg на всеки две седмици, пациентите са имали намаляване на честотата на тежки екзацербации, което е в съответствие с наблюдаваното при възрастни. Профилът на безопасност при юноши като цяло е сходен с този при възрастни.

Общо 89 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерена до тежка астма са включени в отвореното дългосрочно проучване (TRAVERSE). В това проучване, ефикасността е измерена като вторична крайна точка, подобна е на резултатите, наблюдавани в основните проучвания, и се запазва до 96 седмици.

Общо 408 деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма са включени в проучването VOYAGE, което оценява дози от 100 mg Q2W и 200 mg Q2W. Ефикасността на дупилумаб 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години се екстраполира от ефикасността на 100 mg и 200 mg Q2W във VOYAGE и 200 mg и 300 mg Q2W при възрастни и юноши (QUEST). Пациентите, завършили периода на лечение на проучването VOYAGE, могат да участват в открито продължение на проучване (EXCURSION). Осемнадесет пациенти (≥ 15 kg до < 30 kg) от 365 пациенти са били

изложени на 300 mg Q4W в това проучване и профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при VOYAGE. Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст < 6 години с астма не са установени.

Еозинофилен езофагит

Безопасността и ефикасността на дупилумаб за лечение на ЕоЕ са установени при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години. Употребата на дупилумаб при тази популация се подкрепя от адекватни и добре контролирани проучвания и допълнителни фармакокинетични данни. Общо 72 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години са получавали дупилумаб 300 mg QW или плацебо в продължение на 24 седмици (TREET части А и Б). От тях има 37 пациенти, лекувани с дупилумаб в части А и Б; 34 продължи лечение с 300 mg QW за допълнителни 28 седмици (TREET част В). Общо 71 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години са получавали дупилумаб 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W или плацебо в продължение на 16 седмици (ЕоЕ KIDS част А). От тях 37 пациенти, лекувани с дупилумаб в част А, продължават лечението по тези схеми на прилагане на дупилумаб за допълнителни 36 седмици (ЕоЕ KIDS част Б). Употребата на дупилумаб 300 mg QW при пациенти на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ с телесно тегло ≥ 40 kg се подкрепя и от популационен фармакокинетичен анализ (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на дупилумаб при възрастни и педиатрични пациенти са сходни (вж. точка 4.8 и точка 5.1).

Хронична спонтанна уртикария

Общо 12 юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ, включени в CUPID проучване А, В и С и получили дупилумаб 200 mg Q2W (30 kg до < 60 kg), 300 mg Q2W (≥ 60 kg) или плацебо. Ефективността на дупилумаб за лечение на ХСУ при юноши се основава на екстраполация на ефикасността при възрастни с това заболяване. Препоръчителната доза при възрастни и юноши се базира на телесното тегло.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дупилумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при астма и ЕоЕ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дупилумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на носна полипоза, пруриго нодуларис и хронична обструктивна белодробна болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Изпълнени са задълженията по планове за педиатрично изследване за атопичен дерматит и ЕоЕ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дупилумаб е сходна при пациенти с атопичен дерматит, астма, CRSwNP, PN, ЕоЕ и ХОББ.

Абсорбция

След единична подкожна (s.c.) доза 75-600 mg дупилумаб при възрастни, медианата на времето до максималната концентрация в серума (t_{max}) е 3-7 дни. Абсолютната бионаличност на дупилумаб след s.c. доза е подобна между пациентите с АД, астма, CRSwNP, ЕоЕ, ХОББ и ХСУ, варираща между 61 и 64 %, както е определено чрез фармакокинетичен (ФК) популационен анализ.

Концентрациите в стационарно състояние са постигнати на 16-та седмица след приложение на 600 mg начална доза и доза 300 mg на всеки две седмици, или доза 300 mg на всеки две седмици без натоварваща доза. При клиничните изпитвания, средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние варират от $55,3 \pm 34,3$ $\mu\text{g/ml}$ до $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$ за 300 mg приложени Q2W, от $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ до $195 \pm 71,7$ $\mu\text{g/ml}$ за 300 mg приложени седмично, и от $29,2 \pm 18,7$ до $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ за 200 mg, приложени Q2W.

Разпределение

Обемът на разпределение на дупилумаб от приблизително 4,6 l се определя чрез ФК популационен анализ, което показва, че дупилумаб се разпределя основно в съдовата система.

Биотрансформация

Не са провеждани конкретни проучвания за метаболизма, тъй като дупилумаб е протеин. Очаква се дупилумаб да се разгради до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Елиминирането на дупилумаб се осъществява чрез паралелни линейни и нелинейни пътища. При по-високи концентрации елиминирането на дупилумаб се осъществява предимно чрез ненасищаем протеолитичен път, докато при по-ниски концентрации преобладава нелинейния насищаем IL-4R α мишена-медиран път на елиминиране.

След последната дозировка в стационарно състояние на 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, или 200 mg Q4W дупилумаб, медианата на времето до намаляване на концентрацията под долната граница на откриване, изчислена чрез популационен ФК анализ, варира в рамките на 9-13 седмици при възрастни и юноши и е приблизително 1,5 пъти и 2,5 пъти по-дълго съответно при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години и педиатрични пациенти на възраст под 6 години.

Линейност/нелинейност

Поради нелинейния клирънс експозицията на дупилумаб, измерена чрез площта под кривата концентрация-време, се увеличава с доза по-голяма от пропорционалния начин след единични s.c. дози от 75 до 600 mg.

Специални популации

Пол

Не е установено полът да е свързан с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб, определена от популационния ФК анализ.

Старческа възраст

От 1 539 пациенти с atopичен дерматит, включително пациенти с atopичен дерматит на ръце и крака, изложени на дупилумаб в проучване фаза 2 за определяне на дозата, или в плацебо-контролирани проучвания фаза 3, общо 71 са на 65 или повече години. Въпреки че не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между по-възрастни и по-млади възрастни пациенти с atopичен дерматит, броят на пациентите на възраст 65 години и повече не е достатъчен, за да се определи дали те отговарят на лечението по различен начин от по-младите пациенти.

Не е установено възрастта да е свързана с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб, определена чрез популационен ФК анализ. Въпреки това, в този анализ са включени само 61 пациенти над 65-годишна възраст.

От 1 977 пациенти с астма, с експозиция на дупилумаб, общо 240 пациенти са на възраст 65 години или повече, а 39 пациенти са на възраст 75 години или повече. Ефикасността и безопасността в тази възрастова група са сходни с общата популация на проучването.

Само 79 пациенти с CRSwNP, изложени на дупилумаб, са на възраст над 65 години, от които 11 пациенти са на възраст 75 години и повече.

От 152 пациенти с PN, с експозиция на дупилумаб, общо 37 са били на 65-годишна възраст или по-възрастни. Общо 8 пациенти са на 75-годишна възраст или по-възрастни. Ефикасността и безопасността в тези възрастови групи са сходни с тази на общата проучвана популация.

Само 2 пациенти на възраст над 65 години с EoE, са били с експозиция на дупилумаб.

От 938 пациенти с ХОББ, с експозиция на дупилумаб, общо 551 са на възраст 65 години и повече, включително 116 пациенти на възраст 75 години и повече. Ефикасността и безопасността в тази възрастова група са сходни с тези при общата проучвана популация.

От 198 пациенти с ХСУ, с експозиция на дупилумаб, общо 30 са на възраст 65 години и повече, включително 7 пациенти на възраст 75 години и повече. Ефикасността и безопасността в тази възрастова група са сходни с тези при общата проучвана популация.

Раса

Не е установено расовата принадлежност да е свързана с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб чрез популационен ФК анализ.

Чернодробно увреждане

Дупилумаб, като моноклонално антитяло, не се очаква да претърпи значително чернодробно елиминиране. Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта от чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дупилумаб.

Бъбречно увреждане

Дупилумаб, като моноклонално антитяло, не се очаква да претърпи значително бъбречно елиминиране. Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта от бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дупилумаб. Популационният ФК анализ не установява клинично значимо влияние върху системната експозиция на дупилумаб на леко или умерено бъбречно увреждане. Има много ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дупилумаб са били по-ниски при лица с по-високо телесно тегло без значимо въздействие върху ефикасността. В клинични проучвания за CRSwNP само 6 пациенти, с експозиция на дупилумаб, са с телесно тегло ≥ 130 kg.

Педиатрични пациенти

Атопичен дерматит

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта не повлиява клирънса на дупилумаб при възрастни и при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години. При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години клирънсът се увеличава с възрастта, но се приспособява към препоръчания режим на дозиране.

Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (на възраст < 6 месеца) или телесно тегло < 5 kg с атопичен дерматит не е проучвана.

При юноши на възраст от 12 до 17 години с атопичен дерматит, получаващи 200 mg (<60 kg) или 300 mg (≥ 60 kg), приложени през седмица (Q2W), средната $\pm$ SD най-ниска концентрация на дупилумаб в стационарно състояние е $54,5 \pm 27,0$ μ g/ml.

При деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит, които получават прилагане на всеки четири седмици (Q4W) на 300 mg (≥ 15 kg) в AD-1652, средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $76,3 \pm 37,2$ μ g/ml. На 16-та седмица в AD-1434 при деца на възраст от 6 до 11 години, които са започнали с прилагане на всеки четири седмици (Q4W) на 300 mg (≥ 15 kg), и чиято доза е увеличена до прилагане през седмица (Q2W) на 200 mg (≥ 15 до < 60 kg) или 300 mg (≥ 60 kg), средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $108 \pm 53,8$ μ g/ml. При деца на възраст от 6 до 11 години, които получават 300 mg Q4W, началните дози 300 mg на ден 1 и ден 15 водят до подобна експозиция в стационарно състояние като начална доза 600 mg на ден 1, въз основа на ФК симулации.

При деца на възраст от 6 месеца до 5 години с атопичен дерматит, получаващи доза на всеки четири седмици (Q4W) по 300 mg (≥ 15 до < 30 kg) или 200 mg (≥ 5 до < 15 kg) средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е съответно $110 \pm 42,8$ μ g/ml и $109 \pm 50,8$ μ g/ml.

Астма

Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (< 6 години) с астма не е проучвана.

Общо 107 юноши на възраст 12 до 17 години с астма са включени в проучването QUEST. Средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние на дупилумаб са $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ и $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$, съответно за 300 mg или 200 mg, прилагани на всеки две седмици. Не е наблюдавана свързана с възрастта фармакокинетична разлика при юноши след корекция за телесно тегло.

В проучването VOYAGE фармакокинетиката на дупилумаб е изследвана при 270 пациенти с умерена до тежка астма след подкожно приложение на 100 mg Q2W (за 91 деца с тегло < 30 kg) или 200 mg Q2W (за 179 деца с тегло $\geq$ 30 kg). Обемът на разпределение за дупилумаб от приблизително 3,7 l е оценен чрез популационен ФК анализ. Концентрациите в стационарно състояние са постигнати до 12-та седмица. Средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ и $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$, съответно. Симулацията на подкожна доза от 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло от $\geq$ 15 kg до < 30 kg и $\geq$ 30 kg до < 60 kg води до прогнозираните най-ниски концентрации в стационарно състояние, подобни на наблюдаваните най-ниски концентрации от 200 mg Q2W ($\geq$ 30 kg) и 100 mg Q2W (< 30 kg), съответно. В допълнение, симулацията на подкожна доза от 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло от $\geq$ 15 kg до < 60 kg води до прогнозираните най-ниски концентрации в стационарно състояние, подобни на тези, за които е доказано, че са ефикасни при възрастни и юноши. След последната доза в стационарно състояние, средното време за намаляване на концентрациите на дупилумаб под долната граница на откриване, оценено чрез популационен ФК анализ, е 14 до 18 седмици за 100 mg Q2W, 200 mg Q2W или 300 mg Q4W.

CRSwNP

CRSwNP обикновено не се среща при деца. Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (на възраст < 18 години) не е проучена.

PN

Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (< 18-годишна възраст) с PN не е проучвана.

Еозинофилен езофагит

Общо 35 юноши на възраст от 12 до 17 години с еозинофилен езофагит с тегло $\geq$ 40 kg са включени в TREET части А и Б, като са получавали 300 mg всяка седмица (QW). Средната $\pm$ SD най-ниска концентрация на дупилумаб в стационарно състояние е $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

В клинично проучване (ЕоЕ KIDS част А) фармакокинетиката на дупилумаб е изследвана при 36 деца на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ, получаващи дупилумаб [$\geq$ 5 до < 15 kg (100 mg Q2W), $\geq$ 15 до < 30 kg (200 mg Q2W) и $\geq$ 30 до < 60 kg (300 mg Q2W)], средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние на дупилумаб е $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Проведени са симулации за педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с популационен фармакокинетичен модел за прогнозиране на най-ниските концентрации на дупилумаб в стационарно състояние, както следва: $\geq$ 15 до < 30 kg, получаващи 200 mg Q2W (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); $\geq$ 30 до < 40 kg, получаващи 300 mg Q2W (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); или $\geq$ 40 kg, получаващи 300 mg QW (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). Най-ниските концентрации в стационарно състояние също са симулирани за възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години и пациенти от $\geq$ 30 до < 40 kg, получаващи 300 mg Q2W (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

ХОББ

ХОББ обикновено не се среща при деца. Фармакокинетиката на дупилумаб не е проучвана при педиатрични пациенти (< 18-годишна възраст) с ХОББ.

Хронична спонтанна уртикария

Фармакокинетиката при педиатрични пациенти (<12-годишна възраст) с ХСУ не е установена.

Общо 12 юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ са включени в CUPID проучване А, В и С. Наблюдаваните най-ниски концентрации в стационарно състояние на 5 юноши с ХСУ, които са получили дупилумаб 300 mg Q2W или 200 mg Q2W в продължение на 24 седмици, са в диапазона на индивидуалните най-ниски концентрации в стационарно състояние при възрастни пациенти с ХСУ, които са получили дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 24 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане (включително крайни точки за фармакологична безопасност) и проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Мутагенният потенциал на дупилумаб не е оценен; въпреки това не се очаква моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с дупилумаб. Оценката на наличните данни, свързани с инхибирането на IL-4R α и токсикологичните данни при животни със сурогатни антитела, не предполага повишен канцерогенен потенциал на дупилумаб.

По време на проучване за репродуктивна токсичност, проведено при маймуни, при използване на сурогатно анти тяло срещу IL-4R α , специфично за маймуната, не са наблюдавани аномалии на фетуса при дози, които са насищали IL-4R α .

Разширено проучване за токсичност за пре /постнаталното развитие не показва неблагоприятни ефекти върху животните-майки или върху техните потомства до 6 месеца след раждането.

Проучвания по отношение на фертилитета, проведени при мъжки и женски мишки, използващи сурогатно анти тяло срещу IL-4R α не показват нарушение на фертилитета (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L- аргининов монохидрохлорид
L- хистидин
L- хистидин монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина (E260)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Durixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от силиконизирано безцветно стъкло тип 1, с предпазител на иглата, с фиксирана игла от неръждаема стомана с тънка стена, G 27 12,7 mm (½ инча).

Вид на опаковката:

- 1 предварително напълнена спринцовка
- 2 предварително напълнени спринцовки
- Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки

Durixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2 ml разтвор в спринцовка от силиконизирано безцветно стъкло тип 1, която е в предварително напълнена писалка с фиксирана игла от неръждаема стомана с тънка стена, G 27 12,7 mm (½ инча).

Предварително напълнената писалка се предлага или с кръгла капачка и овално прозорче за наблюдение, оградено със стрелка, или с квадратна капачка с ръбове и овално прозорче без стрелка.

Вид на опаковката:

- 1 предварително напълнена писалка
- 2 предварително напълнени писалки
- 6 предварително напълнени писалки
- Групова опаковка, съдържаща 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни инструкции за приложението на Durixent в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка са дадени в края на листовката.

Разтворът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. Ако разтворът е мътен, обезцветен или съдържа видими прахови частици, разтворът не трябва да се използва.

След като извадите от хладилника предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка, съдържаща 300 mg, тя трябва да се остави да достигне стайна температура до 25°C, като се изчакат 45 минути преди инжектирането на Durixent.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка не трябва да се

излагат на топлина или пряка слънчева светлина и не трябва да се разклащат.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. След употреба поставете предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка в контейнер за остри предмети и го изхвърлете в съответствие с местните изисквания. Не рециклирайте контейнера.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 02 Септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дупилумаб 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба съдържа 200 mg дупилумаб (dupilumab) в 1,14 ml разтвор (175 mg/ml).

Дупилумаб 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка за еднократна употреба съдържа 200 mg дупилумаб (dupilumab) в 1,14 ml разтвор (175 mg/ml).

Дупилумаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 2,28 mg полисорбат 80 във всяка доза от 200 mg (1,14 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт стерилен разтвор без видими частици, с рН приблизително 5,9.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атопичен дерматит

Възрастни и юноши

Dupixent е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши, на възраст на и над 12 години, които се нуждаят от системна терапия.

Деца на възраст от 6 месеца до 11 години

Dupixent е показан за лечение на тежък атопичен дерматит при деца на възраст от 6 месеца до 11 години, които се нуждаят от системна терапия.

Астма

Възрастни и юноши

Dupixent е показан при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи като допълваща поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили

и/или с повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO) вижте точка 5.1, които не са достатъчно контролирани с висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение.

Деца от 6 до 11 години

Dupixent е показан при деца на възраст от 6 до 11 години като допълваща поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили и/или с повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO), вижте точка 5.1, които не са достатъчно контролирани със средна до висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение.

Еозинофилен езофагит (ЕоЕ)

Dupixent е показан за лечение на еозинофилен езофагит при възрастни, юноши и деца на 1 година и по-големи, с тегло най-малко 15 kg, които не са достатъчно контролирани, имат непоносимост или не са подходящи за конвенционално медикаментозно лечение (вж. точка 5.1).

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Dupixent е показан за лечение на умерена до тежка хронична спонтанна уртикария при възрастни пациенти и юноши (12 години и повече), с неадекватен отговор към H1 антихистамини и които не са лекувани с анти-IgE терапия за ХСУ.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан дупилумаб (вж. точка 4.1).

Дозировка

Атопичен дерматит

Възрастни

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg през седмица, прилагани като подкожна инжекция.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

Препоръчителната доза дупилумаб при юноши на възраст от 12 до 17 години е посочена в таблица 1.

Таблица 1: Доза дупилумаб за подкожно приложение при юноши на възраст от 12 до 17 години с атопичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
Под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg

Деца на възраст от 6 до 11 години

Препоръчителната доза дупилумаб при деца на възраст от 6 до 11 години е посочена в таблица 2.

Таблица 2: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
---------------------------	--------------	-----------------

15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)*, започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица (Q2W)

* дозата може да бъде увеличена на 200 mg Q2W при пациенти с телесно тегло 15 kg до под 60 kg въз основа на преценката на лекаря.

Деца на възраст от 6 месеца до 5 години

Препоръчителната доза дупилумаб при деца на възраст от 6 месеца до 5 години е посочена в таблица 3.

Таблица 3: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)

Дупилумаб може да се използва със или без локални кортикостероиди. Могат да се използват локални инхибитори на калциневрина, но те трябва да се запазят само за проблемни области като лицето, шията, областите между гънките и гениталната област.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 16-седмично лечение на atopичен дерматит. Някои пациенти с начален частичен отговор впоследствие може да се подобрят при продължаване на лечението повече от 16 седмици. Ако се налага прекъсване на лечението с дупилумаб, пациентите могат да бъдат успешно лекувани повторно.

Астма

Възрастни и юноши

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни и юноши (12-годишна възраст и по-големи) е:

- Начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg всяка), последвана от 200 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.
- При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък atopичен дерматит, или възрастни със съпътстващ тежък хроничен риносинусит с носна полипоза, начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg всяка), последвана от 300 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.

Деца от 6 до 11 години

Препоръчителната доза дупилумаб при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години е посочена в Таблица 4.

Таблица 4: Доза дупилумаб за подкожно приложение при деца на възраст от 6 до 11 години с астма

Телесно тегло	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица (Q2W) или 300 mg на всеки 4 седмици (Q4W)
60 kg или повече	200 mg през седмица (Q2W)

При педиатрични пациенти (от 6 до 11 години) с астма и съпътстващ тежък атопичен дерматит, според одобрените показания, препоръчителната доза е посочена в таблица 2.

Пациентите, получаващи съпътстващи перорални кортикостероиди могат да намалят дозата си кортикостероид след настъпване на клинично подобрене с дупилумаб (вж. точка 5.1). Препоръчва се намаляването на дозата на кортикостероида да се извършва постепенно (вж. точка 4.4).

Дупилумаб е предназначен за продължително лечение. Необходимостта от продължаване на терапията трябва да се преоценява поне веднъж годишно в зависимост от оценката на лекаря за нивото на контрол на астмата при пациента.

Еозинофилен езофагит (ЕоЕ)

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни, юноши и деца на възраст 1 година и по-големи, с тегло най-малко 15 kg, е посочена в таблица 5.

Таблица 5: Доза дупилумаб за подкожно приложение при възрастни, юноши и деца на възраст 1 година и по-големи с ЕоЕ

Телесно тегло	Доза
15 до под 30 kg	200 mg през седмица (Q2W)
30 до под 40 kg	300 mg през седмица (Q2W)
40 kg или повече	300 mg всяка седмица (QW)

Дупилумаб е предназначен за продължително лечение.

Хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Възрастни

Препоръчителната доза дупилумаб при възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции от 300 mg), последвана от 300 mg, прилагана през седмица.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

Препоръчителната доза дупилумаб при юноши на възраст от 12 до 17 години е посочена в таблица 6.

Таблица 6: Доза дупилумаб за подкожно приложение при юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
30 kg до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица (Q2W)
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица (Q2W)

Прилагането на дупилумаб при ХСУ повече от 24 седмици не е проучвано. След 24 седмици, необходимостта от продължаване на терапията трябва да се оценява периодически. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали отговор след 24 седмици лечение за ХСУ.

Пропуснатата доза

Ако е пропусната седмична доза, приложете дозата възможно най-скоро, като започнете нова схема въз основа на тази дата.

Ако е пропусната доза, която се прилага през седмица, приложете инжекцията в рамките на 7 дни след като е пропусната дозата и след това възобновете първоначалната схема на лечение на пациента. Ако пропуснатата доза не бъде приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата доза по първоначалната схема.

Ако е пропусната доза, която се прилага на всеки 4 седмици, приложете инжекцията в рамките на 7 дни след като е пропусната дозата и след това продължете първоначалната схема на лечение на пациента. Ако пропуснатата доза не бъде приложена в рамките на 7 дни, приложете дозата, като започнете нова схема въз основа на тази дата.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Има много ограничени данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Телесно тегло

Не се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло при пациенти с астма на възрастна и над 12 години, или при възрастни с atopичен дерматит или ХСУ (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с atopичен дерматит на възраст под 6 месеца не са установени. Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с телесно тегло < 5 kg не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с тежка астма, на възраст под 6 години, не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с ЕоЕ на възраст под 1 година или с телесно тегло < 15 kg не са установени.

Безопасността и ефикасността на дупилумаб при деца с ХСУ под 12-годишна възраст не са установени.

Начин на приложение

Подкожно приложение

Предварително напълнената писалка дупилумаб е предназначена за употреба при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 години и по-големи. Предварително напълнената спринцовка дупилумаб е предназначена за употреба при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи. Предварително напълнената писалка дупилумаб не е предназначена за употреба при деца на възраст под 2 години.

Дупилумаб се прилага чрез подкожна инжекция в бедрото или корема, с изключение на 5 cm около пъпа. Ако някой друг поставя инжекцията, може да се използва и горната част на ръката.

Всяка предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

При показания, за които е необходима начална доза 400 mg (вж. Дозировка в точка 4.2), приложете последователно две инжекции по 200 mg всяка, на различни места на инжектиране.

Препоръчва се мястото на инжектиране да се сменя при всяка инжекция. Избягвайте инжектирането на дупилумаб в места, където кожата е болезнена, увредена или има кръвонасядания или белези.

Пациентът може сам да си инжектира дупилумаб, или полагащото грижи за пациента лице може да приложи дупилумаб, ако лекарят е преценил, че е подходящо. Осигурете подходящо обучение на пациентите и/или лицата, полагащи грижи за тях относно приготвянето и приложението на дупилумаб преди употреба, в съответствие с инструкциите за употреба в края на листовката. При деца на възраст 12 години и по-големи, се препоръчва дупилумаб да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца на възраст от 6 месеца до под 12 години, се препоръчва дупилумаб да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Остри екзацербации на астма или ХОББ

Дупилумаб не трябва да се използва за лечение на остри симптоми или остри екзацербации на астма или ХОББ. Дупилумаб не трябва да се използва за лечение на остър бронхоспазм или астматичен статус.

Кортикостероиди

Препоръчва се системните, локалните или инхалаторните кортикостероиди да не се преустановяват внезапно при започване на лечение с дупилумаб. Намаляването на дозата на кортикостероидите, ако е подходящо, трябва да е постепенно и да се извършва под прякото наблюдение на лекар. Намаляването на дозата на кортикостероидите може да е свързано със системни симптоми на отнемане и/или демаскиране на състояния, които преди това са били потиснати от системната кортикостероидна терапия.

Биомаркерите за тип 2 възпаление могат да бъдат потиснати от употребата на системни кортикостероиди. Това трябва да се има предвид при определяне на тип 2 статуса при пациенти, приемащи перорални кортикостероиди (вж. точка 5.1).

Свръхчувствителност

Ако се появи системна реакция на свръхчувствителност (от бърз или забавен тип), прекратете приложението на дупилумаб незабавно и започнете подходяща терапия. Съобщени са случаи на анафилактична реакция, ангиоедем и серумна болест/реакция, подобна на серумна болест.

Анафилактични реакции и ангиоедем са настъпили от минути до седем дни след инжектирането на дупилумаб (вж. точка 4.8).

Еозинофилни състояния

Има съобщения за случаи на еозинофилна пневмония и случаи на васкулит, съответстващ на еозинофилна грануломатоза с полиангиит (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) при употреба на дупилумаб при възрастни пациенти, които са участвали в програмата за разработване при астма. В програмата за разработване при CRSwNP има съобщения за случаи на васкулит, съответстващ на EGPA при употреба на дупилумаб и плацебо при възрастни пациенти със съпътстваща астма. Лекарите трябва да внимават за поява на васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия, проявяващи се при техните пациенти с еозинофилия. Пациентите, които се лекуват за астма, могат да имат сериозна системна еозинофилия, понякога с клинични признаци на еозинофилна пневмония или васкулит, съответстващ на еозинофилна грануломатоза с полиангиит, състояния, които често се лекуват със системна кортикостероидна терапия. Тези събития обикновено, но не винаги, могат да бъдат свързани с намаляване на пероралната кортикостероидна терапия.

Хелминтна инфекция

Пациентите с известна хелминтна инфекция са били изключени от участие в клиничните изпитвания. Дупилумаб може да повлияе имунния отговор срещу хелминтна инфекция чрез инхибиране на IL-4/IL-13 сигнализацията. Пациентите с предшестващи хелминтни инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с дупилумаб. Ако пациентите се инфектират, докато получават лечение с дупилумаб и не се повлияват от антихелминтната терапия, лечението с дупилумаб трябва да се прекрати до излекуване на инфекцията. Съобщава се нежелана реакция на ентеробиоза при деца на възраст от 6 до 11 години, които са участвали в клиничната програма за астма в детско-юношеска възраст (точка 4.8).

Събития, свързани с конюнктивит и кератит

Има съобщения за събития, свързани с конюнктивит и кератит при употреба на дупилумаб, предимно при пациенти с атопичен дерматит. Някои пациенти съобщават за зрителни нарушения (напр. замъглено зрение), свързани с конюнктивит или кератит (точка 4.8).

Посъветвайте пациентите да съобщават на своя лекар за поява на или влошаване на очни симптоми. Пациентите, лекувани с дупилумаб, които развиват конюнктивит, неповлияващ се от стандартното лечение или признаци и симптоми, предполагащи кератит, трябва да бъдат подложени на офталмологичен преглед според случая (вж. точка 4.8).

Пациенти със съпътстваща астма

Посъветвайте пациентите на дупилумаб, които имат и съпътстваща астма, да не коригират или спират своето лечение за астма без консултация със своя лекар. Наблюдавайте пациентите със съпътстваща астма внимателно след преустановяване на лечението с дупилумаб.

Ваксинации

Едновременната употреба на живи и живи атенюирани ваксини с дупилумаб трябва да се избягва, тъй като клиничната безопасност и ефикасност не са установени. Препоръчва се преди лечението с дупилумаб пациентите да са с актуални имунизации с живи и живи атенюирани ваксини, в съответствие с настоящите указания за имунизация. Няма налични клинични данни, на базата на които могат да се дадат по-конкретни насоки за приложение на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, лекувани с дупилумаб. Оценени са имунните отговори спрямо Tdap ваксината и менингококовата полизахаридна ваксина (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 200 mg доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80 (E433)

Това лекарство съдържа 2,28 mg полисорбат 80 във всяка доза от 200 mg (1,14 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имунните реакции към ваксинация са оценени в едно проучване, при което пациенти с atopичен дерматит са лекувани веднъж седмично с 300 mg дупилумаб в продължение на 16 седмици. След 12-седмично приложение на дупилумаб, пациентите са ваксинирани с Tdap (Т клетъчно-зависима) ваксина и менингококова полизахаридна ваксина (Т клетъчно-независима) и имунните отговори са оценени 4 седмици по-късно. Антитяло-отговорите към ваксината за тетанус и менингококовата полизахаридна ваксина са сходни при лекуваните с дупилумаб и с плацебо пациенти. Не са наблюдавани нежелани взаимодействия между двете неживи ваксини и дупилумаб в хода на проучването.

Поради това, пациентите, получаващи дупилумаб, могат да получават едновременно ваксинация с инактивирани или неживи ваксини. За информацията относно живите ваксини, вижте точка 4.4.

В едно клинично проучване при пациенти с atopичен дерматит са оценени ефектите на дупилумаб върху фармакокинетиката (ФК) на субстрати на CYP. Данните, събрани от това проучване, не показват клинично значими ефекти на дупилумаб върху активността на CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2C9.

Не се очаква ефект на дупилумаб върху ФК на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Въз основа на популационен анализ, най-често прилаганите едновременно лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на дупилумаб при пациенти с умерена до тежка астма.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на дупилумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Дупилумаб трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали дупилумаб се екскретира в кърмата, или се абсорбира системно след поглъщане. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови терапията с дупилумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дупилумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при атопичен дерматит, астма и CRSwNP са реакции на мястото на инжектиране (включват еритем, оток, сърбеж, болка и подуване), конюнктивит, алергичен конюнктивит, артралгия, херпес на устата и еозинофилия. Съобщена с допълнителна нежелана реакция образуване на синини на мястото на инжектиране при ЕоЕ и ХОББ. Съобщени са допълнителни нежелани реакции, индукция на мястото на инжектиране и дерматит на мястото на инжектиране при ХОББ и ХСУ. Съобщени са допълнителни нежелани реакции като обрив на мястото на инжектиране при ХОББ и хематом на мястото на инжектиране при ХСУ. Съобщавани са редки случаи на серумна болест, реакция, подобна на серумна болест, анафилактична реакция и улцерозен кератит (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност на дупилумаб, представени в таблица 7, са получени предимно от 12 рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, включващи пациенти с атопичен дерматит, астма и CRSwNP. Тези проучвания включват 4 206 пациенти, получаващи дупилумаб и 2 326 пациенти, получаващи плацебо през контролирания период, са представителни за цялостния профил на безопасност за дупилумаб.

В таблица 7 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и/или при постмаркетингови условия, представени по системо-органен клас и честота, като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 7: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Конюнктивит* Херпес на устата*
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Чести	Еозинофилия
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести Редки	Ангиедем [#] Анафилактична реакция Реакция - серумна болест Реакция, подобна на серумна болест
<i>Нарушения на очите</i>	Чести Нечести Редки	Алергичен конюнктивит* Кератит* [#] Блефарит* [†] Очен пруритус* [†] Сухо око* [†] Улцерозен кератит* ^{†#}
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нечести	Обрив по лицето [#]
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Артралгия [#]
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Реакции на мястото на инжектиране (включват еритем, оток, сърбеж, болка, подуване и синини)

*нарушения на очите и херпес на устата се наблюдават предимно в проучванията при atopичен дерматит.

[†]честотата на очен пруритус, блефарит и сухо око спада към „чести“, а на улцерозен кератит спада към „нечести“ в проучванията при atopичен дерматит.

[#] от постмаркетингови съобщения

Описание на избрани нежелани реакции

Свърхчувствителност

Наблюдавани са случаи на анафилактична реакция, ангиедем и серумна болест/реакция, подобна на серумна болест след приложение на дупилумаб (вж. точка 4.4).

Събития, свързани с конюнктивит и кератит

Конюнктивит и кератит се наблюдават по-често при пациенти с atopичен дерматит, които са получавали дупилумаб, в сравнение с плацебо в проучванията при atopичен дерматит. Повечето пациенти с конюнктивит или кератит са се възстановили, или се възстановяват по време на периода на лечение. В дългосрочното OLE проучване при atopичен дерматит (AD-1225) след 5 години, съответните проценти на конюнктивит и кератит остават подобни на тези в групата на дупилумаб в плацебо контролираните проучвания при atopичен дерматит. Сред пациентите с астма и ХОББ, честотата на конюнктивит и кератит е ниска и сходна между дупилумаб и плацебо. Сред пациентите с CRSwNP и прурито нодуларис (PN), честотата на конюнктивит е по-висока при дупилумаб, в сравнение с плацебо, макар и по-ниска от тази, наблюдавана при пациенти с atopичен дерматит. При пациентите с ЕоЕ и ХСУ, честотата на конюнктивит е ниска и сходна между групите на дупилумаб и плацебо. Не е имало случаи на кератит в програмата за разработване при CRSwNP, PN, ЕоЕ и ХСУ (вж. точка 4.4).

Херпесна екзема

В 16-седмичните проучвания при възрастни с монотерапия при atopичен дерматит, херпесна екзема се съобщава при <1% от групите на дупилумаб и <1% от групата на плацебо. В 52-седмичното

проучване при възрастни с дупилумаб + TCS при атопичен дерматит, хепресна екзема се съобщава при 0,2% от групата на дупилумаб + TCS и 1,9% от групата на плацебо + TCS. Тези проценти остават стабилни след 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Еозинофилия

Пациентите, лекувани с дупилумаб са имали по-голямо средно начално увеличение спрямо изходното ниво на броя на еозинофилите в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо за показанията атопичен дерматит, астма, CRSwNP, ХОББ и ХСУ. Броят на еозинофилите намалява почти до изходните нива по време на лечението в периода на проучването и се връща към изходното ниво по време на откритото продължение на проучването за безопасност при астма (TRAVERSE). Средните нива на еозинофилите в кръвта намаляват до под изходните нива към 20-та седмица и се задържат до 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225). В сравнение с плацебо, не е наблюдавано повишаване на средния брой еозинофили в кръвта при PN (PRIME и PRIME 2). Средният брой на еозинофилите и медианата на броя на еозинофилите в кръвта намалява почти до изходното ниво или остава под изходните нива в ЕоЕ и ХОББ (BOREAS и NOTUS) по време на лечението в проучването.

Свързана с лечението еозинофилия ($\geq 5\ 000$ клетки/ μl) се наблюдава при $< 3\%$ от пациентите, лекувани с дупилумаб и $< 0,5\%$ от пациентите, лекувани с плацебо (SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST и VOYAGE; SINUS-24 и SINUS-52; PRIME и PRIME2 проучвания; TREET част А и Б; BOREAS и NOTUS; и CUPID проучване А, В и С).

Свързана с лечението еозинофилия ($\geq 5\ 000$ клетки/ μl) се наблюдава при 8,4% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 0% от пациентите, на плацебо, в проучването AD-1539, като медианата на броя на еозинофилите намалява под изходното ниво в края на периода на лечение.

Инфекции

В 16-седмичните клинични проучвания при възрастни с монотерапия при атопичен дерматит, сериозни инфекции са съобщени при 1,0% от пациентите, лекувани с плацебо, и 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб. В 52-седмичното проучване при атопичен дерматит CHRONOS при възрастни, сериозни инфекции са съобщени при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо, и 0,2% от пациентите, лекувани с дупилумаб. Честотата на сериозни инфекции остава стабилна след 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекциите с дупилумаб, в сравнение с плацебо в сбор от данни за безопасност от клиничните проучвания за астма. В 24-седмичните обобщени данни за безопасност, сериозни инфекции са съобщени при 1,0% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 1,1% от пациентите, лекувани с плацебо. В 52-седмичното проучване QUEST, сериозни инфекции са съобщени при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 1,4% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции с дупилумаб, в сравнение с плацебо, в сбора от данни за безопасност от клиничните изпитвания за CRSwNP. В 52-седмичното проучване SINUS-52, тежки инфекции се съобщават при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 1,3% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не е наблюдавано увеличение на общата честота на инфекции с дупилумаб в сравнение с плацебо в групата за безопасност в клиничните проучвания при PN. В групата за безопасност се съобщава за сериозни инфекции при 1,3% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 1,3% от пациентите, лекувани с плацебо.

Общата честота на инфекции е числено по-висока с дупилумаб (32,0%) в сравнение с плацебо (24,8%) в 24-седмичните сборни данни за безопасност при ЕоЕ в проучванията TREET (част А и Б). Общата честота на инфекции е числено по-висока при плацебо (41,2%) в сравнение с дупилумаб (35,8%) при ЕоЕ проучването KIDS (част А). В 24-седмичните сборни данни за безопасност при ЕоЕ в проучванията TREET (част А и Б) са съобщени сериозни инфекции при 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 0% от пациентите, лекувани с плацебо. Не са съобщени сериозни инфекции в проучването ЕоЕ KIDS (част А). Инфекциите на горните дихателни пътища, съставени от няколко термина, включително, но не само, COVID-19, синусит и инфекция на горните дихателни пътища, са

числено по-високи при дупилумаб (17,2%) в сравнение с плацебо (10,3%) в ЕоЕ TREET (части А и Б) и при дупилумаб (26,9%) в сравнение с плацебо (20,6%) в проучване ЕоЕ KIDS (част А).

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции при дупилумаб в сравнение с плацебо в сборните данни за безопасност от клиничните изпитвания при ХОББ. Сериозни инфекции са съобщени при 4,9% от пациентите, лекувани с дупилумаб, и 4,8% от пациентите, лекувани с плацебо.

Не се наблюдава увеличение на общата честота на инфекции при дупилумаб в сравнение с плацебо в сборните данни за безопасност от клиничните проучвания при ХСУ. В сборните данни за безопасност, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,5% от пациентите, лекувани с дупилумаб и 0,5% от пациентите на плацебо.

Имуногенност

Както всички терапевтични протеини, дупилумаб има имуногенен потенциал.

Образуването на антитела срещу лекарството (anti-drug-antibodies ADA) обикновено не се свързва с влияние върху експозицията, безопасността или ефикасността на дупилумаб.

Приблизително 5% от пациентите с атопичен дерматит, астма или CRSwNP, които са получавали дупилумаб 300 mg на всеки две седмици в продължение на 52 седмици са развили ADA към дупилумаб. Приблизително 2% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 2% имат неутрализиращи антитела. Подобни резултати са наблюдавани при възрастни пациенти с PN, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 24 седмици, педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 11 години) с атопичен дерматит, които са получавали или дупилумаб 200 mg Q2W, или 200 mg Q4W, или 300 mg Q4W в продължение на 16 седмици и пациенти (на възраст 6 до 11 години) с астма, които са получавали дупилумаб 100 mg Q2W или 200 mg Q2W за 52 седмици. Подобни ADA отговори са наблюдавани при възрастни пациенти с атопичен дерматит, лекувани с дупилумаб до 5 години в дългосрочното OLE проучване (AD-1225).

Приблизително 16% от пациентите в юношеска възраст с атопичен дерматит, които са получавали дупилумаб 300 mg или 200 mg Q2W в продължение на 16 седмици, са развили антитела към дупилумаб. Приблизително 3% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 5% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 9% от пациентите с астма, които са получавали дупилумаб 200 mg на всеки две седмици в продължение на 52 седмици, са развили антитела към дупилумаб. Приблизително 4% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 4% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 1% от пациентите на възраст 1 година и по-големи с ЕоЕ, които са получавали дупилумаб 300 mg QW (≥ 40 kg), 300 mg Q2W (≥ 30 до < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 до < 30 kg) или 100 mg Q2W (≥ 5 до < 15 kg) в продължение на 52 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб (ADA). ADA не са нито персистиращи, нито неутрализиращи.

Приблизително 8% от пациентите с ХОББ, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 52 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб; приблизително 3% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 3% имат неутрализиращи антитела.

Приблизително 4,7% от възрастните пациенти с ХСУ, които са получавали дупилумаб 300 mg Q2W и пациентите в юношеска възраст с ХСУ, които са получавали дупилумаб 300 mg или 200 mg Q2W в продължение на 24 седмици, са образували антитела срещу дупилумаб; приблизително 0,5% показват персистиращи ADA отговори и приблизително 1% имат неутрализиращи антитела.

Независимо от възрастта на популацията, до 7% от пациентите в групите на плацебо са били положителни за антитела към дупилумаб. До 3% показват персистиращ ADA отговор и до 2% имат неутрализиращи антитела.

По-малко от 1% от пациентите, които са получавали дупилумаб в одобрените схеми на прилагане, са имали висок титър на ADA отговори, свързани с намалена експозиция и ефикасност. Освен това, един пациент е имал серумна болест и един - реакция, подобна на серумна болест ($<0,1\%$), свързана с високи ADA титри (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Атопичен дерматит

Юноши (12 до 17 години)

Безопасността на дупилумаб е оценена в едно проучване при 250 пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD-1526). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти, проследявани до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучванията при възрастни с атопичен дерматит.

Деца от 6 до 11 години

Безопасността на дупилумаб е оценена в проучване при 367 пациенти на възраст от 6 до 11 години с тежък атопичен дерматит (AD-1652). Профилът на безопасност на дупилумаб със съпътстваща TCS при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучвания при възрастни и юноши с атопичен дерматит.

Деца от 6 месеца до 5 години

Безопасността на дупилумаб със съпътстваща TCS е оценена в проучване при 161 пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години с умерен до тежък атопичен дерматит, което включва подгрупа от 124 пациенти с тежък атопичен дерматит (AD-1539). Профилът на безопасност на дупилумаб със съпътстваща TCS при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години с атопичен дерматит.

Атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката

Безопасността на дупилумаб е оценена при 27 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката (AD-1924). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти до 16-та седмица е в съответствие с профила на безопасност от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с умерен до тежък AD.

Астма

Юноши (12 до 17 години)

Общо 107 юноши на възраст от 12 до 17 години с астма са били включени в 52-седмичното проучване QUEST. Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този при възрастни.

Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена при 89 пациенти в юношеска възраст с умерена до тежка астма, които са включени в открито разширено проучване (TRAVERSE). В това проучване пациентите са проследявани до 96 седмици. Профилът на безопасност на дупилумаб в TRAVERSE е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основните проучвания за астма при лечение до 52 седмици.

Деца от 6 до 11 години

При деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма (VOYAGE), допълнителната нежелана реакция ентеробиозата се съобщава при 1,8 % (5 пациенти) в групите на дупилумаб и при нито една в групата на плацебо. Всички случаи на ентеробиоза са били леки до умерени и пациентите са се възстановили с антихелминтно лечение без прекъсване на лечението с дупилумаб.

При деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма, еозинофилия (еозинофили в кръвта $\geq 3\,000$ клетки/ μl или считани от изследователя за нежелано събитие) се съобщава в 6,6 % от групите на дупилумаб и 0,7 % в групата на плацебо. Повечето случаи на еозинофилия са леки до умерени и не

са свързани с клинични симптоми. Тези случаи са преходни, намаляват с времето и не са довели до прекратяване на лечението с дупилумаб.

Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена в отворено разширено проучване (EXCURSION) при деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма, които преди това са участвали във VOYAGE. От 365 пациенти, които са участвали в EXCURSION, 350 са завършили 52 седмици лечение, а 228 пациенти са завършили лечение с кумулативна продължителност 104 седмици (VOYAGE и EXCURSION). Профилът на дългосрочна безопасност на дупилумаб в EXCURSION е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основното проучване за астма (VOYAGE) за 52 седмици лечение.

ЕоЕ

Юноши (12 до 17 години)

Общо 99 юноши на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ са включени в проучванията TREET (част А и Б). Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Деца от 1 до 11 години

Безопасността на дупилумаб е оценена в проучване при 101 деца на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ (ЕоЕ KIDS част А). Профилът на безопасност на дупилумаб при тези пациенти до седмица 16 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван при възрастни и юноши на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ.

На общо 98 пациенти, завършили част А, е предоставена възможност да се включат в 36-седмичен период на продължение на активното лечение (ЕоЕ-KIDS част Б). Профилът на безопасност на дупилумаб до седмица 52 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16.

Хронична спонтанна уртикария

Юноши (12 до 17 години)

Безопасността на дупилумаб е оценена при 12 юноши на възраст 12 до 17 години с ХСУ, включени в CUPID (Проучване А, В и С). Съобщава се за нежелано събитие при един участник в юношеска възраст, лекуван с дупилумаб.

Дългосрочна безопасност

Атопичен дерматит

Профилът на безопасност на дупилумаб + локален кортикостероид (TCS) (CHRONOS) при възрастни пациенти с атопичен дерматит до седмица 52 е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16. Дългосрочната безопасност на дупилумаб е оценена в открито продължение на проучване при пациенти на възраст от 6 месеца до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD-1434). Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, наблюдавани до седмица 52 е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучванията AD-1526, AD-1652 и AD-1539. Профилът на дългосрочна безопасност на дупилумаб, наблюдаван при деца и юноши, е в съответствие с този, наблюдаван при възрастни с атопичен дерматит.

Многоцентровото, отворено, разширено проучване фаза 3 OLE (AD-1225) оценява дългосрочната безопасност на повторни дози дупилумаб е оценена при 2 677 възрастни с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (AD), с експозиция на дозата 300 mg седмично (99,7%), включително 179, които са завършили най-малко 260 седмици от проучването. Дългосрочният профил на безопасност, наблюдаван в това проучване до 5 години, най-общо съответства на профила на безопасност на дупилумаб, наблюдаван в контролираните проучвания.

Астма

Профилът на безопасност на дупилумаб в 96-седмичното дългосрочно проучване за безопасност (TRAVERSE) е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основните проучвания за астма при лечение до 52 седмици.

Профилът на безопасност на дупилумаб при деца с астма на възраст от 6 до 11 години, участвали в 52-седмичното дългосрочно проучване за безопасност (EXCURSION), е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в основното проучване за астма (VOYAGE) за 52 седмици лечение.

CRSwNP

Профилът на безопасност на дупилумаб при възрастни с CRSwNP до седмица 52 е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 24.

Еозинофилен езофагит

Профилът на безопасност на дупилумаб до седмица 52 при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи (TREET част B) и при деца от 1 до 11-годишна възраст (ЕоЕ KIDS част B) като цяло е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван на седмица 24 в TREET части A и B и на седмица 16 в ЕоЕ KIDS част A.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране на дупилумаб. В случай на предозиране, наблюдавайте пациента за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно назначете подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати, средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH05

Механизъм на действие

Дупилумаб е рекомбинантно човешко IgG4 моноклонално антитяло, което инхибира интерлевкин-4 и интерлевкин-13 сигнализацията. Дупилумаб инхибира IL-4 сигнализацията чрез тип I рецептора (IL-4R α / γ c), и IL-4 и IL-13 сигнализацията чрез тип II рецептора (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 и IL-13 са основните медиатори на възпалителните заболявания тип 2 при хора, като атопичен дерматит, астма, ЕоЕ и ХСУ. Блокирането на IL-4 / IL-13 пътя чрез дупилумаб при пациентите намалява много от медиаторите на тип 2 възпалението.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните изпитвания при атопичен дерматит, лечението с дупилумаб е свързано с намаляване от изходното ниво на концентрациите на биомаркерите на тип-2 имунитета, като тимусен и регулиращ-активацията хемокин (TARC/CCL17), общ серумен IgE и алерген-специфичен IgE в серума. При лечение с дупилумаб при възрастни и юноши с атопичен дерматит се наблюдава намаляване на лактат дехидрогеназата (LDH), биомаркер, свързан с активността и тежестта на заболяването атопичен дерматит (AD).

При възрастни и юноши с астма, лечението с дупилумаб в сравнение с плацебо значително намалява FeNO и циркулиращите концентрации на еотаксин-3, общ IgE, алерген специфични IgE, TARC и

периостин, биомаркери тип 2, оценени в клинични проучвания. Тези намаления при възпалителните биомаркери тип 2 са сравними за схемите с 200 mg на всеки две седмици и 300 mg на всеки две седмици. При педиатрични (на възраст от 6 до 11 години) с астма, лечението с дупилумаб в сравнение с плацебо значително намалява FeNO и циркулиращите концентрации на общия IgE, алерген специфичния IgE и TARC, биомаркерите тип 2, оценени в клинични проучвания. Тези маркери са били близо до максимална супресия след 2 седмици лечение, с изключение на IgE, който намалява по-бавно. Тези ефекти се запазват по време на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност при atopичен дерматит

Юноши с atopичен дерматит (на възраст от 12 до 17 години)

Ефикасността и безопасността на монотерапията с дупилумаб при пациенти в юношеска възраст е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано проучване (AD-1526) при 251 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерено тежък до тежък atopичен дерматит (AD), определен чрез глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) със скор ≥ 3 при общата оценка на AD лезиите по скалата за тежест от 0 до 4, скор ≥ 16 по индекса за разпространеност и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) при скала от 0 до 72 и минимално ангажиране $\geq 10\%$ от площта на телесна повърхност (body surface area, BSA). Подходящите пациенти, включени в това проучване са имали предшестващ недостатъчен отговор към локално лечение.

Пациентите са получавали дупилумаб подкожни инжекции (s.c.) както следва 1) начална доза 400 mg дупилумаб (две инжекции по 200 mg всяка) на ден 1, последвана от 200 mg веднъж на всеки две седмици (Q2W) при пациенти с изходно тегло < 60 kg или начална доза 600 mg дупилумаб (две инжекции по 300 mg всяка) на ден 1, последвана от 300 mg Q2W при пациенти с изходно тегло ≥ 60 kg; или 2) начална доза 600 mg дупилумаб (две инжекции по 300 mg всяка) на ден 1, последвана от 300 mg на всеки 4 седмици (Q4W) независимо от изходното телесно тегло; или 3) съответстващо плацебо. При необходимост от контролиране на непоносими симптоми, на пациентите е разрешено да получават спасително лечение по преценка на изследователя. Пациентите, които са получили спасително лечение, се считат за нереспондери.

В това проучване, средната възраст е 14,5 години, медианата на телесното тегло е 59,4 kg, 41,0 % са жени, 62,5% са бели, 15,1% са от азиатски произход, а 12,0% са чернокожи. На изходно ниво 46,2% от пациентите са имали изходен скор по IGA 3 (умерено тежък AD), 53,8% от пациентите са имали изходен скор по IGA 4 (тежък AD), средното ангажиране на BSA е 56,5%, а 42,4 % от пациентите са получавали предшестващо лечение със системни имunosупресори. Освен това, средният изходен скор по индекса за разпространеност и тежест на екземата (EASI) е 35,5, средният седмичен изходен скор по цифровата скала за оценка на пика на пруритус (Numerical Rating Scale, NRS) е 7,6, средният изходен скор по скалата Patient Oriented Eczema Measure (POEM) е 21,0, а средният изходен скор по дерматологичния индекс за качество на живот при деца (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) е 13,6. Като цяло, 92,0% от пациентите са имали най-малко едно съпътстващо алергично заболяване; 65,6% са имали алергичен ринит, 53,6% са имали астма, а 60,8% са имали хранителни алергии.

Първичната крайна точка е процентът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“) с подобрение от най-малко 2 пункта и процентът на пациентите с EASI-75 (подобрение от най-малко 75% по EASI), от изходното ниво до седмица 16.

Клиничен отговор

Резултатите за ефикасност на седмица 16 от проучването за atopичен дерматит при юноши са представени в таблица 8.

Таблица 8: Резултати за ефикасност на дупилумаб в проучването за atopичен дерматит при юноши на седмица 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Плацебо	Дупилумаб 200 mg (<60 kg) и 300 mg (≥60 kg) Q2W
Рандомизирани пациенти	85^a	82^a
IGA 0 или 1 ^b , % респондери ^b	2,4%	24,4% ^г
EASI-50, % респондери ^b	12,9%	61,0% ^г
EASI-75, % респондери ^b	8,2%	41,5% ^г
EASI-90, % респондери ^b	2,4%	23,2% ^г
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^г (3,99)
Пруритус по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^г (3,43)
Пруритус по NRS (подобрене с ≥4-пункта), % респондери ^b	4,8%	36,6% ^г
CDLQI, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^г (0,50)
CDLQI, (подобрене с ≥6-пункта), % респондери	19,7%	60,6% ^д
РОЕМ, LS средна промяна от изходното ниво (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^г (0,76)
РОЕМ, (подобрене с ≥6-пункта), % респондери	9,5%	63,4% ^д

^a пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^b респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление от ≥2 пункта по скалата IGA от 0-4.

^b пациенти, които са получили спасително лечение, или са с липсващи данни, се считат за неповлияли се (58,8% и 20,7% съответно в групата на плацебо и дупилумаб).

^г р-стойност <0,0001 (статистически значима спрямо плацебо с корекция за множественост)

^д номинална р-стойност < 0,0001

По-голям процент от пациентите, рандомизирани на плацебо, са имали нужда от спасително лечение (локални кортикостероиди, системни кортикостероиди или системни нестероидни имуносупресори), в сравнение с групата на дупилумаб (съответно 58,8% и 20,7%).

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб са постигнали бързо подобрене по скалата NRS за сърбеж в сравнение с плацебо (определено като подобрене с ≥4 пункта още на седмица 4; номинална р <0,001), а процентът на пациентите, отговорили по скалата NRS за пруритус е продължил да се повишава по време на лечението.

В групата на дупилумаб значимо се подобряват симптомите, съобщени от пациентите и влиянието на AD върху съня и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез скоростите по скалите РОЕМ, и CDLQI на седмица 16 в сравнение с плацебо.

Дългосрочната ефикасност на дупилумаб при юноши с умерено тежък до тежък AD, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб е оценена в отворено продължение на проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, наблюдавана на седмица 16 се запазва до седмица 52.

Педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 11 години)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб при педиатрични пациенти със съпътстващо приложение на TCS е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AD-1652) при 367 участници на възраст от 6 до 11 години с тежък AD, определен чрез IGA скор 4 (скала от 0 до 4), EASI скор ≥ 21 (скала от 0 до 72) и минимално ангажиране $\geq 15\%$ от BSA. Подходящите пациенти, включени в това проучване са имали предшестващ недостатъчен отговор към локално лечение. Включването е стратифицирано според изходното тегло (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Пациентите в групата на дупилумаб Q2W + TCS с изходно тегло < 30 kg са получили начална доза 200 mg на ден 1, последвана от 100 mg Q2W от седмица 2 до седмица 14, а пациентите с изходно тегло ≥ 30 kg са получили начална доза 400 mg на ден 1, последвана от 200 mg Q2W от седмица 2 до седмица 14. Пациентите в групата на дупилумаб Q4W + TCS са получили начална доза 600 mg на ден 1, последвана от 300 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12, независимо от теглото.

В това проучване, средната възраст е 8,5 години, медианата на телесното тегло е 29,8 kg, 50,1% от пациентите са жени, 69,2% са бели, 16,9% са чернокожи, а 7,6% са от азиатски произход. На изходно ниво, средното ангажиране на BSA е 57,6%, а 16,9% са получавали предшестващо лечение със системни нестероидни имunosупресори. Средният изходен EASI скор е 37,9, а средната седмична стойност на дневния най-лош скор на сърбежа е 7,8 по скалата 0-10, средният изходен SCORAD скор е 73,6, изходният POEM скор е 20,9, а средният изходен CDLQI е 15,1. Като цяло, 91,7% от участниците са имали най-малко едно съпътстващо алергично заболяване; 64,4% са имали хранителни алергии, 62,7% са имали други алергии, 60,2% са имали алергичен ринит, а 46,7% са имали астма.

Първичната крайна точка е процентът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“) с подобрение от най-малко 2 пункта и процентът на пациентите с EASI-75 (подобриение от най-малко 75% по EASI), от изходното ниво до седмица 16.

Клиничен отговор

В таблица 9 са представени резултатите според групите на изходното тегло за одобрените схеми на прилагане.

Таблица 9: Резултати за ефикасност на дупилумаб със съпътстващо приложение на TCS в AD-1652 на седмица 16 (FAS)^a

	Дупилумаб 300 mg Q4W ^г + TCS	Плацебо +TCS	Дупилумаб 200 mg Q2W ^д + TCS	Плацебо + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 или 1 ^б , % респондери ^в	32,8% ^е	11,4%	39,0% ^ж	9,7%
EASI-50, % респондери ^в	91,0% ^е	43,1%	86,4% ^ж	43,5%
EASI-75, % респондери ^в	69,7% ^е	26,8%	74,6% ^ж	25,8%
EASI-90, % респондери ^в	41,8% ^е	7,3%	35,6% ^ж	8,1%
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-82,1% ^е (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^ж (3,61)	-48,3% (3,63)
Пруритус по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-54,6% ^е (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^ж (4,01)	-25,0% (3,95)
Пруритус по NRS (подобрене с ≥4 пункта), % респондери ^в	50,8% ^е	12,3%	61,4% ^ж	12,9%
CDLQI, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)	-10,6 ^е (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^ж (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (подобрене с ≥6 пункта), % респондери	77,3% ^ж	38,8%	80,8% ^ж	35,8%
РОЕМ, LS средна промяна от изходно ниво (+/- SE)	-13,6 ^е (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^ж (0,90)	-4,7 (0,91)
РОЕМ, (подобрене с ≥6 пункта), % респондери	81,7% ^ж	32,0%	79,3% ^ж	31,1%

^a пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^б респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”).

^в пациенти, които са получили спасително лечение, или са с липсващи данни, се считат за неповлияни се (нереспондери).

^г на Ден 1, пациентите са получили 600 mg дупилумаб (вж. точка 5.2).

^д на Ден 1, пациентите са получили 400 mg (изходно тегло ≥ 30 kg) дупилумаб.

^е р-стойност < 0,0001 (статистически значима спрямо плацебо с корекция за множественост)

^ж номинални р-стойности < 0,0001

^з номинална р-стойност = 0,0002

По-голям процент от пациентите, рандомизирани на дупилумаб + TCS, са постигнали подобрене в пика на пруритус по скалата NRS в сравнение с плацебо + TCS (определено като подобрене с ≥4 пункта на седмица 4).

В групата на дупилумаб значимо се подобряват симптомите, съобщени от пациентите, влиянието на AD върху съня и свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез скоростите по скалите РОЕМ, и CDLQI на седмица 16, в сравнение с плацебо.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти с умерено тежък до тежък atopичен дерматит, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб + TCS е оценена в отворено продължение на проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване показват, че клиничната полза, наблюдавана на седмица 16 се запазва до седмица 52. Някои пациенти, които са получавали дупилумаб 300 mg Q4W + TCS, показват допълнителна клинична полза при повишаване на дозата до дупилумаб 200 mg Q2W + TCS. Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, проследявани до седмица 52, е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучванията AD-1526 и AD-1652.

Педиатрични пациенти (възраст от 6 месеца до 5 години)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AD-1539) при 162 пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години, с умерено тежък до тежък AD (ITT популация), определен чрез IGA скор ≥ 3 (скала от 0 до 4), EASI скор ≥ 16 (скала от 0 до 72) и минимално ангажиране на BSA ≥ 10 . От 162 пациенти, 125 пациенти са имали тежък AD, дефиниран чрез IGA скор 4. Подходящите пациенти, включени в това проучване, са имали предишен недостатъчен отговор към локално лечение. Включването е стратифицирано по изходно тегло (≥ 5 до < 15 kg и ≥ 15 до < 30 kg).

Пациентите в групата на дупилумаб Q4W + TCS с изходно тегло от ≥ 5 до < 15 kg са получили начална доза от 200 mg на Ден 1, последвана от 200 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12, а пациентите с изходно тегло от ≥ 15 до < 30 kg са получили първоначална доза 300 mg на Ден 1, последвана от 300 mg Q4W от седмица 4 до седмица 12. На пациентите е разрешено да получат спасително лечение по преценка на изследователя. Пациентите, които са получили спасително лечение, се считат за нереспондери.

В AD-1539 средната възраст е 3,8 години, медианата на теглото е 16,5 kg, 38,9% от пациентите са жени, 68,5% са бели, 18,5% са черни и 6,2% са от азиатски произход. На изходно ниво средното ангажиране на BSA е 58,4%, а 15,5% са получавали преди това системни нестероидни имunosупресори. Също така, на изходното ниво средният скор по EASI е 34,1, а средната седмична оценка на най-лошия възможен сърбеж за деня е 7,6 по скала от 0-10. Като цяло, 81,4% от пациентите са имали поне едно съпътстващо алергично заболяване; 68,3% са имали хранителни алергии, 52,8% са имали други алергии, 44,1% са имали алергичен ринит и 25,5% са имали астма.

Тези изходни характеристики на заболяването са сравними между популациите с умерено тежък до тежък и тежък AD.

Съставната първична крайна точка е делът на пациентите с IGA 0 или 1 („чисти“ или „почти чисти“, подобрение поне с 2 точки) и делът на пациентите с EASI-75 (подобриение поне 75 % по EASI), от изходното ниво до седмица 16. Първичната крайна точка е делът на пациентите с IGA 0 (чисти) или 1 (почти чисти) на седмица 16.

Клиничен отговор

Резултатите за ефикасност на седмица 16 за AD-1539 са представени в таблица 10.

Таблица 10: Резултати за ефикасност на дупилумаб с придружаващи TCS в AD-1539 на седмица 16 (FAS)^a

	Дупилумаб 200 mg (5 до < 15kg) или 300 mg (15 до < 30 kg) Q4W [†] + TCS (ITT популация) (N=83) ^a	Плацебо + TCS (ITT популация) (N=79)	Дупилумаб 200 mg (5 до < 15kg) или 300 mg (15 до < 30 kg) Q4W [†] + TCS (популация с тежък AD) (N=63)	Плацебо + TCS (популация с тежък AD) (N=62)
IGA 0 до 1 ^{б,в}	27,7% ^д	3,9%	14,3% ^е	1,7%
EASI-50, % респондери ^б	68,7% ^д	20,2%	60,3% ^ж	19,2%
EASI-75 ^б	53,0% ^д	10,7%	46,0% ^ж	7,2%
EASI-90 ^б	25,3% ^д	2,8%	15,9% ^з	0%
EASI, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)	-70,0% ^д (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^ж (5,01)	-10,3% (5,16)

Най-лошото разчесване/сърбеж по NRS, LS средна % промяна от изходно ниво (+/-SE)*	-49,4% ^д (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^ж (5,35)	0,5 (5,40)
Най-лошото разчесване/сърбеж по NRS (≥4-пункта подобрене) ^{с *}	48,1% ^д	8,9%	42,3% ^и	8,8%
Качество на съня на пациента по NRS, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)*	2,0 ^д (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^ж (0,25)	0,2 (0,25)
Болка по кожата на пациента по NRS, LS средна промяна от изходно ниво (+/-SE)*	-3,9 ^д (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^ж (0,29)	-0,3 (0,29)
РОЕМ, LS средна промяна от изходно ниво (+/- SE)*	-12,9 ^д (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^ж (0,93)	-2,5 (0,95)

^а пълният набор за анализ (FAS) включва всички рандомизирани пациенти.

^б респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”).

^в пациенти, които са получили спасително лечение (62% и 19% на плацебо и дупилумаб съответно) или са с липсващи данни, се считат за неповлияли се (нереспондери).

^г на Ден 1, пациентите са получили 200 mg дупилумаб (5 до <15kg) или 300 mg (15 до <30 kg) дупилумаб.

^д р-стойност < 0,0001, ^е номинална р-стойност < 0,05, ^ж номинална р-стойност < 0,0001, ^з номинална р-стойност < 0,005, ^и номинална р-стойност < 0,001

* данни, съобщени от лицето, грижещо се за пациента

Значително по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб + TCS, постигат бързо подобрене по NRS за най-лошото разчесване/сърбеж в сравнение с плацебо + TCS (определено като ≥ 4 пункта подобрене още на седмица 3, номинално $p < 0,005$) и съотношението на пациентите, повлияли се по NRS за най-лошото разчесване/сърбеж, продължават да се увеличават през периода на лечение.

В това проучване дупилумаб значително подобрява свързаното със здравето качество на живот, измерено по CDLQI (при 85 пациенти на възраст от 4 до 5 години) и IDQOL (при 77 пациенти на възраст от 6 месеца до 3 години). В ИТТ популацията са наблюдавани по-големи средни LS промени в скоростите по CDLQI и IDQOL от изходното ниво до седмица 16 в групата на дупилумаб + TCS (-10,0 и -10,9) в сравнение с групата на плацебо + TCS (-2,5 и -2,0), съответно ($p < 0,0001$). Подобни подобрения както в CDLQI, така и в IDQOL са наблюдавани в популацията с тежък AD.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на дупилумаб + TCS при педиатрични пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които са участвали в предишни клинични проучвания на дупилумаб + TCS, са оценени в отворено разширено проучване (AD-1434). Данните за ефикасност от това проучване предполагат, че клиничната полза, постигната на седмица 16, се запазва до седмица 52. Профилът на безопасност на дупилумаб при пациенти, проследени до седмица 52, е подобен на профила на безопасност, наблюдаван на седмица 16 в проучването AD-1539.

Атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката (възрастни и юноши)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб е оценена в 16-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване (AD-1924) при 133 възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък атопичен дерматит, засягащ ръцете и краката, определен чрез IGA скор (ръце и крака) ≥ 3 (скала от 0 до 4) и скор по цифрова скала за оценка на пиковия пруритус на ръцете и краката (NRS) за максимален интензитет на пруритус ≥ 4 (скала от 0 до 10). Подходящите пациенти са имали предишен неадекватен отговор или непоносимост към лечение на дерматита, засягащ ръцете и краката с локални лекарства за AD.

При AD-1924 38% от пациентите са мъже, 80% са бели, 72% от пациентите са имали изходен IGA скор (ръце и крака) 3 (умерен atopичен дерматит, засягащ ръцете и краката), а 28% от пациентите са имали на изходно ниво IGA скор (ръце и крака) 4 (тежък atopичен дерматит, засягащ ръцете и краката). Изходният седмично осреднен скор за пиков пруритус на ръцете и краката по NRS е 7,1.

Първичната крайна точка е била делът на пациентите с IGA скор за ръце и крака 0 (ясно) или 1 (почти ясно) на 16-та седмица. Ключовата вторична крайна точка е била намаляване на сърбежа, измерено чрез пиков пруритус по NRS на ръцете и краката ($\geq$ подобрене с 4 точки). Други съобщени резултати от пациенти включват оценка на болката в кожата на ръцете и краката по NRS (0-10), качеството на съня по NRS (0-10), качеството на живот във въпросника за екзема на ръцете (0-117) (QoLHEQ) и производителността на труда и увреждане (WPAI) (0-100%).

Делът на пациентите с IGA (ръка и крак) 0 до 1 на седмица 16 е 40,3% за дупилумаб и 16,7% за плацебо (разлика в лечението 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Делът на пациентите с подобрене (намаляване) на осреднения за седмицата пиков пруритус на ръцете и краката по NRS ≥ 4 на седмица 16 е 52,2% за дупилумаб и 13,6% за плацебо (разлика в лечението 38,6; 95% CI: 24,06; 53,15). По-големи подобрения за болки в кожата на ръцете и краката по NRS, качество на съня по NRS, QoLHEQ скор и WPAI цялостно увреждане на работата и нарушение на рутинната активност от изходното ниво до седмица 16 са наблюдавани в групата на дупилумаб в сравнение с групата на плацебо (LS средна промяна на дупилумаб спрямо плацебо: -4,66 срещу -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 срещу -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 срещу -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57% срещу -22,83% [номинално $p < 0,001$] и -36,39 % срещу -21,26% [номинално $p < 0,001$] съответно).

Възрастни с atopичен дерматит

За клиничните данни при възрастни с atopичен дерматит, моля вижте кратката характеристика на продукта дупилумаб 300 mg.

Клинична ефикасност и безопасност при астма

Програмата за разработване при астма включва три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, паралелногрупови, многоцентрови проучвания (DRI12544, QUEST и VENTURE) с продължителност на лечението от 24 до 52 седмици, които включват общо 2 888 пациенти (на възраст на и над 12 години). Пациентите са включени без да се изисква минимално изходно ниво на еозинофилите в кръвта или друг възпалителен биомаркер тип 2 (напр. FeNO или IgE). Ръководствата за лечение на астма определят тип 2 възпаление като еозинофилия ≥ 150 клетки/ μ l и/или FeNO ≥ 20 ppb. В DRI12544 и QUEST, предварително определените подгрупови анализи включват еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l, FeNO ≥ 25 и ≥ 50 ppb.

DRI12544 е 24-седмично проучване за определяне на дозата, което включва 776 пациенти (на възраст 18 години и по-големи). Дупилумаб спрямо плацебо е оценен при възрастни пациенти с умерена до тежка астма на средна до висока доза инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-агонист. Първичната крайна точка е промяната от изходно ниво до седмица 12 във форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁) (L). Определена е и годишната честота на събития на тежка екзацербация на астма по време на 24-седмичния плацебо-контролиран период на лечение. Резултатите са оценени в общата популация (неограничена от минимум изходни еозинофили или други възпалителни биомаркери тип 2) и в подгрупите въз основа на изходния брой на еозинофилите в кръвта.

QUEST е 52-седмично, потвърждаващо проучване, което включва 1 902 пациенти (на възраст на и над 12 години). Дупилумаб спрямо плацебо е оценен при 107 юноши и 1 795 възрастни пациенти с персистираща астма на средна до висока доза инхалаторен кортикостероид (ИКС) и втори лекарствен продукт контролер. Пациентите, нуждаещи се от трети контролер са имали право да участват в това изпитване. Първичните крайни точки са годишната честота на събития на тежка екзацербация по време на 52-седмичния плацебо-контролиран период и промяната от изходното ниво в пре-

бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 в общата популация (неограничена от минимум изходни еозинофили или други възпалителни биомаркери тип 2) и подгрупите въз основа на изходния брой на еозинофили в кръвта и FeNO.

VENTURE е 24-седмично проучване с намаляване на пероралните кортикостероиди при 210 пациенти с астма, без ограничения в изходните нива на възпалителните биомаркери тип 2, които имат нужда от перорални кортикостероиди ежедневно, в допълнение към редовната употреба на висока доза инхалаторни кортикостероиди плюс допълнителен контролер. Дозата на пероралните кортикостероиди (ПКС) са били оптимизирани по време на скрининговия период. Пациентите са продължили да получават своето настоящо лекарство за астма по време на проучването, но дозата на пероралните кортикостероиди е намалявана на всеки 4 седмици по време на фазата на намаляване на ПКС (седмица 4-20), докато се поддържа контролът на астмата. Първичната крайна точка е процентното намаление на дозата на пероралния кортикостероид, оценено в общата популация, въз основа на сравняване на дозата на пероралния кортикостероид на седмици 20 до 24, която поддържа контрола на астмата, с предварително оптимизираната (на изходно ниво) доза перорален кортикостероид.

Демографските и изходните характеристики на тези 3 проучвания са дадени в таблица 11 по-долу.

Таблица 11: Демографски и изходни характеристики на изпитванията при астма

Показател	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Средна възраст (години) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% жени	63,1	62,9	60,5
% бели	78,2	82,9	93,8
Продължителност на астмата (години), средна ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Никога не пушили, (%)	77,4	80,7	80,5
Седен брой екзацербации през предходната година ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Употреба на висока доза ИКС (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Изходна стойност на ФЕО ₁ (L) преди дозата ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Среден процент на прогнозирания ФЕО ₁ на изходно ниво (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Обратимост (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Среден скор по ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Среден скор по AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Атопично заболяване в анамнезата % Общо (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Среден FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% пациенти с FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Среден общ IgE IU/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)

Среден брой еозинофили на изходно ниво ($\pm$ SD) клетки/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% пациенти с EOS			
≥ 150 клетки/ μ l	77,8	71,4	71,4
≥ 300 клетки/ μ l	41,9	43,7	42,4

ИКС = инхалаторен кортикостероид; ФЕО₁ = Форсиран експираторен обем за 1 секунда; ACQ-5 = Въпросник за контрол на астмата; AQLQ = Въпросник за качеството на живот при астма; AD = атопичен дерматит; NP = назална полипоза; AR = алергичен ринит; FeNO = фракция на азотен оксид в издишвания въздух; EOS = еозинофили в кръвта

^aпопулацията в изпитванията на дупилумаб при астма включва пациенти на средна и висока доза ИКС. Средната доза ИКС се определя като равна на 500 μ l флутиказон или негов еквивалент на ден.

Екзацербации

В общата популация при DRI12544 и QUEST, пациентите, които са получавали дупилумаб 200 mg или 300 mg на всеки две седмици, са имали значително намаление на честотата на тежки екзацербации на астма в сравнение с плацебо. Наблюдавано е по-голямо намаление на екзацербациите при пациенти с по-високи изходни нива на възпалителни биомаркери тип 2, като например еозинофили в кръвта или FeNO (таблица 12 и таблица 13).

Таблица 12: Честота на тежки екзацербации в DRI12544 и QUEST (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μ l)

Лечение	Изходни кръвни EOS							
	≥150 клетки/μl				≥300 клетки/μl			
	Екзацербации на година			% намаление	Екзацербации на година			% намаление
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)		N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)	
Всички тежки екзацербации								
Проучване DRI12544								
Дупилумаб 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^b (0,11; 0,76)	71%
Дупилумаб 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^c (0,07; 0,56)	81%
Плацебо	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Проучване QUEST								
Дупилумаб 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^c (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^c (0,24; 0,48)	66%
Плацебо	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Дупилумаб 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^d (0,31,0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^d (0,23; 0,45)	67%
Плацебо	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-стойност = 0,0003, ^bp-стойност = 0,0001, ^cp-стойност = 0,0116, ^dp-стойност = 0,0024, ^ep-стойност < 0,0001 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); ^eноминална p-стойност < 0,0001

Таблица 13: Честота на тежки екзацербации в QUEST, определена според изходните FeNO подгрупи

Лечение	Екзацербации на година			% намаление
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95%CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Дупилумаб 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 050) ^a	65%
Плацебо	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Дупилумаб 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Плацебо	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Дупилумаб 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69%
Плацебо	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Дупилумаб 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Плацебо	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^aноминална p-стойност < 0,0001

В обобщения анализ на DRI12544 и QUEST, хоспитализациите и/или посещенията в спешно отделение поради тежки екзацербации са намалели съответно с 25,5% и 46,9% с дупилумаб 200 mg или 300 mg на всеки две седмици.

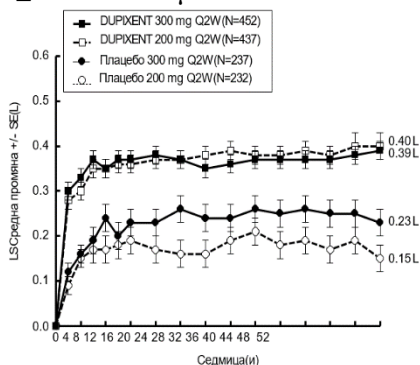
Белодробна функция

Наблюдавано е клинично значимо повишение на пре-бронходилататорния FEO_1 на седмица 12 за проучванията DRI12544 и QUEST. По-голямо подобрене на FEO_1 е наблюдавано при пациенти с по-високи изходни нива на възпалителни биомаркери тип 2, като еозинофили в кръвта или FeNO (таблица 14 и таблица 15).

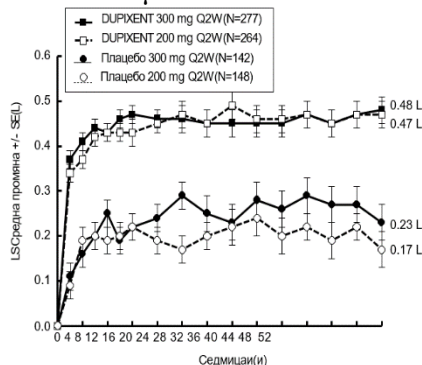
Значително подобрене на FEO_1 е наблюдавано най-рано на седмица 2 след първата доза дупилумаб за двете дози – 200 mg и 300 mg, което се запазва до седмица 24 (DRI12544) и седмица 52 в QUEST (вж. фигура 3).

Фигура 1: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилататорния FEO_1 (L) във времето (изходни еозинофили ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μL и FeNO ≥ 25 ppb) в QUEST

QUEST: еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/ μL



QUEST: еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μL



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

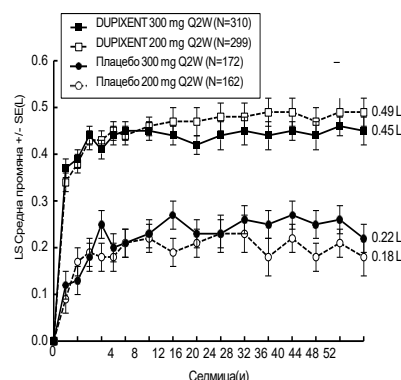


Таблица 14: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилататорния FEO_1 на седмица 12 в DRI12544 и QUEST (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/ μL)

Лечение	Изходни кръвни EOS					
	≥ 150 клетки/ μL			≥ 300 клетки/ μL		
	N	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Проучване DRI12544						
Дупилумаб 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^b (0,11; 0,40)
Дупилумаб 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 ^c (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Плацебо	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Проучване QUEST						
Дупилумаб 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13; 0,29)
Плацебо	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^d (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^d (0,16; 0,32)
Плацебо	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-стойност <0,0001, ^bp-стойност = 0,0004, ^cp-стойност = 0,0008, ^dp-стойност = 0,0063, ^e0001 p-стойност < 0,0001 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); ^eноминална p-стойност < 0,0001

Таблица 15: Средна промяна от изходното ниво в пре-бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 и седмица 52 в QUEST според изходните FeNO подгрупи

Лечение	N	На седмица 12		На седмица 52	
		LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	LS средна Δ от изходното ниво L (%)	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Дупилумаб 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Плацебо	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Плацебо	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Дупилумаб 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Плацебо	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Дупилумаб 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Плацебо	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^aноминална p-стойност < 0,0001

Качество на живот/резултати, съобщени от пациента при астма

Степента на повлияване по отношение на предварително определената вторична крайна точка ACQ-5 и AQLQ(S) е анализирана на седмица 24 (DRI12544 и VENTURE) и седмица 52 (QUEST, таблица 16). Степента на повлияване е определена като подобрене в скоря с 0,5 или повече (диапазон на скалата 0-6 за ACQ-5 и 1-7 за AQLQ(S)). Подобрене в ACQ-5 и AQLQ(S) е наблюдавано най-рано на седмица 2, което се запазва до седмица 24 в проучването DRI12544 и седмица 52 в проучването QUEST. Подобни резултати са наблюдавани и във VENTURE.

Таблица 16: Степен на повлияване по ACQ-5 и AQLQ(S) на седмица 52 в QUEST

PRO	Лечение	EOS ≥150 клетки/μl		EOS ≥300 клетки/μl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Степен на повлияване (%)	N	Степен на повлияване (%)	N	Степен на повлияване (%)
ACQ-5	Дупилумаб 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Плацебо	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Дупилумаб 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Плацебо	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Дупилумаб 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Плацебо	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Дупилумаб 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Плацебо	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Проучване с намаляване на пероралните кортикостероиди (VENTURE)

VENTURE оценява ефекта на дупилумаб върху намаляването на употребата на поддържащи перорални кортикостероиди. Изходните характеристики са представени в таблица 9. Всички пациенти са били на перорални кортикостероиди в продължение на най-малко 6 месеца преди започване на проучването. Изходната средна употреба на перорален кортикостероид е 11,75 mg в групата на плацебо и 10,75 mg в групата, приемаща дупилумаб.

В това 24-седмично изпитване екзацербациите на астма (определени като временно повишаване на дозата перорален кортикостероид за най-малко 3 дни) са намалели с 59% при пациентите, приемащи дупилумаб, в сравнение с тези, получаващи плацебо (годишна честота 0,65 и 1,60 съответно за дупилумаб и плацебо; коефициент на честота 0,41 [95% CI 0,26; 0,63]), а подобрението в пре-бронходилататорния ФЕО₁ от изходното ниво до седмица 24 е по-голямо при пациентите, приемащи дупилумаб, в сравнение с тези, получаващи плацебо (LS средна разлика за дупилумаб спрямо плацебо 0,22 L [95% CI: 0,09 до 0,34 L]). Ефектите върху белодробната функция, приемът на перорални кортикостероиди и намаляването на екзацербациите са сходни, независимо от изходните нива на възпалителни биомаркери тип 2 (напр. еозинофили в кръвта, FeNO). ACQ-5 и AQLQ(S) също са били оценени във VENTURE и показват подобрение, подобно на това в QUEST.

Резултатите от VENTURE по изходни биомаркери са представени в таблица 17.

Таблица 17: Ефект на дупилумаб върху намаляването на дозата на ПКС, VENTURE (изходни нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 и ≥ 300 клетки/μl и FeNO ≥ 25 ppb)

	Изходни кръвни EOS ≥ 150 клетки/μl		Изходни кръвни EOS ≥ 300 клетки/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Дупилумаб 300 mg Q2W N=81	Плацебо N=69	Дупилумаб 300 mg Q2W N=48	Плацебо N=41	Дупилумаб 300 mg Q2W N=57	Плацебо N=57
Първична крайна точка (седмица 24)						
Процентна промяна в ПКС от изходното ниво						
Средна обща процентна промяна от изходното ниво (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Разлика (%) [95% CI] (Дупилумаб спрямо плацебо)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	

Медиана на % намаление на дневната доза ПКС от изходното ниво	100	50	100	50	100	50
Процент намаление от изходното ниво	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0%	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Без намаление или всяко увеличение на дозата на ПКС, или отпадане от проучването						
Вторична крайна точка (седмица 24)^a						
Процент на пациентите, постигащи намаляване на дозата на ПКС до <5 mg/дневно	77	44	84	40	79	34
Съотношение на вероятностите (95% CI)	4,29 ^b (2,04; 9,04)		8,04 ^г (2,71; 23,82)		7.21 ^б (2,69; 19,28)	

^aизчисления на модела чрез логистична регресия, ^бноминална р-стойност <0,0001

^вноминална р-стойност = 0,0001, ^гноминална р-стойност = 0,0002

Дългосрочно разширено проучване (TRAVERSE)

Дългосрочната ефикасност на дупилумаб при 2 193 възрастни и 89 юноши с умерена до тежка астма, включително 185 възрастни със зависима от перорални кортикостероиди астма, които са участвали в предишни клинични изпитвания на дупилумаб (DRI12544, QUEST и VENTURE), е оценена в открито продължение на проучване (TRAVERSE) (вж. точка 4.8). Ефикасността е измерена като вторична крайна точка, подобна е на резултатите, наблюдавани в основните проучвания и се запазва до 96 седмици. При възрастни със зависима от перорални кортикостероиди астма се наблюдава трайно намаляване на екзацербациите и подобряване на белодробната функция до 96 седмици, въпреки намаляването или прекратяването на дозата на пероралните кортикостероиди.

Педиатрично проучване (на възраст от 6 до 11 години; VOYAGE)

Ефикасността и безопасността на дупилумаб при педиатрични пациенти са оценени в 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (VOYAGE) при 408 пациенти на възраст от 6 до 11 години, с умерена до тежка астма на средна или висока доза ИКС и още едно лекарство за контролиране на възпалението или висока доза ИКС самостоятелно. Пациентите са били рандомизирани на дупилумаб (N=273) или съответстващо плацебо (N=135) през седмица на база телесно тегло ≤ 30 kg или > 30 kg, съответно. Ефикасността е оценена при популации с възпаление тип 2, дефинирано като нива на еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/μl или FeNO ≥ 20 ppb.

Първичната крайна точка е била годишната честота на тежките случаи на екзацербация по време на 52-седмичния плацебо-контролиран период и ключовата вторична крайна точка е била промяната от изходното ниво в процента на пре-бронходилаторния ФЕО₁, прогнозиран на 12-та седмица. Допълнителните вторични крайни точки включват средна промяна от изходното ниво и процента на респондентите на база резултатите ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA.

Демографски и изходни характеристики за VOYAGE са дадени в таблица 18 по-долу.

Таблица 18. Демографски и изходни характеристики за VOYAGE

Показател	EOS ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 клетки/ μ l (N = 259)
Средна възраст (години) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Жени	34,3	32,8
% Бели	88,6	87,3
Средно телесно тегло (kg)	36,09	35,94
Седен брой екзацербации през предходната година ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ИКС доза (%) Средна Висока	55,7 43,4	54,4 44,4
Изходна стойност на ФЕО ₁ (L) преди дозата ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Среден процент на прогнозираня ФЕО ₁ на изходно ниво (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Среден % Обратимост ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Среден скор на ACQ-7-IA ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Среден скор на PAQLQ(S)-IA ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Атопично заболяване в анамнезата % Общо (АД %, АР %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Среден общ IgE IU/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Среден FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% пациенти с FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Среден брой еозинофили на изходно ниво ($\pm$ SD) клетки/ μ l	570 (380)	710 (360)
% пациенти с EOS ≥ 150 клетки/ μ l ≥ 300 клетки/ μ l	94,6 74	0 100

ИКС = инхалаторен кортикостероид; ФЕО₁ = форсиран експираторен обем за 1 секунда; ACQ-7-IA = Въпросник за контрол на астмата-7 извършен от интервюиращ; PAQLQ(S)-IA = Въпросник за качество на живот при педиатрична астма със стандартизирани дейности – извършен от интервюиращ; АД = атопичен дерматит; АР = алергичен ринит; EOS = еозинофили в кръвта; FeNO = фракция от издишания азотен оксид

Дупилумаб значително намалява годишната честота на тежки случаи на екзацербация на астма по време на 52-седмичния период на лечение в сравнение с плацебо в популацията с възпаление тип 2 и в популацията, определена от изходни кръвни еозинофили ≥ 300 клетки/ μ l или от изходно ниво на FeNO ≥ 20 ppb. Клинично значими подобрения в процента на прогнозираня пре-бронходилататорен ФЕО₁ са наблюдавани на 12-та седмица. Наблюдават се и подобрения в ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA на 24-та седмица, които се запазват до 52-ра седмица. Наблюдава се по-висок процент на респондерите на ACQ -7-IA и PAQLQ(S)-IA в сравнение с плацебо на седмица 24. Резултатите за ефикасност за

VOYAGE са представени в таблица 19.

В популацията с възпаление тип 2, LS средната промяна спрямо изходното ниво на пре-бронходилататорния ФЕО₁ на 12-та седмица е 0,22 L в групата на дупилумаб и 0,12 L в групата на плацебо, с LS средна разлика спрямо плацебо от 0,10 L (95 % CI: 0,04, 0,16). Ефектът от лечението се запазва през 52-седмичния период на лечение, с LS средна разлика спрямо плацебо на седмица 52 от 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,24).

В популацията, дефинирана чрез изходни кръвни еозинофили ≥ 300 клетки/ μ l, LS средната промяна спрямо изходното ниво на пре-бронходилататорния ФЕО₁ на седмица 12 е 0,22 L в групата на дупилумаб и 0,12 L в групата на плацебо, с LS средна разлика спрямо плацебо от 0,10 L (95% CI: 0,03, 0,17). Ефектът от лечението се запазва през 52-седмичния период на лечение, с LS средна разлика спрямо плацебо на седмица 52 от 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,26).

И в двете популации с първична ефикасност е имало бързо подобрене на FEF25-75% и ФЕО₁/ФВК (началото на разликата е наблюдавано още през 2-ра седмица) и е поддържано през 52-седмичния период на лечение, вижте таблица 19.

Таблица 19: Честота на тежки екзацербации, средна промяна спрямо изходното ниво на ФЕО₁, процент на респондерите на ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA в VOYAGE

Лечение	EOS ≥ 150 клетки/μl или FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 клетки/μl			FeNO ≥20 ppb		
Годишна честота на тежки екзацербации за 52 седмици									
	N	Честота (95% CI)	Коефициент на честотата (95% CI)	N	Честота (95% CI)	Коефициен т на честотата (95% CI)	N	Честота (95% CI)	Коефицие нт на честотата (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ⁶ (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,45)	0,353 ⁶ (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^В (0,227; 0,649)
Плацебо	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Средна промяна от изходното ниво в проценти, прогнозиран ФЕО ₁ на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходнот о ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходнот о ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходнот о ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^В (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^Г (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^Г (2,54; 10,93)
Плацебо	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Средна промяна от изходното ниво в проценти, прогнозиран FEF 25-75% на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS mean difference vs. placebo (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W	229	16,70	11,93 ^Д (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^Д (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^Д (8,30; 19,65)

(≥30 kg)									
Плацебо	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Средна промяна от изходното ниво в проценти на ФЕО₁/ФВК на 12-та седмица									
	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)	N	LS средна Δ от изходното ниво	LS средна разлика спрямо плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 ^д (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^д (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^д (3,08; 6,81)
Плацебо	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA на 24-та седмица^а									
	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^ж (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^е (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^ж (1,21; 5,59)
Плацебо	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA на 24-та седмица^а									
	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)	N	Честота на отговора %	OR срещу плацебо (95% CI)
Дупилумаб 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Плацебо	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

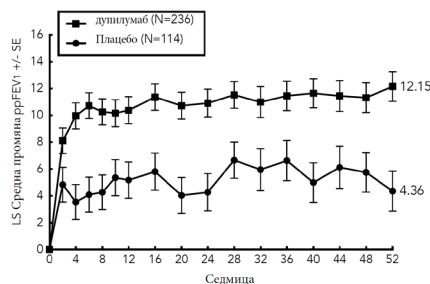
^а степента на отговор се определя като подобрение в резултата от 0,5 или повече (обхват на скалата 0-6 за ACQ-7-IA и 1-7 за PAQLQ(S)) ^бр-стойност < 0,0001; ^вр-стойност < 0,001, ^гр-стойност < 0,01 (всички статистически значими спрямо плацебо с корекция за множественост); ^дноминална р-стойност < 0,0001, ^еноминална р-стойност < 0,01, ^жноминална р-стойност < 0,05

Значителни подобрения в процента на прогнозирания ФЕО₁ са наблюдавани още на 2-ра седмица и се задържат до седмица 52 в проучването VOYAGE.

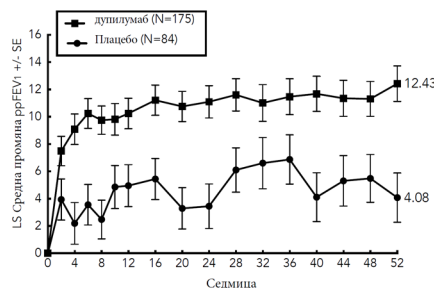
Подобренията в процента на прогнозирания ФЕО₁ с течение на времето в VOYAGE са показани на Фигура 2.

Фигура 2: Средна промяна от изходното ниво в проценти на прогнозирания пре-бронходилататорен ФЕО₁ (L) с течение на времето в VOYAGE (изходни кръвни еозинофили ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb, изходни еозинофили ≥ 300 клетки/ μ l и изходно ниво FeNO ≥ 20 ppb)

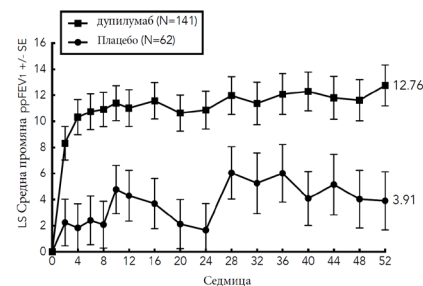
Изходни еозинофили в кръвта ≥ 150 клетки/ μ l или FeNO ≥ 20 ppb



Изходни еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μ l



Изходно ниво FeNO ≥ 20 ppb



В проучването VOYAGE, в популацията с тип 2 възпаление, средният общ брой системни кортикостероидни курсове, дължащи се на астма на годишна база, е намален с 59,3% спрямо плацебо (0,350 [95% CI: 0,256, 0,477] срещу 0,860 [95% CI: 0,00 1,200]). В популацията, дефинирана чрез изходни еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μ l, средният общ брой на системните кортикостероидни курсове, дължащи се на астма на годишна база, е намален с 66,0% спрямо плацебо (0,274 [95% CI: 0,188, 0,399] срещу 0,806 [95% CI: 0,563, 1,154]).

Дупилумаб подобрява цялостното здравословно състояние на седмица 52, измерено чрез Европейската 5-измерна младежка визуална аналогова скала за качество на живот (EQ-VAS) както при популациите с тип 2 възпаление, така и при популациите с изходния брой на еозинофилите в кръвта от ≥ 300 клетки/ μ l на 52-ра седмица; LS средната разлика спрямо плацебо е 4,73 (95% CI: 1,18, 8,28) и 3,38 (95% CI: -0,66, 7,43), съответно.

Дупилумаб намалява въздействието на астмата на педиатричните пациенти върху качеството на живот на болногледачите на 52-ра седмица, измерено чрез въпросника за качество на живот при педиатрична астма (PACQLQ) както при популация с тип 2 възпаление, така и при тази с изходен брой еозинофили в кръвта от ≥ 300 клетки/ μ l на 52-ра седмица; LS средната разлика спрямо плацебо е 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) и 0,50 (95% CI: 0,21, 0,79), съответно.

Дългосрочно разширено проучване (EXCURSION)

Ефикасността на дупилумаб, измерена като вторична крайна точка, е оценена при 365 пациенти с астма в детско-юношеска възраст (на възраст от 6 до 11 години) в дългосрочното разширено проучване (EXCURSION). Установено е трайно намаляване на екзацербациите, изискващи хоспитализация и/или посещения в спешното отделение, и намаляване на експозицията на системни перорални кортикостероиди. Устойчиви подобрения на белодробната функция са наблюдавани при множество параметри, включително прогнозирано в проценти ФЕО₁, прогнозирано в проценти ФВК, съотношение ФЕО₁/ФВК и прогнозирано в проценти FEF 25-75%. Освен това 75% от пациентите са постигнали и/или поддържали нормална белодробна функция с пре-бронходилататорно прогнозирано в проценти ФЕО₁ $> 80\%$ до края на EXCURSION. Ефикасността се поддържа за кумулативна продължителност на лечението до 104 седмици (VOYAGE и EXCURSION).

Клинична ефикасност и безопасност при еозинофилен езофагит

Педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ

Ефикасността и безопасността на дупилумаб е оценена при педиатрични пациенти на възраст от 1 до

11 години с ЕоЕ в проучване от две части, с продължителност до 52 седмици (ЕоЕ KIDS част А и част Б). Всички пациенти, включени в проучването е трябвало; да имат неуспешна конвенционална лекарствена терапия (инхибитори на протонната помпа), 77,5% са били лекувани с друга конвенционална лекарствена терапия (поглъщане на локални кортикостероиди) преди включването, а 53,5% от пациентите са били с недостатъчно контролирано заболяване, с непоносимост или противопоказание за лечение с поглъщане на локален кортикостероид. Подходящите за включване пациенти са имали ≥ 15 интраепителни еозинофили на поле с висока мощност (eos/hpf) въпреки курса на лечение с инхибитор на протонната помпа (PPI) преди или по време на периода на скрининг и анамнеза за признаци и симптоми на ЕоЕ. Част А е 16-седмично рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи. Част Б е период на продължение на активното лечение, оценяващ схемите на дупилумаб за допълнителни 36 седмици.

Част А оценява дупилумаб спрямо съответстващо плацебо при схеми на прилагане въз основа на телесно тегло (≥ 5 до < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 до < 30 kg (200 mg Q2W) и ≥ 30 до < 60 kg (300 mg Q2W)). Препоръчителната схема на прилагане на дупилумаб е избрана за педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с тегло ≥ 40 kg (300 mg QW) въз основа на симулации с популационен фармакокинетичен модел, за да има съответствие на експозициите на възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с ЕоЕ, получаващи 300 mg QW, за които е наблюдавана хистологична и симптоматична ефикасност (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Общо 71 пациенти са включени в част А. Средната възраст е 7 години (диапазон от 1 до 11 години), средното тегло е 24,8 kg, 74,6% от пациентите са от мъжки пол, 87,3% са бели, 9,9% са чернокожи и 1,4% са азиатци. Общо 55 пациенти от част А продължават в част Б.

Първичната крайна точка за ефикасност в част А е частта на пациентите, постигнали хистологична ремисия, определена като пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf на седмица 16. Вторичните крайни точки включват частта от пациентите, постигнали пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили < 15 eos/hpf и промяна спрямо изходно ниво в следното: пиков брой езофагеални интраепителни еозинофили (eos/hpf), абсолютна промяна в средния скор за тежест по хистологичната точкова система (Histology Scoring System, EoEHSS), абсолютна промяна в средния скор за стадий по EoEHSS, абсолютна промяна в ЕоЕ-ендоскопския референтен скор (ЕоЕ-Endoscopic Reference Score, EoE-EREFs). Въздействието върху признаците на ЕоЕ е измерено чрез съобщени от наблюдателя резултати; Въпросник Педиатричен ЕоЕ признак/симптом - болногледач (Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver, PESQ-C) оценява частта на дните с един или повече ЕоЕ признаци и Педиатричен симптоматичен скор за еозинофилен езофагит (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, PEESS) оценява честотата и тежестта на ЕоЕ признаците.

Резултатите за ефикасност за част А са представени в таблица 20 и по-долу.

Таблица 20: Резултати за ефикасност на дупилумаб на седмица 16 при участници на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ (ЕоЕ KIDS част А)

	Дупилумаб ^а N=37	Плацебо N=34	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Първична крайна точка			
Дял на участниците, постигнали хистологична ремисия (пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^б	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Вторични крайни точки			
Дял на участниците, постигнали пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили < 15 eos/hpf, n (%) ^б	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)

	Дупилумаб ^a N=37	Плацебо N=34	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Процентна промяна спрямо изходното ниво в пиковия брой на езофагеалните интраепителни еозинофили (eos/hpf), LS средно (SE) ^b	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Абсолютна промяна в средния скор (0-3 ^c) за тежест по хистологичната точкова система (ЕоЕHSS) от изходно ниво, LS средно (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Абсолютна промяна в средния скор (0-3 ^c) за стадий по ЕоЕHSS от изходно ниво, LS средно (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,048)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Абсолютна промяна в ЕоЕ-ендоскопския референтен скор (ЕоЕ-EREFS) (0-18 ^d) от изходно ниво, LS средно (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT е оценен при многостепенни схеми на прилагане базирани на телесното тегло: ≥ 5 до <15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 до <30 kg (200 mg Q2W) и ≥ 30 до <60 kg (300 mg Q2W).

^b За хистологична ремисия разликата в процентите се оценява с помощта на метода на Mantel-Haenszel, коригиран за изходната група с тегло (≥ 5 до <15 kg, ≥ 15 до <30 kg и ≥ 30 до <60 kg).

^c Разликата в абсолютната промяна или процентната промяната се оценява с помощта на ANCOVA модел с изходно измерване като ковариата и лечението и групата с изходно тегло (≥ 5 до <15 kg, ≥ 15 до <30 kg и ≥ 30 до <60 kg) като фиксирани фактори.

^d ЕоЕHSS скорове варират от 0 до 3; по-високите скорове показват по-голяма тежест и степен на хистологични аномалии

^e Общите скорове на сЕоЕ-EREFS варират от 0 до 18; по-високите скорове показват по-лоши ендоскопски възпалителни и ремоделиращи находки.

В част А по-голяма част от пациентите, рандомизирани на дупилумаб, са постигнали хистологична ремисия (пиков брой на езофагеалните интраепителни еозинофили ≤ 6 eos/hpf) в сравнение с плацебо. Делът на участниците с хистологична ремисия, наблюдавани след 16 седмици лечение в част А, се поддържа в продължение на 52 седмици в част Б.

Числено подобрене в съотношението на дните с 1 или повече ЕоЕ признаци (PESQ-C) се наблюдава след 16 седмици лечение с дупилумаб в Част А и се поддържа в продължение на 52 седмици в част Б.

Номинално значимо подобрене в честотата и тежестта на признаците на ЕоЕ (PEESS-болногледач) се наблюдава след 16 седмици лечение в Част А. В част Б не е правена оценка по PEESS-болногледач.

Възрастни и юноши с еозинофилен езофагит

За клинични данни при възрастни и юноши с еозинофилен езофагит, моля, вижте Кратката характеристика на продукта дупилумаб 300 mg.

Клинична ефикасност при хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Програмата за разработване при хронична спонтанна уртикария (ХСУ) включва три рандомизирани, двойнослепи, паралелногрупови, многоцентрови, плацебо-контролирани, 24-седмични проучвания за лечение (CUPID проучване А, CUPID проучване В и CUPID проучване С). Във всички клинични проучвания при ХСУ, дупилумаб е използван в комбинация с H-1 антихистамини. Ефикасността на дупилумаб при пациенти с ХСУ е подкрепена от CUPID проучване А и С, в които са включени възрастни и педиатрични (на възраст от 6 до 17 години) пациенти, които имат симптоми въпреки

употребата на H1 антихистамини и не са лекувани с анти-IgE терапии. Безопасността на дупилумаб при пациенти с ХСУ е подкрепена от CUPID проучване А, В и С. В проучванията CUPID, пациентите в групата на дупилумаб са получили подкожни инжекции с дупилумаб 600 mg на ден 1, последвани от 300 mg през седмица (Q2W). Юноши с тегло < 60 kg са получили дупилумаб 400 mg на ден 1, последвано от 200 mg през седмица (Q2W).

CUPID проучване А и проучване С

CUPID проучване А и С оценяват ефикасността на дупилумаб при участници с ХСУ, които са симптоматични въпреки употребата на H1 антихистамини и не са лекувани с анти-IgE терапия. В тези проучвания са включени 289 пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са рандомизирани да получават дупилумаб на всеки две седмици (N=144) или плацебо (N=145), добавено към основната антихистаминова терапия.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната спрямо изходното ниво в скората за активност на уртикарията за период от 7 дни (urticaria activity score, UAS7) на седмица 24. Тежестта на болестта е измерена чрез седмичния скор за активност на уртикарията (UAS7, диапазон 0-42), който е съставен от седмичния скор за тежест на сърбежа (itch severity score, ISS7, диапазон 0-21) и седмичния скор за брой уртики (hive count score, HSS7, диапазон 0-21).

Основната вторична крайна точка е промяната от изходно ниво в скората за тежест на сърбежа за период от 7 дни (ISS7) на седмица 24. Скорът по ISS7 е определен като сума от дневните скорове за тежест на сърбежа (ISS), регистрирани по едно и също време на деня за период от 7 дни, вариращи от 0 до 21. Допълнителните вторични крайни точки включват промяната спрямо изходното ниво в скората за тежест на уртикарията за период от 7 дни (HSS7) на седмица 24 и дела на пациентите, постигнали $UAS7 \leq 6$ и $UAS7=0$ на седмица 24.

Демографските данни и изходните характеристики в CUPID проучване А и С са предоставени в таблица 21 по-долу.

Таблица 21: Демографски данни и изходни характеристики в CUPID проучване А и проучване С

Показател	CUPID проучване А (N=138)	CUPID проучване С (N=151)	Сборни данни (N=289)
Възраст (години), средна стойност (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Мъже	34,1	29,8	31,8
ВМІ (kg/m ²), средна стойност (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Продължителност на заболяването, средна стойност (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Скор по UAS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Тежка активност на заболяването ХСУ (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Скор по ISS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Скор по HSS7 на изходно ниво, средна стойност (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Скор по UCT на изходно ниво, средна стойност (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Общ IgE на изходно ниво (IU/ml), медиана	101,0	107,3	103,0

Резултатите за първичните и вторичните крайни точки в CUPID проучване А и проучване С са

представени в Таблица 22.

Таблица 22: Резултати за първични и вторични крайни точки в CUPID проучване А и проучване С

	CUPID ПРОУЧВАНЕ А			CUPID ПРОУЧВАНЕ С		
	Дупилумаб (N=70)	Плацебо (N=68)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б	Дупилумаб (N=74)	Плацебо (N=77)	Разлика (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б
Първична крайна точка						
Промяна от изходно ниво в UAS7 на седмица 24 ^а	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Вторична крайна точка						
Промяна от изходно ниво в ISS7 на седмица 24 ^а	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Промяна от изходно ниво в HSS7 на седмица 24 ^а	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Дупилумаб (N=70)	Плацебо (N=68)	Съотношени е на шансовете (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б	Дупилумаб (N=74)	Плацебо (N=77)	Съотношение на шансовете (95% CI) за дупилумаб спрямо плацебо ^б
Дял на пациенти с UAS7 ≤6 на седмица 24 ^а	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Дял на пациенти с UAS7 = 0 на седмица 24 ^а	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

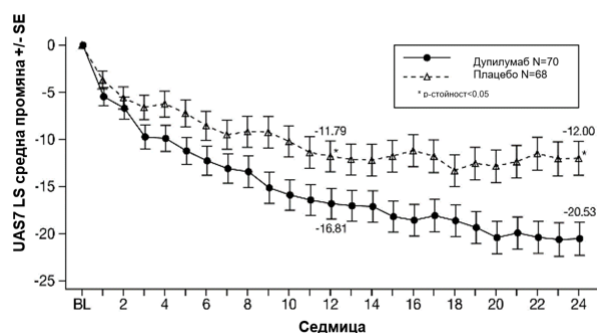
^а Представените стойности са LS средна промяна спрямо изходното ниво (SE) за непрекъснати променливи, и брой и процент на респондерите за двоични променливи.

^б Разлика в LS средната разлика за непрекъснати променливи и съотношение на шансове за двоични променливи.

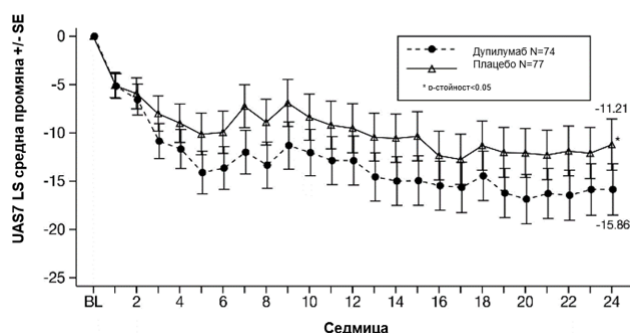
Лечението с дупилумаб води до подобрене с течение на времето на UAS7 през 24-седмичния период на лечение (Фигура 3).

Фигура 3: LS средна промяна от изходно ниво в UAS7 до Седмица 24 в CUPID проучване А и проучване С на ITT популация

Фиг. 3а. Проучване А



Фиг. 3б. Проучване С



Подобно подобрене на HSS7 и ISS7 е наблюдавано в продължение на 24 седмици.

Педиатрична популация

Атопичен дерматит

Безопасността и ефикасността на дупилумаб са установени при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с атопичен дерматит. Употребата на дупилумаб в тази възрастова група се подкрепя от проучването AD-1526, което включва 251 юноши на възраст 12 до 17 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, проучването AD-1652, което включва 367 педиатрични пациенти на възраст 6 до 11 години с тежък атопичен дерматит и проучването AD-1539, което включва 162 деца на възраст 6 месеца до 5 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит (125 от тях с тежък атопичен дерматит). Дългосрочната употреба се подкрепя от проучване AD-1434, което включва 823 педиатрични пациенти на възраст 6 месеца до 17 години, което включва 275 юноши, 368 деца на възраст 6 до 11 години и 180 деца на възраст 6 месеца до 5 години. Безопасността и ефикасността като цяло са сходни при деца на възраст от 6 месеца до 5 години, 6 до 11 години, юноши (12 до 17 години) и възрастни пациенти с атопичен дерматит (вж. точка 4.8). Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст < 6 месеца с атопичен дерматит не са установени.

Астма

Общо 107 юноши на възраст 12 до 17 години с умерена до тежка астма са включени в проучването QUEST и са получавали 200 mg (N=21) или 300 mg (N=18) дупилумаб (или съответстващо плацебо 200 mg [N=34] или 300 mg [N=34]) на всеки две седмици. Ефикасността по отношение на тежките екзацербации на астмата и белодробната функция е наблюдавана при юноши и възрастни. Наблюдавано е значително подобрене на ФЕО₁ (LS средна промяна от изходното ниво на седмица 12) за дозите от 200 mg и 300 mg на всеки две седмици (съответно 0,36 l и 0,27 l). При дозата 200 mg на всеки две седмици, пациентите са имали намаляване на честотата на тежки екзацербации, което е в съответствие с наблюдаваното при възрастни. Профилът на безопасност при юноши като цяло е сходен с този при възрастни.

Общо 89 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерена до тежка астма са включени в отвореното дългосрочно проучване (TRAVERSE). В това проучване, ефикасността е измерена като вторична крайна точка, подобна е на резултатите, наблюдавани в основните проучвания и се запазва до 96 седмици.

Общо 408 деца на възраст от 6 до 11 години с умерена до тежка астма са включени в проучването VOYAGE, което оценява дози от 100 mg Q2W и 200 mg Q2W. Ефикасността на дупилумаб 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години се екстраполира от ефикасността на 100 mg и 200 mg Q2W във VOYAGE и 200 mg и 300 mg Q2W при възрастни и юноши (QUEST). Пациентите, завършили периода на лечение на проучването VOYAGE, могат да участват в отвореното разширено проучване (EXCURSION). Осемнадесет пациенти (≥ 15 kg до < 30 kg) от 365 пациенти са били

изложени на 300 mg Q4W в това проучване и профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при VOYAGE. Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти на възраст < 6 години с астма не са установени.

Еозинофилен езофагит

Безопасността и ефикасността на дупилумаб за лечение на ЕоЕ са установени при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години. Употребата на дупилумаб при тази популация се подкрепя от адекватни и добре контролирани проучвания и допълнителни фармакокинетични данни. Общо 72 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години са получавали дупилумаб 300 mg QW или плацебо в продължение на 24 седмици (TREET части А и Б). От тях има 37 пациенти, лекувани с дупилумаб в части А и Б; 34 продължи лечение с 300 mg QW за допълнителни 28 седмици (TREET Част В). Общо 71 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години са получавали дупилумаб 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W или плацебо в продължение на 16 седмици (ЕоЕ KIDS част А). От тях 37 пациенти, лекувани с дупилумаб в част А, продължават лечението с тези схеми на прилагане на дупилумаб за допълнителни 36 седмици (ЕоЕ KIDS част Б). Употребата на дупилумаб 300 mg QW при пациенти на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ с телесно тегло ≥ 40 kg се подкрепя и от популационен фармакокинетичен анализ (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на дупилумаб при възрастни и педиатрични пациенти са сходни (вж. точка 4.8 и точка 5.1).

Хронична спонтанна уртикария

Общо 12 юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ, включени в CUPID проучване А, В и С и получили дупилумаб 200 mg Q2W (30 kg до < 60 kg), 300 mg Q2W (≥ 60 kg) или плацебо. Ефективността на дупилумаб за лечение на ХСУ при юноши се основава на екстраполация на ефикасността при възрастни с това заболяване. Препоръчителната доза юноши се базира на телесното тегло.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Dupixent в една или повече подгрупи на педиатричната популация при астма (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Изпълнени са задълженията по планове за педиатрично изследване за атопичен дерматит и ЕоЕ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на дупилумаб е сходна при пациенти с атопичен дерматит, астма и ЕоЕ.

Абсорбция

След единична подкожна (s.c.) доза 75-600 mg дупилумаб при възрастни, медианата на времето до максималната концентрация в серума (t_{max}) е 3-7 дни. Абсолютната бионаличност на дупилумаб след s.c. доза е подобна между пациентите с АД, астма и ХСУ варираща между 61 и 64 %, както е определено чрез фармакокинетичен (ФК) популационен анализ.

Концентрациите в стационарно състояние са постигнати на 16-та седмица след приложение на 600 mg начална доза и доза 300 mg на всеки две седмици. При клиничните изпитвания, средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние варират от $69,2 \pm 36,9$ μ l/ml до $80,2 \pm 35,3$ μ g/ml за 300 mg доза и от $29,2 \pm 18,7$ до $36,5 \pm 22,2$ μ l/ml за 200 mg доза, прилагана на всеки две седмици при възрастни.

Разпределение

Обемът на разпределение на дупилумаб от приблизително 4,6 l се определя чрез ФК популационен анализ, което показва, че дупилумаб се разпределя основно в съдовата система.

Биотрансформация

Не са провеждани конкретни проучвания за метаболизма, тъй като дупилумаб е протеин. Очаква се дупилумаб да се разгради до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Елиминирането на дупилумаб се осъществява чрез паралелни линейни и нелинейни пътища. При по-високи концентрации елиминирането на дупилумаб се осъществява предимно чрез ненасищаем протеолитичен път, докато при по-ниски концентрации преобладава нелинейния насищаем IL-4R α мишена-медиран път на елиминиране.

След последната доза в стационарно състояние от 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, или 200 mg Q4W дупилумаб, медианата на времето до намаляване на концентрацията под долната граница на откриване, изчислена чрез популационен ФК анализ варира в рамките на 9-13 седмици при възрастни и юноши и е приблизително 1,5 пъти и 2,5 пъти по-дълга съответно при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години и педиатрични пациенти на възраст под 6 години.

Линейност/нелинейност

Поради нелинейния клирънс експозицията на дупилумаб, измерена чрез площта под кривата концентрация-време, се увеличава с доза по-голяма от пропорционалния начин след единични s.c. дози от 75 до 600 mg.

Специални популации

Пол

Не е установено, полът да е свързан с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб, определена от популационния ФК анализ.

Старческа възраст

От 1 539 пациенти с атопичен дерматит, включително пациенти с атопичен дерматит на ръце и крака, изложени на дупилумаб в проучване фаза 2 за определяне на дозата, или в плацебо-контролирани проучвания фаза 3, общо 71 са на 65 или повече години. Въпреки че не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между по-възрастни и по-млади възрастни пациенти с атопичен дерматит, броят на пациентите на възраст 65 години и повече не е достатъчен, за да се определи дали те отговарят на лечението по различен начин от по-младите пациенти.

Не е установено възрастта да е свързана с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб, определена чрез популационен ФК анализ. Въпреки това, в този анализ са включени само 61 пациенти над 65-годишна възраст.

От 1 977 пациенти с астма, изложени на дупилумаб, общо 240 пациенти са на възраст 65 години или повече, а 39 пациенти са на възраст 75 години или повече. Ефикасността и безопасността в тази възрастова група са сходни с общата популация на проучването.

От 198 пациенти с ХСУ, с експозиция на дупилумаб, общо 30 са на възраст 65 години и повече, включително 7 пациенти на възраст 75 години и повече. Ефикасността и безопасността в тази възрастова група са сходни с тези при общата проучвана популация.

Раса

Не е установено расовата принадлежност да е свързана с клинично значимо въздействие върху системната експозиция на дупилумаб чрез популационен ФК анализ.

Чернодробно увреждане

Дупилумаб, като моноклонално антитяло, не се очаква да претърпи значително чернодробно елиминиране. Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта от чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дупилумаб.

Бъбречно увреждане

Дупилумаб, като моноклонално антитяло, не се очаква да претърпи значително бъбречно елиминиране. Не са провеждани клинични проучвания за оценка на ефекта от бъбречното увреждане

върху фармакокинетиката на дупилумаб. Популационният ФК анализ не установява клинично значимо влияние върху системната експозиция на дупилумаб на леко или умерено бъбречно увреждане. Има много ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дупилумаб са били по-ниски при лица с по-високо телесно тегло без значимо въздействие върху ефикасността.

Педиатрична популация

Атопичен дерматит

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта не повлиява клирънса на дупилумаб при възрастни и при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години. При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години клирънсът се увеличава с възрастта, но се приспособява към препоръчания режим на дозиране.

Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (на възраст < 6 месеци) или телесно тегло < 5 kg с атопичен дерматит не е проучвана.

При юноши на възраст от 12 до 17 години с атопичен дерматит, получаващи 200 mg (<60 kg) или 300 mg (≥ 60 kg), приложени през седмица (Q2W), средната $\pm$ SD най-ниска концентрация на дупилумаб в стационарно състояние е $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

При деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит, които получават прилагане на всеки четири седмици (Q4W) на 300 mg (≥ 15 kg) в AD-1652, средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. На 16-та седмица в AD-1434 при деца на възраст от 6 до 11 години, които са започнали с прилагане на всеки четири седмици (Q4W) на 300 mg (≥ 15 kg), и чиято доза е увеличена до прилагане през седмица (Q2W) на 200 mg (≥ 15 до < 60 kg) или 300 mg (≥ 60 kg), средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. При деца на възраст от 6 до 11 години, които получават 300 mg Q4W, началните дози 300 mg на ден 1 и ден 15 водят до подобна експозиция в стационарно състояние като начална доза 600 mg на ден 1, въз основа на PK симулации.

При деца на възраст от 6 месеца до 5 години с атопичен дерматит, получаващи доза на всеки четири седмици (Q4W) по 300 mg (≥ 15 до < 30 kg) или 200 mg (≥ 5 до < 15 kg) средно $\pm$ SD стационарно състояние най-ниската концентрация е съответно $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ и $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Астма

Фармакокинетиката на дупилумаб при педиатрични пациенти (< 6 години) с астма не е проучвана.

Общо 107 юноши на възраст 12 до 17 години с астма са включени в проучването QUEST. Средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние на дупилумаб са $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ и $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$, съответно за 300 mg или 200 mg, прилагани на всеки две седмици. Не е наблюдавана свързана с възрастта фармакокинетична разлика при юноши след корекция за телесно тегло.

В проучването VOYAGE фармакокинетиката на дупилумаб е изследвана при 270 пациенти с умерена до тежка астма след подкожно приложение на 100 mg Q2W (за 91 деца с тегло < 30 kg) или 200 mg Q2W (за 179 деца с тегло ≥ 30 kg). Обемът на разпределение за дупилумаб от приблизително 3,7 l е оценен чрез популационен ФК анализ. Концентрациите в стационарно състояние са постигнати до 12-та седмица. Средната $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние е $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ и $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$, съответно. Симулацията на подкожна доза от 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло от ≥ 15 kg до < 30 kg и ≥ 30 kg до < 60 kg води до прогнозираните най-ниски концентрации в стационарно състояние, подобни на наблюдаваните най-ниски концентрации от 200 mg Q2W (≥ 30 kg) и 100 mg Q2W (< 30 kg), съответно. В допълнение, симулацията на подкожна доза от 300 mg Q4W при деца на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло от ≥ 15 kg до < 60 kg води до прогнозираните най-ниски концентрации в стационарно състояние, подобни на тези, за които е доказано, че са ефикасни при възрастни и юноши. След последната доза в стационарно

състояние, средното време за намаляване на концентрациите на дупилумаб под долната граница на откриване, оценено чрез популационен ФК анализ, е 14 до 18 седмици за 100 mg Q2W, 200 mg Q2W или 300 mg Q4W.

Еозинофилен езофагит

В клинично проучване (ЕоЕ KIDS част А), фармакокинетиката на дупилумаб е изследвана при 36 деца на възраст от 1 до 11 години с ЕоЕ, получаващи дупилумаб [≥ 5 до <15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 до <30 kg (200 mg Q2W) и ≥ 30 до <60 kg (300 mg Q2W)], средните $\pm$ SD най-ниски концентрации в стационарно състояние на дупилумаб е $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Проведени са симулации за педиатрични пациенти на възраст от 1 до 11 години с популационен фармакокинетичен модел за прогнозиране на най-ниските концентрации на дупилумаб в стационарно състояние, както следва: ≥ 15 до <30 kg, получаващи 200 mg Q2W (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); ≥ 30 до <40 kg, получаващи 300 mg Q2W (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); или ≥ 40 kg, получаващи 300 mg QW (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). Най-ниските концентрации в стационарно състояние също са симулирани за възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години и пациенти от ≥ 30 до <40 kg, получаващи 300 mg Q2W (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

Хронична спонтанна уртикария

Фармакокинетиката при педиатрични пациенти (<12 -годишна възраст) с ХСУ не е установена.

Общо 12 юноши на възраст от 12 до 17 години с ХСУ са включени в CUPID проучване А, В и С. Наблюдаваните най-ниски концентрации в стационарно състояние на 5 юноши с ХСУ, които са получили дупилумаб 300 mg Q2W или 200 mg Q2W в продължение на 24 седмици, са в диапазона на индивидуалните най-ниски концентрации в стационарно състояние при възрастни пациенти с ХСУ, които са получили дупилумаб 300 mg Q2W в продължение на 24 седмици.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане (включително крайни точки за фармакологична безопасност) и проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Мутагенният потенциал на дупилумаб не е оценен; въпреки това не се очаква моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с дупилумаб. Оценката на наличните данни, свързани с инхибирането на IL-4R α и токсикологичните данни при животни със сурогатни антитела, не предполага повишен канцерогенен потенциал на дупилумаб.

По време на проучване за репродуктивна токсичност, проведено при маймуни, при използване на сурогатно антитяло срещу IL-4R α , специфично за маймуната, не са наблюдавани аномалии на фетуса при дози, които са насищали IL-4R α .

Разширено проучване за токсичност за пре /постнаталното развитие не показва неблагоприятни ефекти върху животните-майки или върху техните потомства до 6 месеца след раждането.

Проучвания по отношение на фертилитета, проведени при мъжки и женски мишки, използващи сурогатно антитяло срещу IL-4R α не показват нарушение на фертилитета (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргининов монохидрохлорид

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (Е 433)
Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина (Е 260)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1,14 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от силиконизирано безцветно стъкло тип 1 с предпазител на иглата, с фиксирана игла от неръждаема стомана с тънка стена, G 27 12,7 mm (½ инча).

Вид на опаковката:

- 1 предварително напълнена спринцовка
- 2 предварително напълнени спринцовки
- Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1,14 ml разтвор в спринцовка от силиконизирано безцветно стъкло тип 1, която е в предварително напълнена писалка с фиксирана игла от неръждаема стомана с тънка стена, G 27 12,7 mm (½ инча).

Предварително напълнената писалка се предлага или с кръгла капачка и овално прозорче за наблюдение, оградено със стрелка, или с квадратна капачка с ръбове и овално прозорче без стрелка.

Вид на опаковката:

- 1 предварително напълнена писалка
- 2 предварително напълнени писалки
- 6 предварително напълнени писалки
- Групова опаковка, съдържаща 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подробни инструкции за приложението на Dupixent в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка са дадени в края на листовката.

Разтворът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт. Ако разтворът е мътен, обезцветен или съдържа видими прахови частици, разтворът не трябва да се използва.

След като извадите от хладилника предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка, съдържаща 200 mg, тя трябва да се остави да достигне стайна температура, като се изчака 30 минути преди инжектирането на Dupixent.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка не трябва да се излага на топлина или пряка слънчева светлина и не трябва да се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. След употреба поставете предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер и го изхвърлете в съответствие с местните изисквания. Не рециклирайте контейнера.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 02 Септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSSELAER

NEW YORK 12144

САЩ

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycummin

Raheen Business Park

Limerick

Ирландия

Genzyme Flanders

Cipalstraat 8

B-2440 Geel

Белгия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

ФРАНЦИЯ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brueningstrasse 50

Industriepark Höchst

65926 FRANKFURT AM MAIN

ГЕРМАНИЯ

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

- 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
- 2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Durixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: ///

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/005 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/17/1229/006 2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Durixent 300 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: ///

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/008 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 300 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Не разклащайте

Отворете тук

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Durixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/008 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Durixent 300 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dupixent 300 mg инжекция
дупилумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
2 предварително напълнени писалки
6 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Durixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/017 1 предварително напълнена писалка
EU/1/17/1229/018 2 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1229/020 6 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1229/026 1 предварително напълнена писалка
EU/1/17/1229/027 2 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dupixent 300 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 300 mg – групова опаковка (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/028 6 предварително напълнени писалки (2 опаковки по 3)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 300 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 300 mg – груповая опаковка (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml разтвор (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

3 предварително напълнени писалки

Съдържанието на груповата опаковка не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Не разклащайте

Отворете тук

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: ///

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/028 6 предварително напълнени писалки (2 опаковки по 3)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 300 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

Предварително напълнена писалка 300 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dupixent 300 mg инжекция

дупилумаб

Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор
(175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид
монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260),
захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Не разклащайте

Отворете тук

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/009 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

EU/1/17/1229/010 2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dupixent 200 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор
(175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид
монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260),
захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: ///

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/012 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 200 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор
(175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид
монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260),
захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Не разклащайте

Отворете тук

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Durixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/012 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Dupixent 200 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dupixent 200 mg инжекция
дупилумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/1,14 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор (175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
2 предварително напълнени писалки
6 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/013 1 предварително напълнена писалка
EU/1/17/1229/014 2 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1229/016 6 предварително напълнени писалки
EU/1/17/1229/023 1 предварително напълнена писалка
EU/1/17/1229/024 2 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 200 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 200 mg – групова опаковка (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор (175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Не разклащайте
Отворете тук
[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: / /

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/025 6 предварително напълнени писалки (2 опаковки по 3)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 200 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Предварително напълнена писалка 200 mg – груповая опаковка (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
дупилумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml разтвор (175 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

3 предварително напълнени писалки

Съдържанието на груповата опаковка не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Не разклащайте

Отворете тук

[QR код, който ще бъде включен]

dupixent.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Dupixent може да се съхранява при стайна температура до максимум 25°C за период до 14 дни, когато е защитен от светлина.

Да се използва в рамките на 14 дни след изваждане от хладилника или да се изхвърли.

Дата на изваждане от хладилника: ///

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1229/025 6 предварително напълнени писалки (2 опаковки по 3)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Dupixent 200 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

Предварително напълнена писалка 200 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dupixent 200 mg инжекция
дупилумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

[QR код, който ще бъде включен]
dupixent.eu

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/1,14 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка дупилумаб (dupilumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent
3. Как да използвате Dupixent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dupixent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва

Какво представлява Dupixent

Dupixent съдържа активното вещество дупилумаб.

Дупилумаб е моноклонално антитяло (вид специфичен белтък), който блокира действието на белтъци, наречени интерлевкини (IL)-4 и IL-13. И двата белтъка играят основна роля в развитието на признаците и симптомите на атопичен дерматит, астма, хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРСНП), прурито нодуларис (ПН), еозинофилен езофагит (ЕоЕ), хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и хронична спонтанна уртикария (ХСУ).

За какво се използва Dupixent

Dupixent се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, познат също като атопична екзема. Dupixent се използва също за лечение на деца на възраст от 6 месеца до 11 години с тежък атопичен дерматит. Dupixent може да се използва с други лекарства за екзема, които нанасяте върху кожата или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва също с други лекарства за астма за поддържащо лечение на тежка астма при възрастни, юноши и деца на възраст 6 или повече години, чиято астма не се контролира с настоящите им лекарства за астма (напр. кортикостероиди).

Dupixent се използва и с други лекарства за поддържащо лечение на ХРСНП при възрастни, чието заболяване не се контролира с лекарствата, които те приемат в момента за ХРСНП. Dupixent също може да намали нуждата от операция и необходимостта от употреба на системни кортикостероиди.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни с умерено до тежко прурито нодуларис (ПН), известно още като хронично нодуларно прурито (ХНП). Dupixent може да се използва с лекарства за ПН, които прилагате върху кожата, или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 1 година, с телесно тегло поне 15 kg с еозинофилен езофагит (ЕоЕ).

Dupixent се използва с други лекарства за поддържащо лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни с неконтролирана ХОББ.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерена до тежка хронична спонтанна уртикария (ХСУ), която не се контролира с антихистамини, и които не са получили блокери на имуноглобулин Е (IgE) за тяхната ХСУ.

Как действа Dupixent

Употребата на Dupixent за атопичен дерматит (атопична екзема) може да подобри състоянието на Вашата кожа и да намали сърбежа. Също така е доказано, че Dupixent подобрява симптомите на болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит. В допълнение, Dupixent спомага за подобряване на нарушението на съня и цялостното качество на живот.

Dupixent помага за предотвратяване на тежки пристъпи на астма (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Dupixent може също да помогне за намаляване на дозата на друга група лекарства, от които се нуждаете, за да контролирате Вашата астма, наречени перорални кортикостероиди, като същевременно предотвратява тежките пристъпи на астма и подобрява дишането.

Dupixent помага за предотвратяване на умерени или тежки пристъпи на ХОББ (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Също така, Dupixent може да помогне за общото подобрене на симптомите на ХОББ.

Използването на Dupixent за ХСУ може да подобри състоянието на Вашата кожа като намали сърбежа и уртиките (обрива).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent

Не използвайте Dupixent

- ако сте алергични към дупилумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Ако смятате, че може да сте алергични или не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Dupixent **не е животоспасяващо лекарство** и не трябва да се използва за лечение на внезапен пристъп на астма или ХОББ.

Всеки път, когато получите нова опаковка Dupixent, важно е да отбележите името на лекарството, датата на приложение и номера на партидата (който е на опаковката след „Партида:“) и да съхранявате тази информация на сигурно място.

Алергични реакции

- Рядко Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително алергични (реакции на свръхчувствителност) и анафилактична реакция и ангиоедем. Тези реакции могат да настъпят от минути до седем дни след приложението на Dupixent. Докато приемате Dupixent, трябва да внимавате за признаци на тези състояния (т.е. проблеми с дишането, подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика, припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане), повишена температура, общо неразположение, подути лимфни възли, копривна треска, сърбеж, болки в ставите, кожен обрив). Тези симптоми са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

- Спрете употребата на Dupixent и уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите признаци на алергична реакция.

Състояния, свързани с еозинофилия

- Рядко пациентите, приемащи лекарство за астма, могат да развият възпаление на кръвоносните съдове на белите дробове поради повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).
- Не е известно дали това е причинено от Dupixent. Това обикновено, но не винаги се случва при хора, приемащи и стероидно лекарство, което се спира, или дозата му се намалява.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите комбинация от симптоми, като например грипоподобно заболяване, мравучкане или изтръпване на ръцете или краката, влошаване на белодробните симптоми и/или обрив.

Паразитни (чревни паразити) инфекции

- Dupixent може да отслаби устойчивостта Ви към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, трябва да се лекувате, преди да започнете лечението с Dupixent.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате диария, газове, разстроен стомах, мазни изпражнения и дехидратация, което може да е признак на паразитна инфекция.
- Ако живеете в регион, където тези инфекции са често срещани, или ако сте пътували до такъв регион, говорете с Вашия лекар.

Астма

Ако имате астма и приемате лекарства за астма, не променяйте или не спирайте лекарството за астма, без да говорите с Вашия лекар. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете Dupixent, ако Вашата астма остане неконтролирана, или се влоши по време на лечението с това лекарство.

Проблеми с очите

Говорете с Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се проблеми с очите, включително болка в окото или промени в зрението.

Деца и юноши

- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с atopичен дерматит на възраст под 6 месеца все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с астма на възраст под 6 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХРСНП на възраст под 18 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ПН на възраст под 18 години не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ЕоЕ на възраст под 1 година или с телесно тегло < 15 kg, все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХОББ на възраст под 18 години не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХСУ на възраст под 12 години все още не са известни.

Други лекарства и Dupixent

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте имали или Ви предстои ваксинация.

Други лекарства за астма

Не спирайте или намалявайте лекарствата си за астма, освен ако не е указано от Вашия лекар.

- Тези лекарства (особено тези, наречени *кортикостероиди*) трябва да се спират постепенно.
- Това трябва да стане под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от Вашия отговор към Dupixent.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Dupixent по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го използвате.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да кърмите или да използвате Dupixent. Не трябва да правите и двете неща.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Dupixent да повлияе върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

Dupixent съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 300 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Dupixent съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 300 mg (2 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Dupixent

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Dupixent ще получите

Вашият лекар ще реши каква доза Dupixent Ви е необходима и за колко време.

Препоръчителна доза при възрастни с атопичен дерматит

При пациенти с атопичен дерматит, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg)
- Последвана от 300 mg, приложена през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при юноши с атопичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при юноши (на възраст от 12 до 17 години) с атопичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
под 60 kg	400 mg (две инжекции по 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции по 300 mg)	300 mg

Препоръчителна доза при деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при деца (на възраст 6 до 11 години) с атопичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
---------------------------	--------------	-----------------

15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици* , започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции по 300 mg)	300 mg през седмица

* Дозата може да бъде увеличена на 200 mg през седмица по преценка на лекаря.

Препоръчителна доза при деца от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent за деца на възраст от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици

Препоръчителна доза при възрастни и юноши с астма (на възраст на и над 12 години)

При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък atopичен дерматит или възрастни със съпътстващ тежък хроничен риносинусит с носна полипоза, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg всяка)
- Последвана от 300 mg, приложена през седмица, приложени като подкожна инжекция.

За всички останали пациенти с тежка астма, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg всяка)
- Последвана от 200 mg, приложена през седмица, приложени като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза за деца с астма

Препоръчителната доза Dupixent за деца (от 6 до 11 години) с астма се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица или 300 mg на всеки 4 седмици
60 kg или повече	200 mg през седмица

За пациенти на възраст от 6 до 11 години с астма и съпътстващ тежък atopичен дерматит, Вашият лекар ще реши коя доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при възрастни с хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРСНП)

Препоръчителната начална доза при ХРСНП е 300 mg, последвана от 300 mg на всеки две седмици, приложена като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни с прурито нодуларис (ПН)

За пациенти с прурито нодуларис препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg)
- Последвана от 300 mg, прилагани през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни, юноши и деца с еозинофилен езофагит (ЕоЕ) (на възраст на и над 1 година)

Телесно тегло	Доза
≥15 до <30 kg	200 mg през седмица
≥30 до <40 kg	300 mg през седмица
≥40 kg	300 mg всяка седмица

Препоръчителна доза при възрастни с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Препоръчителната доза при ХОББ е 300 mg Dupixent, прилагана през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg), последвана от 300 mg, приложена през седмица.

Препоръчителна доза при юноши с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за юноши (на възраст от 12 до 17 години) с хронична спонтанна уртикария се основава на телесното тегло:

Телесно тегло	Начална доза	Последващи дози
30 до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

Инжектиране на Dupixent

Dupixent се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите дали трябва да си инжектирате сами Dupixent.

Преди да си инжектирате сами Dupixent трябва да сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Инжекцията с Dupixent може да се прилага и от лицето, което се грижи за Вас, след подходящо обучение от лекар или медицинска сестра.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа една доза Dupixent (300 mg). Не разклащайте спринцовката.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“, включени в края на листовката, преди да използвате Dupixent.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Dupixent

Ако сте използвали повече Dupixent отколкото трябва, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Dupixent

Ако сте забравили да инжектирате доза Dupixent, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Освен това:

Ако Вашата схема на прилагане е всяка седмица и сте пропуснали да поставите дозата:

- приложете инжекцията Dupixent възможно най-скоро и започнете нова схема на прилагане на всяка седмица от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **през седмица** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не е приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата планирана доза, за да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **на всеки 4 седмици** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не се приложи в рамките на 7 дни, започнете нова схема на прилагане на всеки 4 седмици от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако сте спрели употребата на Dupixent

Не спирайте употребата на Dupixent без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително редки алергични реакции (свръхчувствителност), включително анафилактична реакция, реакция на серумна болест, реакция подобна на серумна болест; признаците може да включват:

- проблеми с дишането
- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане)
- повишена температура
- общо неразположение
- подути лимфни възли
- копривна треска
- сърбеж
- болки в ставите
- кожен обрив

Ако развие алергична реакция, спрете употребата на Dupixent и незабавно говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране (напр. локализирано зачервяване, подуване, сърбеж, болка, синини)
- зачервяване на очите и сърбеж
- инфекция на очите
- херпес (на устните и кожата)
- увеличаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия)
- болки в ставите (артралгия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- сърбеж на клепачите, зачервяване и подуване
- възпаление на повърхността на очите, понякога със замъглено зрение (кератит)
- обрив или зачервяване на лицето
- сухота в очите

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сериозни алергични реакции (свръхчувствителност)
- язви върху външния прозрачен слой на окото, понякога със замъглено зрение (улцерозен кератит)

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст 6 до 11 години с астма

Чести: острици (ентеробиоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dupixent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Датата на изваждане от хладилника трябва да се запише на предвиденото място върху вторичната картонена опаковка. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

Не използвайте това лекарство, ако разтворът в спринцовката е мътен, с променен цвят или съдържа частици. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dupixent

- Активно вещество: дупилумаб.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml инжекционен разтвор (инжекция).
- Други съставки: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Dupixent и какво съдържа опаковката

Dupixent е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който се предлага в стъклена предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата.

Dupixent се предлага като 300 mg предварително напълнена спринцовка в груповата опаковка, съдържаща 1 или 2 предварително напълнени спринцовки или в опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Франция

Производител:
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
ФРАНЦИЯ

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Withrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

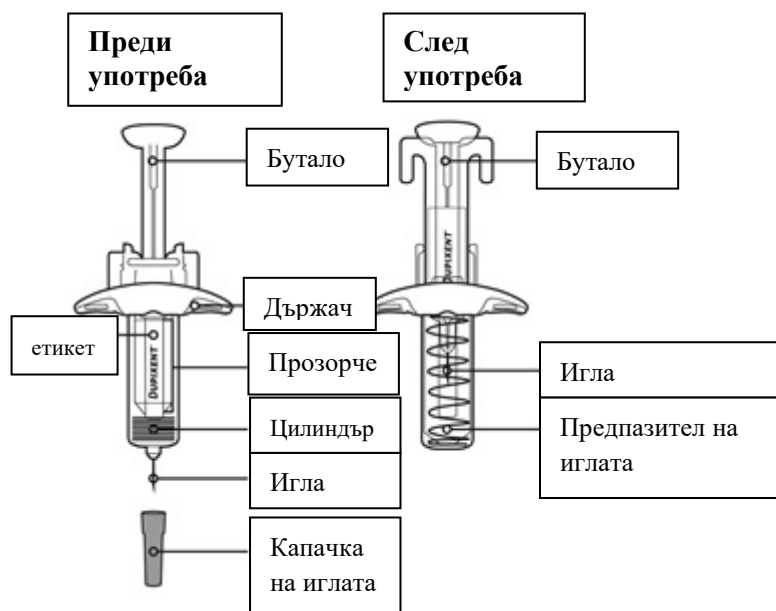
Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Durixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Durixent предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Тя съдържа 300 mg Durixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на и над 12-годишна възраст се препоръчва Durixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца на възраст под 12 години, Durixent трябва да се прилага от полагащо грижи лице.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате спринцовката.
- Обсъдете с Вашия медицински специалист колко често ще трябва да инжектирате лекарството.
- Помолете Вашия медицински специалист да Ви покаже правилния начин за използване на спринцовката, преди да поставите инжекция за първи път.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност или е повредена.
- **Не** използвайте спринцовката, ако капачката на иглата липсва или не е здраво закрепена.
- **Не** пипайте буталото, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** отстранявайте въздушните мехурчета от спринцовката.
- За да се предотврати случайно нараняване с иглата, всяка предварително напълнена спринцовка има предпазител, който автоматично се задейства, за да покрие иглата, след като сте направили Вашата инжекция.
- **Никога** не изтегляйте буталото.
- **Не** използвайте повторно спринцовката.

Как да съхранявате Dupixent

- Съхранявайте спринцовката(ите) на място недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните спринцовки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник на температура 2°C - 8°C.
- **Не** съхранявайте Dupixent на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно, отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.
- Никога **не** разклащайте спринцовката.
- **Не** загревайте спринцовката.
- **Не** замразявайте спринцовката.
- **Не** поставяйте спринцовката на пряка слънчева светлина.

Стъпка 1: Извадете

Извадете спринцовката от картонената кутия, като държите средата на цилиндъра на спринцовката.



Не издърпвайте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.



Не използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност, или е повредена.



Стъпка 2: Подгответе

Уверете се, че имате следното:

- предварително напълнената спринцовка с Dupixent
- 1 тампон напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- контейнер за остри предмети* (вижте Стъпка 12).

**Консумативи, които не са включени в картонената кутия*

Проверете етикета:

- Проверете срока на годност.
- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.



Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.



Стъпка 3: Проверете

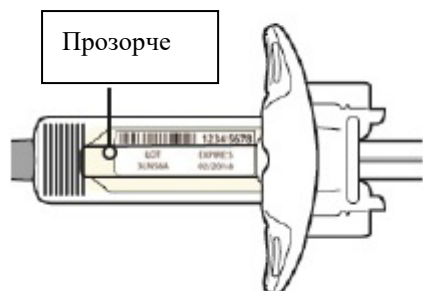
Погледнете лекарството в спринцовката през прозорчето:

Проверете дали течността е бистра и безцветна до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.



Не използвайте спринцовката, ако течността е с променен цвят или е мътна, или съдържа люспи или частици.



Стъпка 4: Изчакайте 45 минути

Поставете спринцовката на равна повърхност в продължение на поне 45 минути и я оставете да достигне стайна температура по естествен път.



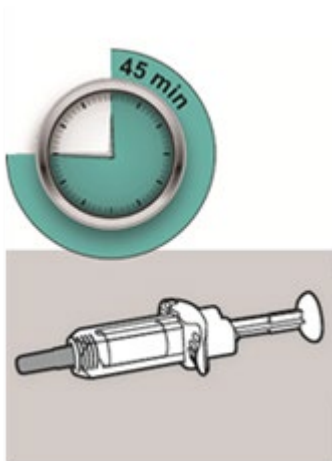
Не затопляйте спринцовката в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.



Не поставяйте спринцовката на пряка слънчева светлина.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.



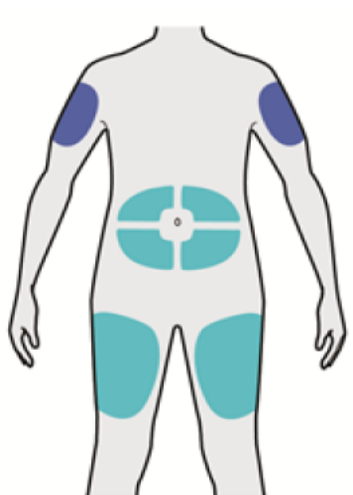
Стъпка 5: Изберете

Изберете мястото на инжектиране

- Вие може да инжектирате в бедрото или корема, с изключение на областта от 5 cm около пъпа.
- Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.



Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.



Ако инжекцията се поставя от Вас или от лицето, което се грижи за Вас
Ако инжекцията се поставя само от лицето, което се грижи за Вас

Стъпка 6: Почистете

Измийте ръцете си.

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

Оставете кожата да изсъхне преди да инжектирате.



Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.



Стъпка 7: Издърпайте

Дръжте спринцовката в средата на цилиндъра на спринцовката, като иглата сочи далеч от Вас и издърпайте капачката на иглата.

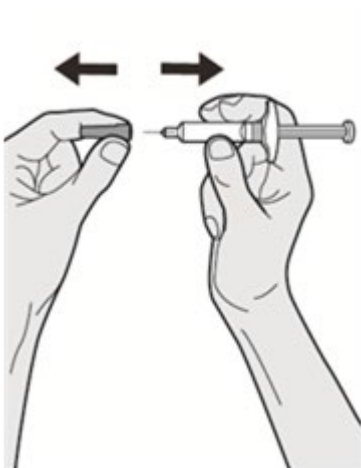


Не поставяйте обратно капачката върху иглата.



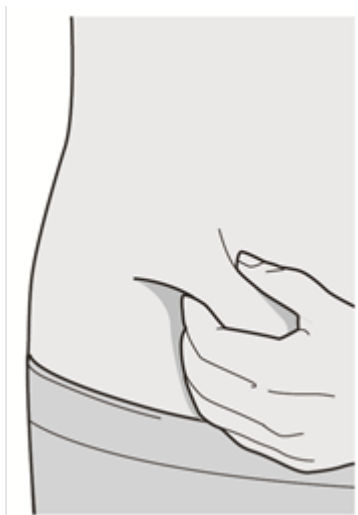
Не докосвайте иглата.

Инжектирайте лекарството веднага след като махнете капачката на иглата.



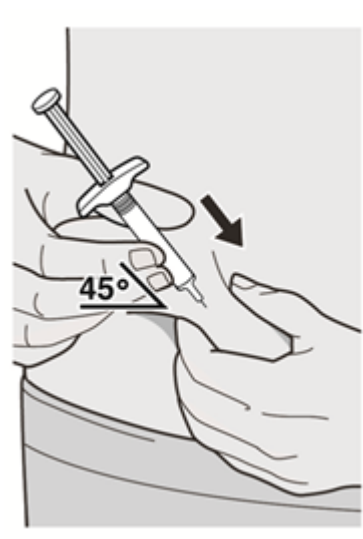
Стъпка 8: Захванете

Захванете кожна гънка на мястото на инжектиране, както е показано на снимката.



Стъпка 9: Въведете

Въведете изцяло иглата в кожната гънка под ъгъл около 45°.



Стъпка 10: Натиснете

Отпуснете кожната гънка.

Натискайте буталото надолу бавно и непрекъснато до края, докато спринцовката се изпразни.

Забележка: Ще почувствате леко съпротивление. Това е нормално.



Стъпка 11: Освободете и извадете

Вдигнете палеца си, за да освободите буталото, докато иглата се покрие от предпазителя и след това извадете спринцовката от мястото на инжектиране.

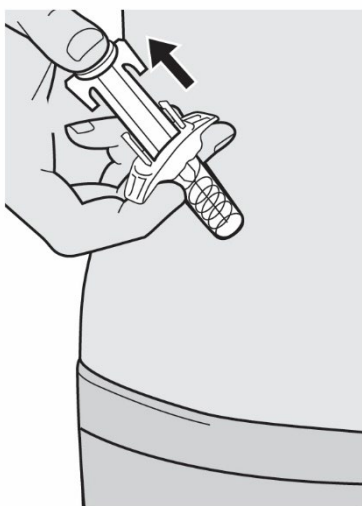
Ако видите кръв, притиснете леко памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране.



Не поставяйте обратно капачката на иглата.



Не разтривайте кожата след инжектирането.



Стъпка 12: Изхвърлете

Изхвърлете спринцовката и капачката на иглата в контейнер за остри предмети.



Не поставяйте обратно капачката на иглата.

Винаги съхранявайте контейнера на място недостъпно за деца.



Листовка: информация за потребителя

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка дупилумаб (dupilumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent
3. Как да използвате Dupixent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dupixent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва

Какво представлява Dupixent

Dupixent съдържа активното вещество дупилумаб.

Дупилумаб е моноклонално антитяло (вид специфичен белтък), който блокира действието на белтъци, наречени интерлевкени (IL)-4 и IL-13. И двата белтъка играят основна роля в развитието на признаците и симптомите на atopичен дерматит, астма, хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРСНП), прурито нодуларис (ПН), еозинофилен езофагит (ЕоЕ), хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и хронична спонтанна уртикария (ХСУ).

За какво се използва Dupixent

Dupixent се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерено тежък до тежък atopичен дерматит, познат също като atopична екзема. Dupixent се използва също за лечение на деца на възраст от 6 месеца до 11 години с тежък atopичен дерматит (вижте точка „Деца и юноши“). Dupixent може да се използва с други лекарства за екзема, които нанасяте върху кожата или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва също с други лекарства за астма за поддържащо лечение на тежка астма при възрастни, юноши и деца на възраст 6 или повече години, чиято астма не се контролира с настоящите им лекарства за астма (напр. кортикостероиди).

Dupixent се използва и с други лекарства за поддържащо лечение на ХРСНП при възрастни, чието заболяване не се контролира с лекарствата, които те приемат в момента за ХРСНП. Dupixent също може да намали нуждата от операция и необходимостта от употреба на системни кортикостероиди.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни с умерено до тежко прурито нодуларис (ПН), известно още като хронично нодуларно прурито (ХНП). Dupixent може да се използва с лекарства за ПН, които прилагате върху кожата, или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 1 година, с телесно тегло поне 15 kg с еозинофилен езофагит (ЕоЕ).

Dupixent се използва с други лекарства за поддържащо лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни с неконтролирана ХОББ.

Dupixent се използва и за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерена до тежка хронична спонтанна уртикария (ХСУ), която не се контролира с антихистамини, и които не са получили блокери на имуноглобулин Е (IgE) за тяхната ХСУ.

Как действа Dupixent

Употребата на Dupixent за атопичен дерматит (атопична екзема) може да подобри състоянието на Вашата кожа и да намали сърбежа. Също така е доказано, че Dupixent подобрява симптомите на болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит. В допълнение, Dupixent спомага за подобряване на нарушението на съня и цялостното качество на живот.

Dupixent помага за предотвратяване на тежки пристъпи на астма (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Dupixent може също да помогне за намаляване на дозата на друга група лекарства, от които се нуждаете, за да контролирате Вашата астма, наречени перорални кортикостероиди, като същевременно предотвратява тежките пристъпи на астма и подобрява дишането.

Dupixent помага за предотвратяване на умерени или тежки пристъпи на ХОББ (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Също така, Dupixent може да помогне за общото подобрене на симптомите на ХОББ.

Използването на Dupixent за ХСУ може да подобри състоянието на Вашата кожа като намали сърбежа и уртиките (обрива).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent

Не използвайте Dupixent

- ако сте алергични към дупилумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако смятате, че може да сте алергични или не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Dupixent.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Dupixent **не е животоспасяващо лекарство** и не трябва да се използва за лечение на внезапен пристъп на астма или ХОББ.

Всеки път, когато получите нова опаковка Dupixent, важно е да отбележите името на лекарството, датата на приложение и номера на партидата (който е на опаковката след „Партида:“) и да съхранявате тази информация на сигурно място.

Алергични реакции

- Рядко Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително алергични (реакции на свръхчувствителност) и анафилактична реакция и ангиоедем. Тези реакции могат да настъпят от минути до седем дни след приложението на Dupixent. Докато приемате Dupixent, трябва да внимавате за признаци на тези състояния (т.е. проблеми с дишането, подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика, припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане), повишена температура, общо неразположение, подути лимфни възли, копривна треска, сърбеж, болки в ставите, кожен обрив). Тези симптоми са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

- Спрете употребата на Dupixent и уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите признаци на алергична реакция.

Състояния, свързани с еозинофилия

- Рядко пациентите, приемащи лекарство за астма, могат да развият възпаление на кръвоносните съдове на белите дробове поради повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).
- Не е известно дали това е причинено от Dupixent. Това обикновено, но не винаги се случва при хора, приемащи и стероидно лекарство, което се спира, или дозата му се намалява.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите комбинация от симптоми, като например грипоподобно заболяване, мравучкане или изтръпване на ръцете или краката, влошаване на белодробните симптоми и/или обрив.

Паразитни (чревни паразити) инфекции

- Dupixent може да отслаби устойчивостта Ви към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, трябва да се лекувате, преди да започнете лечението с Dupixent.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате диария, газове, разстроен стомах, мазни изпражнения и дехидратация, което може да е признак на паразитна инфекция.
- Ако живеете в регион, където тези инфекции са често срещани, или ако сте пътували до такъв регион, говорете с Вашия лекар.

Астма

Ако имате астма и приемате лекарства за астма, не променяйте или не спирайте лекарството за астма, без да говорите с Вашия лекар. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете Dupixent, ако Вашата астма остане неконтролирана, или се влоши по време на лечението с това лекарство.

Проблеми с очите

Говорете с Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се проблеми с очите, включително болка в окото или промени в зрението.

Деца и юноши

- Предварително напълнената писалка Dupixent не е предназначена за употреба при **деца на възраст под 2 години**.
- При деца на възраст 6 месеца до по-малки от 2 години, свържете се с Вашия лекар, който ще Ви предпише подходящата предварително напълнена спринцовка Dupixent.
- При деца на възраст от 6 месеца до под 12 години, дупилумаб трябва да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях.
- При деца на възраст 12 години и по-големи се препоръчва дупилумаб да се прилага от или под наблюдението на възрастен.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с атопичен дерматит на възраст под 6 месеца все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с астма на възраст под 6 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХРСНП на възраст под 18 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ПН на възраст под 18 години не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ЕоЕ на възраст под 1 година или телесно тегло < 15 kg, все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХОББ на възраст под 18 години не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХСУ на възраст под 12 години все още не са известни.

Други лекарства и Dupixent

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

- ако наскоро сте имали, или Ви предстои ваксинация.

Други лекарства за астма

Не спирайте или намалявайте лекарствата си за астма, освен ако не е указано от Вашия лекар.

- Тези лекарства (особено тези, наречени кортикостероиди) трябва да се спират постепенно.
- Това трябва да стане под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от Вашия отговор към Dupixent.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Dupixent по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го използвате.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да кърмите или да използвате Dupixent. Не трябва да правите и двете неща.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Dupixent да повлияе върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

Dupixent съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 300 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Dupixent съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 300 mg (2 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Dupixent

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Dupixent ще получите

Вашият лекар ще реши каква доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при възрастни с атопичен дерматит

При пациенти с атопичен дерматит, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg)
- Последвана от 300 mg, приложена през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при юноши с атопичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при юноши (на възраст от 12 до 17 години) с атопичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
под 60 kg	400 mg (две инжекции по 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции по 300 mg)	300 mg

Препоръчителна доза при деца на възраст от 6 до 11 години с атопичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при деца (на възраст 6 до 11 години) с атопичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици* , започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

* Дозата може да бъде увеличена на 200 mg през седмица по преценка на лекаря.

Препоръчителна доза при деца от 6 месеца до 5 години с атопичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent за деца на възраст от 6 месеца до 5 години с атопичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици

Препоръчителна доза при възрастни и юноши с астма (на възраст на и над 12 години)

При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък атопичен дерматит или възрастни със съпътстващ тежък хроничен риносинусит с носна полипоза, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg)
- Последвана от 300 mg, приложена през седмица като подкожна инжекция.

За всички останали пациенти с тежка астма, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg)
- Последвана от 200 mg, приложена през седмица като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза за деца с астма

Препоръчителната доза Dupixent за деца (от 6 до 11 години) с астма се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица или 300 mg на всеки 4 седмици
60 kg или повече	200 mg през седмица

За пациенти на възраст от 6 до 11 години с астма и съпътстващ тежък атопичен дерматит, Вашият лекар ще реши коя доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при възрастни с хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРСНП)

Препоръчителната начална доза при ХРСНП е 300 mg, последвана от 300 mg на всеки две седмици, приложена като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни с прурито нодуларис (ПН)

За пациенти с прурито нодуларис, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg)
- Последвана от 300 mg, прилагани през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни, юноши и деца с еозинофилен езофагит (ЕоЕ)
(на възраст на и над 1 година)

Телесно тегло	Доза
≥15 до <30 kg	200 mg през седмица
≥30 до <40 kg	300 mg през седмица
≥40 kg	300 mg всяка седмица

Препоръчителна доза при възрастни с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
Препоръчителната доза при ХОББ е 300 mg Dupixent, прилагана през седмица чрез подкожна инжекция.

Препоръчителна доза при възрастни с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)
Препоръчителната доза Dupixent за възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg), последвана от 300 mg, приложена през седмица.

Препоръчителна доза при юноши с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)
Препоръчителната доза Dupixent за юноши (на възраст от 12 до 17 години) с хронична спонтанна уртикария се основава на телесното тегло:

Телесно тегло	Начална доза	Последващи дози
30 до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

Инжектиране на Dupixent

Dupixent се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите дали трябва да си инжектирате сами Dupixent.

Преди да си инжектирате сами Dupixent трябва да сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Инжекцията с Dupixent може да се прилага и от лицето, което се грижи за Вас, след подходящо обучение от лекар или медицинска сестра.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа една доза Dupixent (300 mg). Не разклащайте предварително напълнената писалка.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“, включени в края на листовката, преди да използвате Dupixent.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Dupixent

Ако сте използвали повече Dupixent отколкото трябва, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Dupixent

Ако сте забравили да инжектирате доза Dupixent, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Освен това:

Ако Вашата схема на прилагане е **всяка седмица** и сте пропуснали да поставите дозата:

- приложете инжекцията Dupixent възможно най-скоро и започнете нова схема на прилагане на всяка седмица от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **през седмица** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.

- ако пропуснатата доза не е приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата планирана доза, за да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **на всеки 4 седмици** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не се приложи в рамките на 7 дни, започнете нова схема на прилагане на всеки 4 седмици от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако сте спрели употребата на Dupixent

Не спирайте употребата на Dupixent без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително редки алергични реакции (свръхчувствителност), включително анафилактична реакция, реакция на серумна болест, реакция подобна на серумна болест; признаците може да включват:

- проблеми с дишането
- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане)
- повишена температура
- общо неразположение
- подути лимфни възли
- копривна треска
- сърбеж
- болки в ставите
- кожен обрив

Ако развиете алергична реакция, спрете употребата на Dupixent и незабавно говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране (напр. локализирано зачервяване, подуване, сърбеж, болка, синини)
- зачервяване на очите и сърбеж
- инфекция на очите
- херпес (на устните и кожата)
- увеличаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- болки в ставите (артралгия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- сърбеж на клепачите, зачервяване и подуване
- възпаление на повърхността на очите, понякога със замъглено зрение (кератит)
- обрив или зачервяване на лицето
- сухота в очите

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сериозни алергични реакции (свръхчувствителност)
- язви върху външния прозрачен слой на окото, понякога със замъглено зрение (улцерозен кератит)

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст 6 до 11 години с астма

Чести: острици (ентеробиоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dupixent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, предварително напълнената писалка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Датата на изваждане от хладилника трябва да се запише на предвиденото място върху вторичната картонена опаковка. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

Не използвайте това лекарство, ако забележите че е мътно, с променен цвят или съдържа частици. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dupixent

- Активно вещество: дупилумаб.
- Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 mg дупилумаб в 2 ml инжекционен разтвор (инжекция).
- Други съставки: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Dupixent и какво съдържа опаковката

Dupixent е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който се предлага в предварително напълнена писалка.

Предварително напълнената писалка може да има кръгла капачка и овално прозорче за наблюдение, оградено със стрелка, или може да има квадратна капачка с ръбове и овално прозорче без стрелка.

Въпреки че има малки разлики във външния вид на двете предварително напълнени писалки и двете функционират еднакво.

Durixent се предлага като предварително напълнени писалки от 300 mg в опаковка, съдържаща 1, 2, или 6 предварително напълнени писалки или в опаковка, съдържаща 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
ФРАНЦИЯ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ГЕРМАНИЯ

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

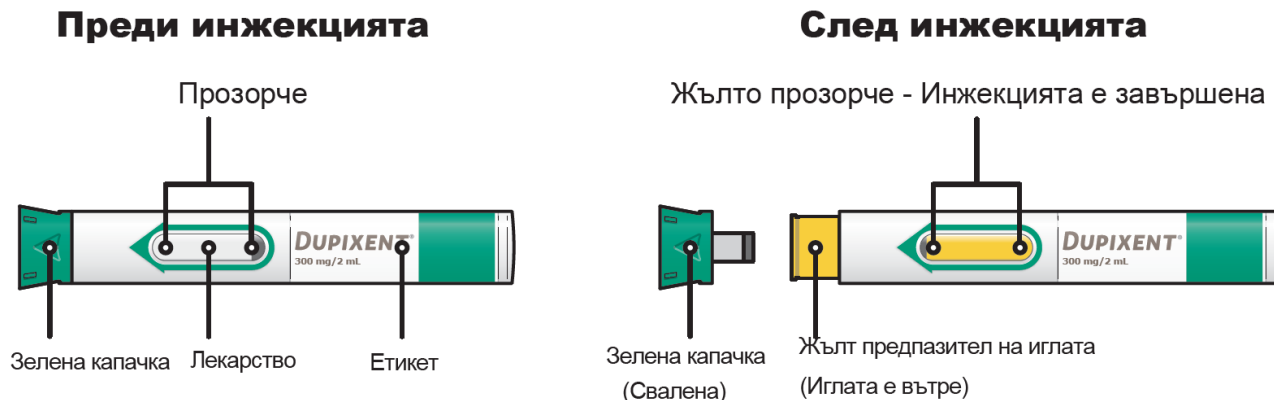
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Dupixent предварително напълнена писалка са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Тя съдържа 300 mg Dupixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на 12-годишна възраст и по-големи се препоръчва Dupixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца под 12 години, Dupixent трябва да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях. Предварително напълнената писалка Dupixent е предназначена за употреба само при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате предварително напълнената писалка.
- Попитайте Вашия медицински специалист колко често ще трябва да инжектирате лекарството.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е повредена.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако зелената капачка липсва или не е здраво закрепена.
- **Не** натискайте и не пипайте с пръсти жълтия предпазител на иглата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** сваляйте зелената капачка, докато не стане време за поставяне на инжекцията.
- **Не** се опитвайте да поставяте зелената капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Как да съхранявате Dupixent

- Съхранявайте предварително напълнената(ите) писалка(и) на място, недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник при температура 2°C - 8°C.
- Съхранявайте предварително напълнените писалки в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от светлина.
- **Не** съхранявайте предварително напълнените писалки на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно,

отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.

- Никога **не** разклащайте предварително напълнената писалка.
- **Не** загрявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

A: Подготовка

A1. Съберете необходимите неща

Уверете се, че имате следното:

- Предварително напълнената писалка Dupixent
- 1 тампон, напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- Непробиваем контейнер* (вижте стъпка Г)

**Консумативи, които не са включени в опаковката*

A2. Проверете етикета

- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.

Погледнете етикета



A3. Проверка на срока на годност

- Проверете срока на годност.



Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.

Срок на годност



A4. Проверка на лекарството

Погледнете лекарството през прозорчето на предварително напълнената писалка.

Проверете дали течността е бистра и безцветна до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.

 Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с променен цвят или мътна, или съдържа люспи или видими частици.

 Не използвайте предварително напълнената писалка, ако прозорчето е жълто.



A5: Изчакайте 45 минути

Поставете предварително напълнената писалка на равна повърхност в продължение на поне 45 минути и я оставете да се затопли до стайна температура (под 25°C) по естествен път.

 Не затопляйте предварително напълнената писалка в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.

 Не поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

 Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.



Б. Изберете мястото на инжектиране

Б1. Препоръчителните места на инжектиране са:

- **Бедрото**
- **Корема**, с изключение на 5 cm около пъпа.
- **Горната част на ръката.** Ако лицето, което се грижи за Вас, Ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.

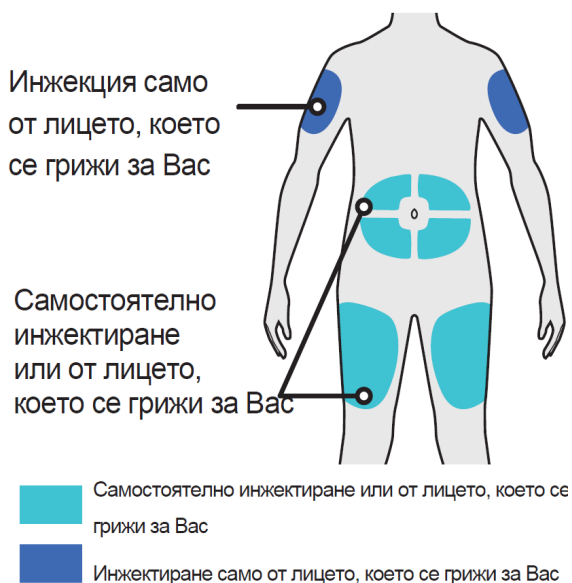
Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция Dupixent.



Не инжектирайте през дрехите.



Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.



Б2. Измийте ръцете си

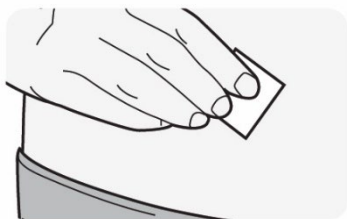


Б3. Подгответе мястото на инжектиране

- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете кожата да изсъхне преди да инжектирате.



Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.



В. Поставете инжекцията

В1. Махнете зелената капачка

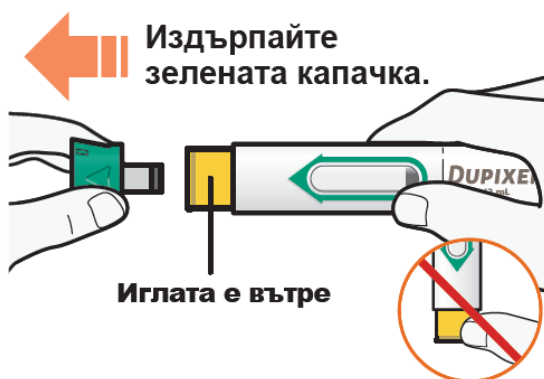
Издърпайте зелената капачка на право.

Не огъвайте зелената капачка.

Не махайте зелената капачка, докато не сте готови да инжектирате.

Не натискайте и **не** пипайте с пръсти жълтия предпазител на иглата. Иглата е вътре.

 **Не поставяйте зелената капачка обратно върху предварително напълнената писалка, след като сте я махнали.**



В2. Захванете кожата и поставете

- Захванете кожата преди и по време на инжекцията
- Захващане не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.
- Когато поставяте жълтия предпазител на иглата върху кожата, дръжте предварително напълнената писалка така, че да може да виждате прозорчето.
- Поставете жълтия предпазител на иглата върху кожата си под ъгъл приблизително 90 градуса.

 **Не натискайте и не докосвайте с пръсти жълтия предпазител на иглата. Иглата е вътре.**



В3. Притиснете надолу

Притиснете предварително напълнената писалка плътно към кожата така, че вече да не виждате жълтия предпазител на иглата, и задръжте.

- Ще чуете “щракване”, когато инжекцията започне.
- Прозорчето ще започне да става жълто.

Инжекцията може да отнеме до 20 секунди.



Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца над 12 години.

В4. Задръжте здраво

Задръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата си.

- Може да чуете второ щракване.
- Проверете дали цялото прозорче е станало жълто.
- После бавно пребройте до 5.
- След това отстранете писалката от кожата, Вашата инжекция е завършена.

Ако прозорчето не стане изцяло жълто, отстранете писалката и се обадете на Вашия лекар.

⚠ Не си поставяйте втора доза, без да сте говорили с Вашия лекар.

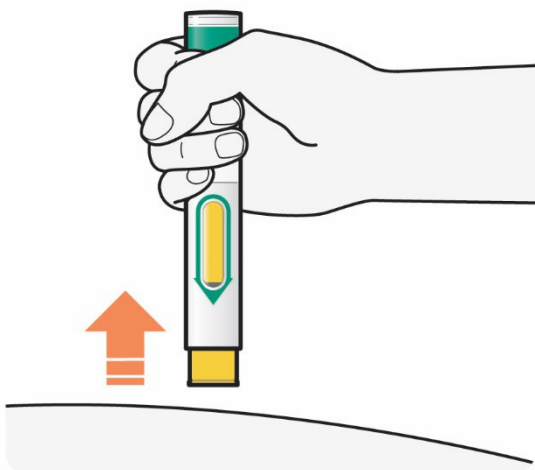


Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

B5. Отстранете

- След като приключите с инжекцията, отстранете предварително напълнената писалка от кожата и я изхвърлете незабавно, както е описано в точка Г.
- Ако видите кръв, притиснете леко памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране.

 **Не разтривайте кожата след инжектирането.**



Г. Изхвърлете

- Веднага след употреба, изхвърлете предварително напълнените писалки (иглата е вътре) и зелените капачки в непробиваем контейнер.

Не изхвърляйте предварително напълнените писалки (иглата е вътре) и зелените капачки в контейнера за домашни отпадъци.

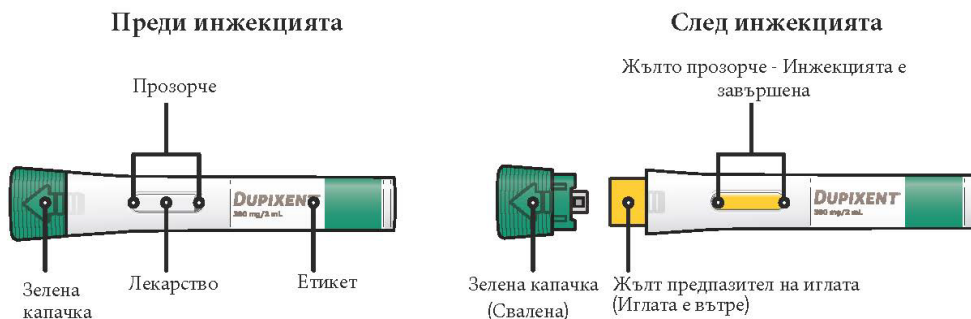
 **Не поставяйте обратно зелената капачка.**



Dupixent 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Dupixent предварително напълнена писалка са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Тя съдържа 300 mg Dupixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на 12-годишна възраст и по-големи се препоръчва Dupixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца под 12 години, Dupixent трябва да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях. Предварително напълнената писалка Dupixent е предназначена за употреба само при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате предварително напълнената писалка.
- Попитайте Вашия медицински специалист колко често ще трябва да инжектирате лекарството.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е повредена.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако зелената капачка липсва или не е здраво закрепена.
- **Не** натискайте и не пипайте с пръсти жълтия предпазител на иглата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** сваляйте зелената капачка, докато не стане време за поставяне на инжекцията.
- **Не** се опитвайте да поставяте зелената капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Как да съхранявате Dupixent

- Съхранявайте предварително напълнената(ите) писалка(и) на място, недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник при температура 2°C - 8°C.
- Съхранявайте предварително напълнените писалки в оригиналната опаковка, за да ги предпазите от светлина.
- **Не** съхранявайте предварително напълнените писалки на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно, отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.
- Никога **не** разклащайте предварително напълнената писалка.

- **Не** загрявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

A: Подготовка

A1. Съберете необходимите неща

Уверете се, че имате следното:

- Предварително напълнената писалка Dupixent
- 1 тампон, напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- Непробиваем контейнер* (вижте стъпка Г)

**Консумативи, които не са включени в опаковката*

A2. Проверете етикета

- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.

Погледнете етикета



A3. Проверка на срока на годност

- Проверете срока на годност.

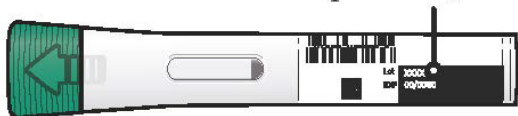


Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.

Срок на годност



A4. Проверка на лекарството

Погледнете лекарството през прозорчето на предварително напълнената писалка.

Проверете дали течността е бистра и безцветна до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.



Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с променен цвят или мътна, или съдържа люспи или видими частици.

 **Не използвайте предварително напълнената писалка, ако прозорчето е жълто.**



A5: Изчакайте 45 минути

Поставете предварително напълнената писалка на равна повърхност в продължение на поне 45 минути и я оставете да се затопли до стайна температура (под 25°C) по естествен път.

 **Не затопляйте предварително напълнената писалка в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.**

 **Не поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.**

 **Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.**



Б. Изберете мястото на инжектиране

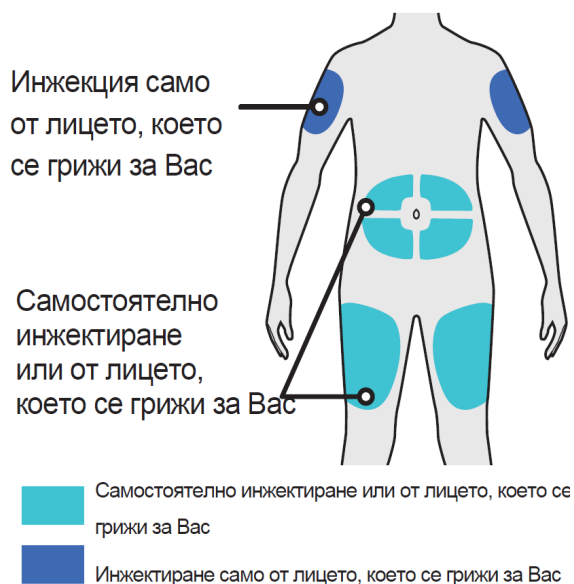
Б1. Препоръчителните места на инжектиране са:

- **Бедрото**
- **Корема**, с изключение на 5 cm около пъпа.
- **Горната част на ръката.** Ако лицето, което се грижи за Вас, Ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.

Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция Dupixent.

 **Не инжектирайте през дрехите.**

 **Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.**



Б2. Измийте ръцете си



Б3. Подгответе мястото на инжектиране

- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете кожата да изсъхне преди да инжектирате.

 **Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.**



В. Поставете инжекцията

В1. Махнете зелената капачка

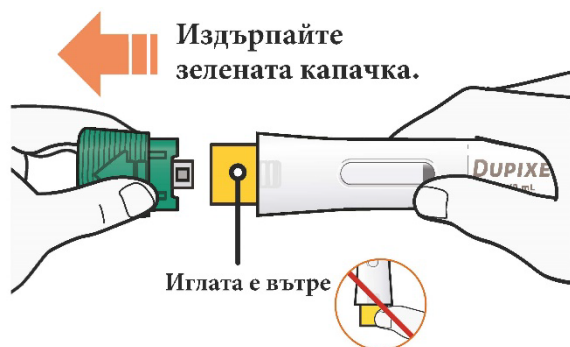
Издърпайте зелената капачка на право.

Не огъвайте зелената капачка.

Не махайте зелената капачка, докато не сте готови да инжектирате.

Не натискайте и **не** пипайте с пръсти жълтия предпазител на иглата. Иглата е вътре.

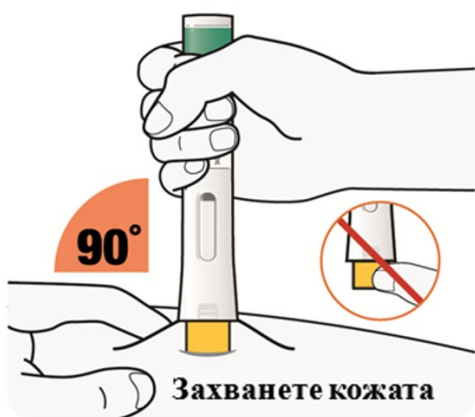
⚠ Не поставяйте зелената капачка обратно върху предварително напълнената писалка, след като сте я махнали.



В2. Захванете кожата и поставете

- Захванете кожата преди и по време на инжекцията
- Захващане не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.
- Когато поставяте жълтия предпазител на иглата върху кожата, дръжте предварително напълнената писалка така, че да може да виждате прозорчето.
- Поставете жълтия предпазител на иглата върху кожата си под ъгъл приблизително 90 градуса.

⚠ Не натискайте и не докосвайте с пръсти жълтия предпазител на иглата. Иглата е вътре.



В3. Притиснете надолу

Притиснете предварително напълнената писалка плътно към кожата така, че вече да не виждате жълтия предпазител на иглата, и задръжте.

- Ще чуете “щракване”, когато инжекцията започне.
- Прозорчето ще започне да става жълто.

Инжекцията може да отнеме до 15 секунди.



Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

В4. Задръжте здраво

Задръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата си.

- Може да чуете второ щракване.
- Проверете дали цялото прозорче е станало жълто.
- После бавно пребройте до 5.
- След това отстранете писалката от кожата, Вашата инжекция е завършена.

Ако прозорчето не стане изцяло жълто, отстранете писалката и се обадете на Вашия лекар.



Не си поставяйте втора доза, без да сте говорили с Вашия лекар.

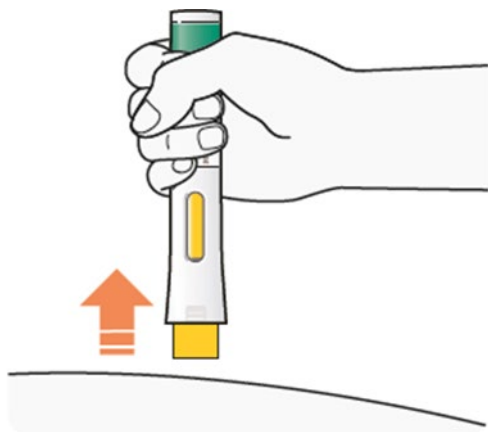


Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

В5. Отстранете

- След като приключите с инжекцията, отстранете предварително напълнената писалка от кожата и я изхвърлете незабавно, както е описано в точка Г.
- Ако видите кръв, притиснете леко памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране.

 **Не разтривайте кожата след инжектирането.**



Г. Изхвърлете

- Веднага след употреба, изхвърлете предварително напълнените писалки (иглата е вътре) и зелените капачки в непробиваем контейнер.

Не изхвърляйте предварително напълнените писалки (иглата е вътре) и зелените капачки в контейнера за домашни отпадъци.

 **Не поставяйте обратно зелената капачка.**



Листовка: информация за потребителя

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка дупилумаб (dupilumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent
3. Как да използвате Dupixent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dupixent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва

Какво представлява Dupixent

Dupixent съдържа активното вещество дупилумаб.

Дупилумаб е моноклонално антитяло (вид специфичен белтък), който блокира действието на белтъци, наречени интерлевкини (IL)-4 и IL-13. И двата белтъка играят основна роля в развитието на признаците и симптомите на атопичен дерматит, астма, еозинофилен езофагит (ЕоЕ) и хронична спонтанна уртикария (ХСУ).

За какво се използва Dupixent

Dupixent се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, познат също като атопична екзема. Dupixent се използва също за лечение на деца на възраст от 6 месеца до 11 години с тежък атопичен дерматит. Dupixent може да се използва с други лекарства за екзема, които нанасяте върху кожата или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва също с други лекарства за астма за поддържащо лечение на тежка астма при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години, чиято астма не се контролира с настоящите им лекарства за астма (напр. кортикостероиди).

Dupixent се използва и за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 1 година, с телесно тегло поне 15 kg с еозинофилен езофагит (ЕоЕ).

Dupixent се използва и за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерена до тежка хронична спонтанна уртикария (ХСУ), която не се контролира с антихистамини, и които не са получили блокери на имуноглобулин Е (IgE) за тяхната ХСУ.

Как действа Dupixent

Употребата на Dupixent за атопичен дерматит (атопична екзема) може да подобри състоянието на Вашата кожа и да намали сърбежа. Също така е доказано, че Dupixent подобрява симптомите на болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит. В допълнение, Dupixent спомага за подобряване на нарушението на съня и цялостното качество на живот.

Dupixent помага за предотвратяване на тежки пристъпи на астма (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Dupixent може също да помогне за намаляване на дозата на друга група лекарства, от които се нуждаете, за да контролирате Вашата астма, наречени перорални кортикостероиди, като същевременно предотвратява тежките пристъпи на астма и подобрява дишането.

Използването на Dupixent за ХСУ може да подобри състоянието на Вашата кожа като намали сърбежа и уртиките (обрива).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent

Не използвайте Dupixent

- ако сте алергични към дупилумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако смятате, че може да сте алергични или не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Dupixent **не е животоспасяващо лекарство** и не трябва да се използва за лечение на внезапен астматичен пристъп.

Всеки път, когато получите нова опаковка Dupixent, важно е да отбележите името на лекарството, датата на приложение и номера на партидата (който е на опаковката след „Партида:“) и да съхранявате тази информация на сигурно място.

Алергични реакции

- Рядко Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително алергични (реакции на свръхчувствителност) и анафилактична реакция и ангиоедем. Тези реакции могат да настъпят от минути до седем дни след приложението на Dupixent. Докато приемате Dupixent, трябва да внимавате за признаци на тези състояния (т.е. проблеми с дишането, подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика, припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане), повишена температура, общо неразположение, подути лимфни възли, копривна треска, сърбеж, болки в ставите, кожен обрив). Тези симптоми са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.
- Спрете употребата на Dupixent и незабавно уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите признаци на алергична реакция.

Състояния, свързани с еозинофилия

- Рядко пациентите, приемащи лекарство за астма, могат да развият възпаление на кръвоносните съдове на белите дробове поради повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).
- Не е известно дали това е причинено от Dupixent. Това обикновено, но не винаги се случва при хора, приемащи и стероидно лекарство, което се спира, или дозата му се намалява.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите комбинация от симптоми, като например грипоподобно заболяване, мравучкане или изтръпване на ръцете или краката, влошаване на белодробните симптоми и/или обрив.

Паразитни (чревни паразити) инфекции

- Dupixent може да отслаби устойчивостта Ви към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, трябва да се лекувате, преди да започнете лечението с Dupixent.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате диария, газове, разстроен стомах, мазни изпражнения и дехидратация, което може да е признак на паразитна инфекция.
- Ако живеете в регион, където тези инфекции са често срещани, или ако сте пътували до такъв регион, говорете с Вашия лекар.

Астма

Ако имате астма и приемате лекарства за астма, не променяйте или не спирайте лекарството за астма, без да говорите с Вашия лекар. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете Dupixent, ако Вашата астма остане неконтролирана, или се влоши по време на лечението с това лекарство.

Проблеми с очите

Говорете с Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се проблеми с очите, включително болка в окото или промени в зрението.

Деца и юноши

- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с atopичен дерматит на възраст под 6 месеца все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с астма на възраст под 6 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ЕоЕ на възраст под 1 година или с телесно тегло < 15 kg все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХСУ на възраст под 12 години все още не са известни.

Други лекарства и Dupixent

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте имали или Ви предстои ваксинация.

Други лекарства за астма

Не спирайте или намалявайте лекарствата си за астма, освен ако не е указано от Вашия лекар.

- Тези лекарства (особено тези, наречени *кортикостероиди*) трябва да се спират постепенно
- Това трябва да стане под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от Вашия отговор към Dupixent.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Dupixent по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го използвате.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да кърмите или да използвате Dupixent. Не трябва да правите и двете неща.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Dupixent да повлияе върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

Dupixent съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 200 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Dupixent съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 2,28 mg полисорбат 80 във всяка доза от 200 mg (1,14 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Dupixent

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Dupixent ще получите

Вашият лекар ще реши каква доза Dupixent Ви е необходима и за колко време.

Препоръчителна доза при юноши с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при юноши (на възраст от 12 до 17 години) с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
под 60 kg	400 mg (две инжекции по 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции по 300 mg)	300 mg

Препоръчителна доза при деца на възраст от 6 до 11 години с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при деца (на възраст 6 до 11 години) с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици*, започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

* Дозата може да бъде увеличена на 200 mg през седмица по преценка на лекаря.

Препоръчителна доза при деца от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent за деца на възраст от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици

Препоръчителна доза при възрастни и юноши с астма на и над 12 години

При повечето пациенти с тежка астма, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg всяка)
- Последвана от 200 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.

При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък атопичен дерматит или възрастни със съпътстващ тежък хроничен риносинусит с носна полипоза, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg всяка)
- Последвана от 300 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза за деца с астма

Препоръчителната доза Dupixent за деца (от 6 до 11 години) с астма се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица или 300 mg на всеки 4 седмици
60 kg или повече	200 mg през седмица

За пациенти на възраст от 6 до 11 години с астма и съпътстващ тежък атопичен дерматит, Вашият лекар ще реши коя доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при възрастни, юноши и деца с еозинофилен езофагит (ЕоЕ) (на възраст на и над 1 година)

Телесно тегло	Доза
≥15 до <30 kg	200 mg през седмица
≥30 до <40 kg	300 mg през седмица
≥40 kg	300 mg всяка седмица

Препоръчителна доза при възрастни с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg), последвана от 300 mg, приложена през седмица.

Препоръчителна доза при юноши с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за юноши (на възраст от 12 до 17 години) с хронична спонтанна уртикария се основава на телесното тегло:

Телесно тегло	Начална доза	Последващи дози
30 до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

Инжектиране на Dupixent

Dupixent се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите дали трябва да си инжектирате сами Dupixent.

Преди да си инжектирате сами Dupixent трябва да сте били добре обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Инжекцията с Dupixent може да се прилага и от лицето, което се грижи за Вас, след подходящо обучение от лекар или медицинска сестра.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа една доза Dupixent (200 mg). Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“, включени в края на листовката, преди да използвате Dupixent.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Dupixent

Ако сте използвали повече Dupixent отколкото трябва, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Dupixent

Ако сте забравили да инжектирате доза Dupixent, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Освен това:

Ако Вашата схема на прилагане е всяка седмица и сте пропуснали да поставите дозата:

- приложете инжекцията Dupixent възможно най-скоро и започнете нова схема на прилагане на всяка седмица от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **през седмица** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не е приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата планирана доза, за да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **на всеки 4 седмици** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не се приложи в рамките на 7 дни, започнете нова схема на прилагане на всеки 4 седмици от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако сте спрели употребата на Dupixent

Не спирайте употребата на Dupixent без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително редки алергични реакции (свръхчувствителност), включително анафилактична реакция, реакция на серумна болест, реакция подобна на серумна болест; признаците може да включват:

- проблеми с дишането
- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане)
- повишена температура
- общо неразположение
- подути лимфни възли
- копривна треска
- сърбеж
- болки в ставите
- кожен обрив

Ако развие алергична реакция, спрете употребата на Dupixent и незабавно говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране (напр. локализирано зачервяване, подуване, сърбеж, болка, синини)
- зачервяване на очите и сърбеж
- инфекция на очите
- херпес (на устните и кожата)
- увеличаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- болки в ставите (артралгия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- сърбеж на клепачите, зачервяване и подуване
- възпаление на повърхността на очите, понякога със замъглено зрение (кератит)
- обрив или зачервяване на лицето
- сухота в очите

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сериозни алергични реакции (свръхчувствителност)
- язви върху външния прозрачен слой на окото, понякога със замъглено зрение (улцерозен кератит)

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст 6 до 11 години с астма

Чести: острици (ентеробиоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dupixent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, предварително напълнената спринцовка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Датата на изваждане от хладилника трябва да се запише на предвиденото място върху вторичната картонена опаковка. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа частици. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dupixent

- Активно вещество: дупилумаб.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml инжекционен разтвор (инжекция).
- Други съставки: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инъекции.

Как изглежда Dupixent и какво съдържа опаковката

Dupixent е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който се предлага в стъклена предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата.

Dupixent се предлага като 200 mg предварително напълнена спринцовка в групова опаковка, съдържаща 1 или 2 предварително напълнени спринцовки, или в опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
ФРАНЦИЯ

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

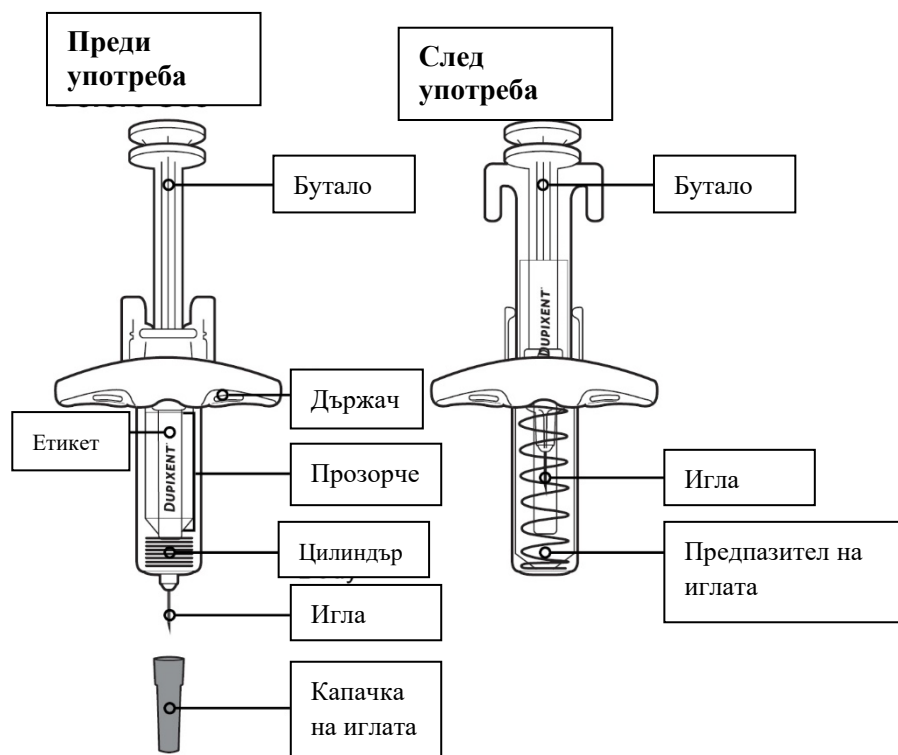
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Durixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Durixent предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Тя съдържа 200 mg Durixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, освен ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на и над 12-годишна възраст се препоръчва Durixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца на възраст под 12 години, Durixent трябва да се прилага от полагащо грижи лице.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате спринцовката.
- Обсъдете с Вашия медицински специалист колко често ще трябва да инжектирате лекарството.
- Помолете Вашия медицински специалист да Ви покаже правилния начин за използване на спринцовката, преди да поставите инжекция за първи път.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност или е повредена.
- **Не** използвайте спринцовката, ако капачката на иглата липсва или не е здраво закрепена.
- **Не** пипайте буталото, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** отстранявайте въздушните мехурчета от спринцовката.

- За да се предотврати случайно нараняване с иглата, всяка предварително напълнена спринцовка има предпазител, който автоматично се задейства, за да покрие иглата, след като сте направили Вашата инжекция.
- **Никога** не изтегляйте буталото.
- **Не** използвайте повторно спринцовката.

Как да съхранявате Dupixent

- Съхранявайте спринцовката(ите) на място недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните спринцовки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник на температура 2°C - 8°C.
- **Не** съхранявайте Dupixent на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно, отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.
- Никога **не** разклащайте спринцовката.
- **Не** загревайте спринцовката.
- **Не** замразявайте спринцовката.
- **Не** поставяйте спринцовката на пряка слънчева светлина.

Стъпка 1: Извадете

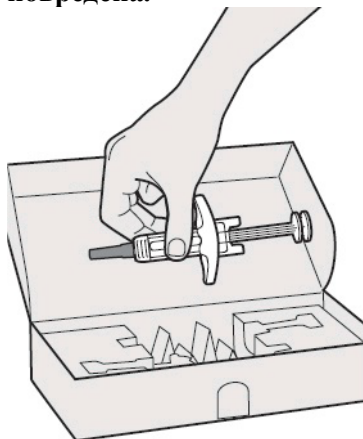
Извадете спринцовката от картонената кутия, като държите средата на цилиндъра на спринцовката.



Не издърпвайте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.



Не използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност, или е повредена.



Стъпка 2: Подгответе

Уверете се, че имате следното:

- предварително напълнената спринцовка с Dupixent
- 1 тампон, напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- Контейнер за остри предмети* (вижте Стъпка 12)

**Консумативи, които не са включени в картонената кутия*

Проверете етикета:

- Проверете срока на годност.
- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.



Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.



Стъпка 3: Проверете

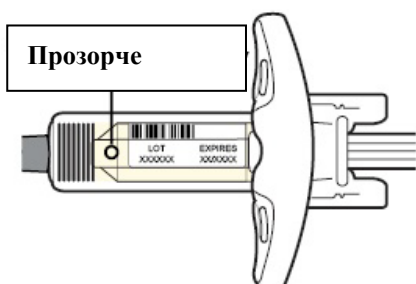
Погледнете лекарството в спринцовката през прозорчето:

Проверете дали течността е бистра и безцветна до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.



Не използвайте спринцовката, ако течността е с променен цвят или е мътна, или съдържа люспи или частици.



Стъпка 4: Изчакайте 30 минути

Поставете спринцовката на равна повърхност в продължение на поне 30 минути и я оставете да достигне стайна температура по естествен път.



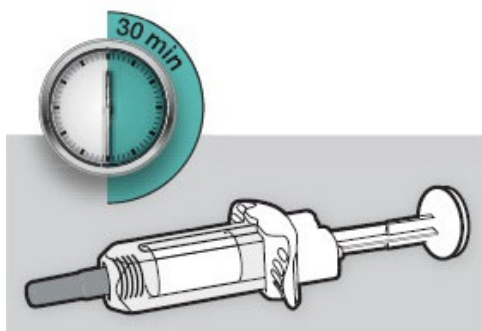
Не затопляйте спринцовката в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.



Не поставяйте спринцовката на пряка слънчева светлина.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.



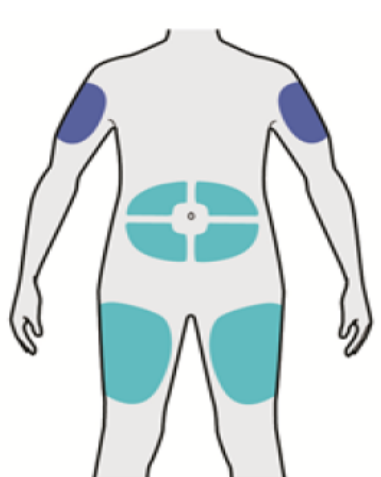
Стъпка 5: Изберете

Изберете мястото на инжектиране

- Вие може да инжектирате в бедрото или корема, с изключение на областта от 5 cm около пъпа.
- Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.



Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.



Ако инжекцията се поставя от Вас или от лицето, което се грижи за Вас

Ако инжекцията се поставя само от лицето, което се грижи за Вас

Стъпка 6: Почистете

Измийте ръцете си.

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

Оставете кожата да изсъхне, преди да инжектирате.



Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.



Стъпка 7: Издърпайте

Дръжте спринцовката в средата на цилиндъра на спринцовката, като иглата сочи далеч от Вас и издърпайте капачката на иглата.

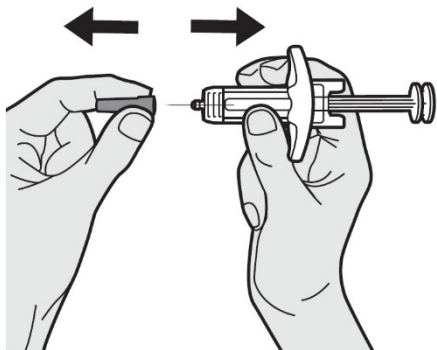


Не поставяйте обратно капачката върху иглата.



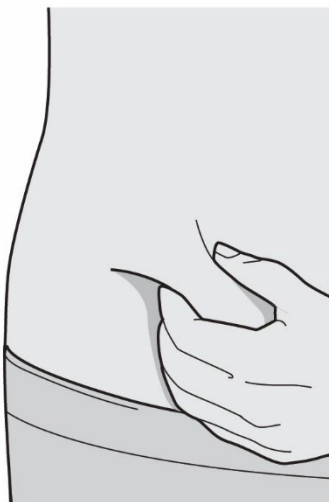
Не докосвайте иглата.

Инжектирайте лекарството веднага след като махнете капачката на иглата.



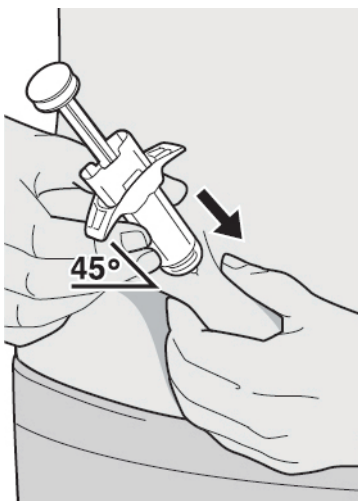
Стъпка 8: Захванете

Захванете кожна гънка на мястото на инжектиране, както е показано на снимката.



Стъпка 9: Въведете

Въведете изцяло иглата в кожната гънка под ъгъл около 45° .



Стъпка 10: Натиснете

Отпуснете кожната гънка.

Натискайте буталото надолу бавно и непрекъснато до края, докато спринцовката се изпразни.

Забележка: Ще почувствате леко съпротивление. Това е нормално.



Стъпка 11: Освободете и извадете

Вдигнете палеца си, за да освободите буталото, докато иглата се покрие от предпазителя и след това извадете спринцовката от мястото на инжектиране.

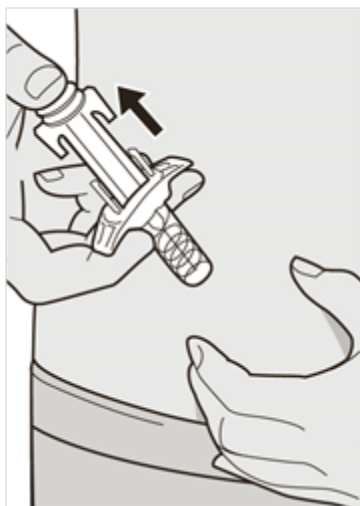
Ако видите кръв, притиснете леко памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране.



Не поставяйте обратно капачката на иглата.



Не разтривайте кожата след инжектирането.



Стъпка 12: Изхвърлете

Изхвърлете спринцовката и капачката на иглата в контейнер за остри предмети.



Не поставяйте обратно капачката на иглата.

Винаги съхранявайте контейнера на място недостъпно за деца.



Листовка: информация за потребителя

Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка дупилумаб (dupilumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent
3. Как да използвате Dupixent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dupixent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dupixent и за какво се използва

Какво представлява Dupixent

Dupixent съдържа активното вещество дупилумаб.

Дупилумаб е моноклонално антитяло (вид специфичен белтък), който блокира действието на белтъци, наречени интерлевкини (IL)-4 и IL-13. И двата белтъка играят основна роля в развитието на признаците и симптомите на atopичен дерматит, астма, еозинофилен езофагит (ЕоЕ) и хронична спонтанна уртикария (ХСУ).

За какво се използва Dupixent

Dupixent се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерено тежък до тежък atopичен дерматит, познат също като atopична екзема. Dupixent се използва също за лечение на деца на възраст от 6 месеца до 11 години с тежък atopичен дерматит (вижте точка „Деца и юноши“). Dupixent може да се използва с други лекарства за екзема, които нанасяте върху кожата или може да се използва самостоятелно.

Dupixent се използва също с други лекарства за астма за поддържащо лечение на тежка астма при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години, чиято астма не се контролира с настоящите им лекарства за астма (напр. кортикостероиди).

Dupixent се използва и за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 1 година, с телесно тегло поне 15 kg с еозинофилен езофагит (ЕоЕ).

Dupixent се използва и за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерена до тежка хронична спонтанна уртикария (ХСУ), която не се контролира с антихистамини, и които не са получили блокери на имуноглобулин Е (IgE) за тяхната ХСУ.

Как работи Dupixent

Употребата на Dupixent за атопичен дерматит (атопична екзема) може да подобри състоянието на Вашата кожа и да намали сърбежа. Също така е доказано, че Dupixent подобрява симптомите на болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит. В допълнение, Dupixent спомага за подобряване на нарушението на съня и цялостното качество на живот.

Dupixent помага за предотвратяване на тежки пристъпи на астма (екзацербации) и може да подобри дишането Ви. Dupixent може също да помогне за намаляване на дозата на друга група лекарства, от които се нуждаете, за да контролирате Вашата астма, наречени перорални кортикостероиди, като същевременно предотвратява тежките пристъпи на астма и подобрява дишането.

Използването на Dupixent за ХСУ може да подобри състоянието на Вашата кожа като намали сърбежа и уртиките (обрива).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dupixent

Не използвайте Dupixent

- ако сте алергични към дупилумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Ако смятате, че може да сте алергични или не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dupixent.

Dupixent **не е животоспасяващо лекарство** и не трябва да се използва за лечение на внезапен астматичен пристъп.

Всеки път, когато получите нова опаковка Dupixent, важно е да отбележите името на лекарството, датата на приложение и номера на партидата (който е на опаковката след „Партида:“) и да съхранявате тази информация на сигурно място.

Алергични реакции

- Рядко Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително алергични (реакции на свръхчувствителност) и анафилактична реакция и ангиоедем. Тези реакции могат да настъпят от минути до седем дни след приложението на Dupixent. Докато приемате Dupixent, трябва да внимавате за признаци на тези състояния (т.е. проблеми с дишането, подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика, припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане), повишена температура, общо неразположение, подути лимфни възли, копривна треска, сърбеж, болки в ставите, кожен обрив). Тези симптоми са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.
- Спрете употребата на Dupixent и незабавно уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите признаци на алергична реакция.

Състояния, свързани с еозинофилия

- Рядко пациентите, приемащи лекарство за астма, могат да развият възпаление на кръвоносните съдове на белите дробове поради повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия).
- Не е известно дали това е причинено от Dupixent. Това обикновено, но не винаги се случва при хора, приемащи и стероидно лекарство, което се спира, или дозата му се намалява.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите комбинация от симптоми, като например грипоподобно заболяване, мравучкане или изтръпване на ръцете или краката, влошаване на белодробните симптоми и/или обрив.

Паразитни (чревни паразити) инфекции

- Dupixent може да отслаби устойчивостта Ви към инфекции, причинени от паразити. Ако вече имате паразитна инфекция, трябва да се лекувате, преди да започнете лечението с Dupixent.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате диария, газове, разстроен стомах, мазни изпражнения и дехидратация, което може да е признак на паразитна инфекция.
- Ако живеете в регион, където тези инфекции са често срещани, или ако сте пътували до такъв регион, говорете с Вашия лекар.

Астма

Ако имате астма и приемате лекарства за астма, не променяйте или не спирайте лекарството за астма, без да говорите с Вашия лекар. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете Dupixent, ако Вашата астма остане неконтролирана, или се влоши по време на лечението с това лекарство.

Проблеми с очите

Говорете с Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се проблеми с очите, включително болка в окото или промени в зрението.

Деца и юноши

- Предварително напълнената писалка Dupixent не е предназначена за употреба при **деца на възраст под 2 години**.
- При деца на възраст 6 месеца до по-малки от 2 години, свържете се с Вашия лекар, който ще Ви предпише подходящата предварително напълнена спринцовка Dupixent.
- При деца на възраст от 6 месеца до под 12 години, дупилумаб трябва да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях.
- При деца на възраст 12 години и по-големи се препоръчва дупилумаб да се прилага от или под наблюдението на възрастен.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с атопичен дерматит на възраст под 6 месеца все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с астма на възраст под 6 години все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с еозинофилен езофагит (ЕоЕ) на възраст под 1 година или с телесно тегло < 15 kg все още не са известни.
- Безопасността и ползата от Dupixent при деца с ХСУ на възраст под 12 години все още не са известни.

Други лекарства и Dupixent

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте имали или Ви предстои ваксинация.

Други лекарства за астма

Не спирайте или намалявайте лекарствата си за астма, освен ако не е указано от Вашия лекар.

- Тези лекарства (особено тези, наречени *кортикостероиди*) трябва да се спират постепенно
- Това трябва да стане под прякото наблюдение на Вашия лекар и в зависимост от Вашия отговор към Dupixent.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Dupixent по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го използвате.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да кърмите или да използвате Dupixent. Не трябва да правите и двете неща.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Dupixent да повлияе върху способността Ви за шофиране или работа с машини.

Dupixent съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 200 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Dupixent съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 2,28 mg полисорбат 80 във всяка доза от 200 mg (1,14 ml). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

3. Как да използвате Dupixent

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Dupixent ще получите

Вашият лекар ще реши каква доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при юноши с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при юноши (на възраст от 12 до 17 години) с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози (през седмица)
под 60 kg	400 mg (две инжекции по 200 mg)	200 mg
60 kg или повече	600 mg (две инжекции по 300 mg)	300 mg

Препоръчителна доза при деца на възраст от 6 до 11 години с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent при деца (на възраст 6 до 11 години) с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
15 kg до под 60 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg) на ден 1, последвана от 300 mg на ден 15	300 mg на всеки 4 седмици*, започвайки 4 седмици след дозата на ден 15
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

* Дозата може да бъде увеличена на 200 mg през седмица по преценка на лекаря.

Препоръчителна доза при деца от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит

Препоръчителната доза Dupixent за деца на възраст от 6 месеца до 5 години с atopичен дерматит се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална доза	Последващи дози
5 kg до под 15 kg	200 mg (една инжекция от 200 mg)	200 mg на всеки 4 седмици
15 kg до под 30 kg	300 mg (една инжекция от 300 mg)	300 mg на всеки 4 седмици

Препоръчителна доза при възрастни и юноши с астма (на възраст на и над 12 години)

При повечето пациенти с тежка астма, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 400 mg (две инжекции по 200 mg всяка)
- Последвана от 200 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.

При пациенти с тежка астма, които са на перорални кортикостероиди, или при пациенти с тежка астма и съпътстващ умерен до тежък атопичен дерматит, препоръчителната доза Dupixent е:

- Начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg всяка)
- Последвана от 300 mg през седмица, приложена като подкожна инжекция.

Препоръчителна доза за деца с астма

Препоръчителната доза Dupixent за деца (от 6 до 11 години) с астма се основава на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента	Начална и последващи дози
15 до под 30 kg	300 mg на всеки 4 седмици
30 kg до под 60 kg	200 mg през седмица или 300 mg на всеки 4 седмици
60 kg или повече	200 mg през седмица

За пациенти на възраст от 6 до 11 години с астма и съпътстващ тежък атопичен дерматит, Вашият лекар ще реши коя доза Dupixent е подходяща за Вас.

Препоръчителна доза при възрастни, юноши и деца с еозинофилен езофагит (ЕоЕ)
(на възраст на и над 1 година)

Телесно тегло	Доза
≥15 до <30 kg	200 mg през седмица
≥30 до <40 kg	300 mg през седмица
≥40 kg	300 mg всяка седмица

Препоръчителна доза при възрастни с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за възрастни пациенти е начална доза 600 mg (две инжекции по 300 mg), последвана от 300 mg, приложена през седмица.

Препоръчителна доза при юноши с хронична спонтанна уртикария (ХСУ)

Препоръчителната доза Dupixent за юноши (на възраст от 12 до 17 години) с хронична спонтанна уртикария се основава на телесното тегло:

Телесно тегло	Начална доза	Последващи дози
30 до под 60 kg	400 mg (две инжекции от 200 mg)	200 mg през седмица
60 kg или повече	600 mg (две инжекции от 300 mg)	300 mg през седмица

Инжектиране на Dupixent

Dupixent се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите дали трябва да си инжектирате сами Dupixent.

Преди да си инжектирате сами Dupixent трябва да сте били добре обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Инжекцията с Dupixent може да се прилага и от лицето, което се грижи за Вас, след подходящо обучение от лекар или медицинска сестра.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа една доза Dupixent (200 mg). Не разклащайте предварително напълнената писалка.

Прочетете внимателно "Указанията за употреба", включени в края на листовката, преди да използвате Dupixent.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Dupixent

Ако сте използвали повече Dupixent отколкото трябва, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Dupixent

Ако сте забравили да инжектирате доза Dupixent, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Освен това:

Ако Вашата схема на прилагане е всяка седмица и сте пропуснали да поставите дозата:

- приложете инжекцията Dupixent възможно най-скоро и започнете нова схема на прилагане на всяка седмица от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на прилагане е **през седмица** и сте пропуснали да поставите дозата Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не е приложена в рамките на 7 дни, изчакайте до следващата планирана доза, за да поставите инжекцията Dupixent.

Ако Вашата схема на дозиране е **на всеки 4 седмици** и сте пропуснали доза Dupixent:

- приложете инжекцията Dupixent в рамките на 7 дни след пропуснатата доза, след което продължете по първоначалната си схема.
- ако пропуснатата доза не се приложи в рамките на 7 дни, започнете нова схема на прилагане на всеки 4 седмици от момента, в който си спомните да поставите инжекцията Dupixent.

Ако сте спрели употребата на Dupixent

Не спирайте употребата на Dupixent без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Dupixent може да причини сериозни нежелани реакции, включително редки алергични реакции (свръхчувствителност), включително анафилактична реакция, реакция на серумна болест, реакция подобна на серумна болест; признаците може да включват:

- проблеми с дишането
- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- припадък, световъртеж, замаяност (ниско кръвно налягане)
- повишена температура
- общо неразположение
- подути лимфни възли
- копривна треска
- сърбеж
- болки в ставите
- кожен обрив

Ако развиете алергична реакция, спрете употребата на Dupixent и незабавно говорете с Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- реакции на мястото на инжектиране (напр. локализирано зачервяване, подуване, сърбеж, болка, синини)
- зачервяване на очите и сърбеж
- инфекция на очите
- херпес (на устните и кожата)
- увеличаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- болки в ставите (артралгия)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- подуване на лицето, устните, устата, гърлото или езика (ангиоедем)
- сърбеж на клепачите, зачервяване и подуване
- възпаление на повърхността на очите, понякога със замъглено зрение (кератит)
- обрив или зачервяване на лицето
- сухота в очите

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сериозни алергични реакции (свръхчувствителност)
- язви върху външния прозрачен слой на окото, понякога със замъглено зрение (улцерозен кератит)

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст 6 до 11 години с астма

Чести: острици (ентеробиоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dupixent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Ако е необходимо, предварително напълнената писалка може да се извади от хладилника и да се съхранява в опаковката до 14 дни при стайна температура до 25°C, като се пази от светлина. Датата на изваждане от хладилника трябва да се запише на предвиденото място върху вторичната картонена опаковка. Опаковката трябва да се изхвърли, ако се остави извън хладилника за повече от 14 дни или ако срокът на годност е изтекъл.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа частици. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dupixent

- Активно вещество: дупилумаб.
- Всяка предварително напълнена писалка съдържа 200 mg дупилумаб в 1,14 ml инжекционен разтвор (инжекция).
- Други съставки: L-аргининов монохидрохлорид, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина (E 260), захароза, вода за инжекции.

Как изглежда Dupixent и какво съдържа опаковката

Dupixent е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който се предлага в предварително напълнена писалка.

Предварително напълнената писалка може да има кръгла капачка и овално прозорче за наблюдение, оградено със стрелка, или може да има квадратна капачка с ръбове и овално прозорче без стрелка. Въпреки че има малки разлики във външния вид на двете предварително напълнени писалки и двете функционират еднакво.

Dupixent се предлага като 200 mg предварително напълнена писалка в опаковка, съдържаща 1, 2 или 6 предварително напълнени писалки или в опаковка, съдържаща 6 (2 опаковки по 3) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
ФРАНЦИЯ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ГЕРМАНИЯ

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Swixx Biopharma EOOD
Τηλ.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Durixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Durixent предварително напълнена писалка са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Тя съдържа 200 mg Durixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, освен ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на и над 12-годишна възраст се препоръчва Durixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца под 12 години, Durixent трябва да се прилага от лицето, полагащо грижи за тях. Предварително напълнената писалка Durixent е предназначена за употреба само при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате предварително напълнената писалка.
- Попитайте Вашия медицински специалист колко често трябва да инжектирате лекарството.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е повредена.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако жълтата капачка липсва, или не е здраво закрепена.
- **Не** натискайте и **не** докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** махайте жълтата капачка, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** се опитвайте да поставите жълтата капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Как да съхранявате Durixent

- Съхранявайте предварително напълнената(ите) писалка(и) на място недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник на температура 2°C - 8°C.
- Съхранявайте предварително напълнените писалки в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.
- **Не** съхранявайте предварително напълнените писалки на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно,

отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.

- Никога **не** разклащайте предварително напълнената писалка.
- **Не** загрявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

A: Подготовка

A1. Съберете необходимите неща

Уверете се, че имате следното:

- Предварително напълнената писалка Dupixent
- 1 тампон, напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- Непробиваем контейнер* (вижте стъпка Г)

**Консумативи, които не са включени в картонената кутия*

A2. Проверете етикета

- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.

Погледнете етикета



A3. Проверка на срока на годност

- Проверете срока на годност.



Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.



Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.

Срок на годност



A4. Проверка на лекарството

Погледнете лекарството през прозорчето на предварително напълнената писалка.

Проверете дали течността е бистра и безцветна, до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.

 Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с променен цвят или е мътна, или съдържа люспи или видими частици.

 Не използвайте предварително напълнената писалка, ако прозорчето е жълто.



A5: Изчакайте 30 минути

Поставете предварително напълнената писалка на равна повърхност в продължение на поне 30 минути и я оставете да достигне стайна температура (под 25°C) по естествен път.

 Не затопляйте предварително напълнената писалка в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.

 Не поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

 Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.



Б. Изберете мястото на инжектиране

Б1. Препоръчителните места на инжектиране са:

- Бедрото
- Корема, с изключение на областта от 5 cm около пъпа.

- **Горната част на ръката.** Ако лицето, което се грижи за Вас ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.

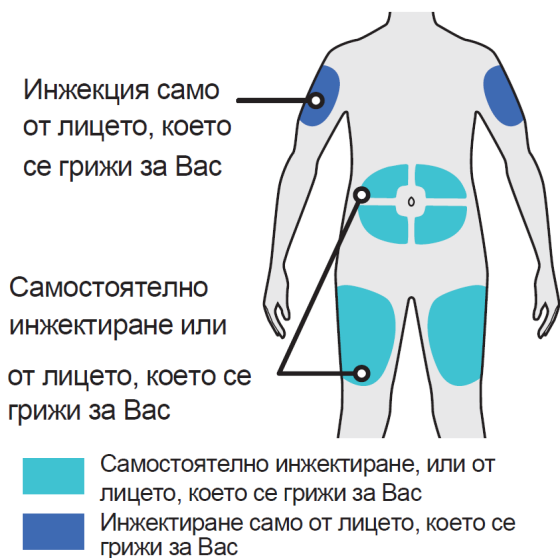
Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция с Dupixent.



Не инжектирайте през дрехите.



Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.



Б2. Измийте ръцете си



Б3. Пригответе мястото на инжектиране

- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете кожата да изсъхне, преди да инжектирате.



Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.



В. Поставете инжекцията

В1. Махнете жълтата капачка

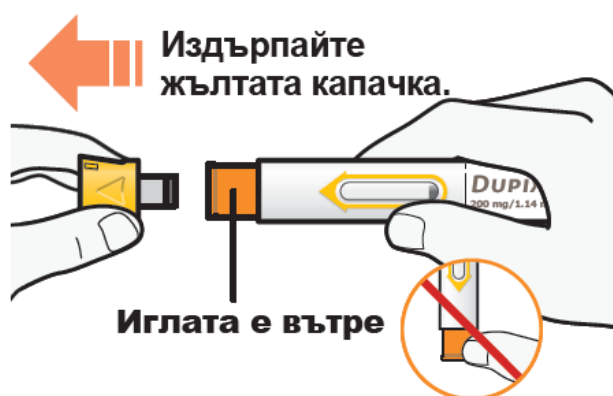
Издърпайте жълтата капачка на право.

Не огъвайте жълтата капачка.

Не махайте жълтата капачка, докато не сте готови да инжектирате.

Не натискайте и **не** докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата. Иглата е вътре.

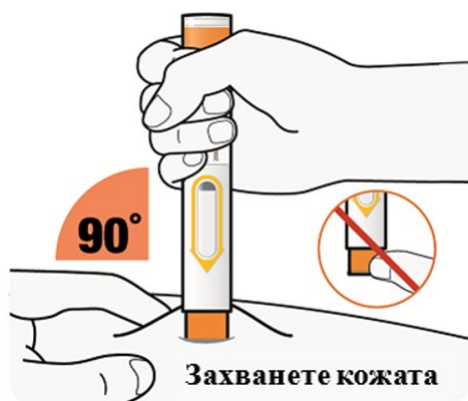
⚠ Не поставяйте жълтата капачка обратно върху предварително напълнената писалка, след като сте я махнали.



В2. Захванете кожата и поставете

- Захванете кожата преди и по време на инжекцията
- Захващане не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.
- Когато поставяте оранжевия предпазител на иглата върху кожата си, задръжте предварително напълнената писалка, за да можете да видите прозорчето.
- Поставете оранжевия предпазител на иглата върху кожата си под ъгъл около 90 градуса.

⚠ Не натискайте и не докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата. Иглата е вътре.



В3. Притиснете надолу

Притиснете предварително напълнената писалка плътно към кожата така, че да не виждате оранжевия предпазител на иглата, и задръжте.

- Ще чуете “щракване”, когато инжекцията започне.
- Прозорчето ще започне да става жълто.

Инжекцията може да отнеме до 20 секунди.



Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

В4. Задръжте здраво

Задръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата.

- Може да чуете второ щракване.
- Проверете дали цялото прозорче е станал жълто.
- После бавно пребройте до 5.
- След това отстранете писалката от кожата, вашата инжекция е завършена.

Ако прозорчето не стане изцяло жълто, извадете писалката и се обадете на Вашия лекар.

 **Не си поставяйте втора доза, без да сте говорили с Вашия лекар.**

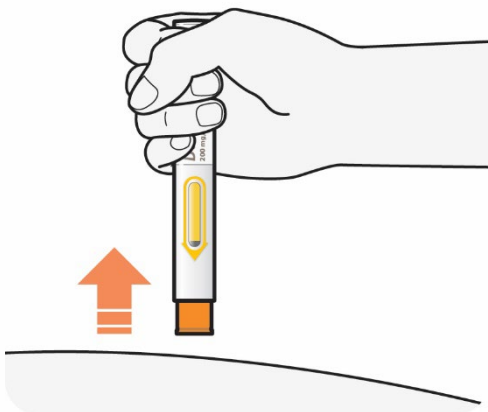


Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

B5. Отстранете

- След като сте завършили инжекцията, отстранете нагоре, за да извадите предварително напълнената писалка от кожата и я изхвърлете веднага, както е описано в точка Г.
- Ако видите кръв на мястото, притиснете леко памучен тампон или марля.

 **Не разтривайте кожата след инжектирането.**



Г. Изхвърлете

- Веднага след употреба, изхвърлете предварително напълнените писалки, (иглата е вътре), и жълтите капачки в непробиваем контейнер.

Не изхвърляйте (хвърляйте) предварително напълнените писалки (иглата е вътре), и жълтите капачки в контейнера за домашни отпадъци.

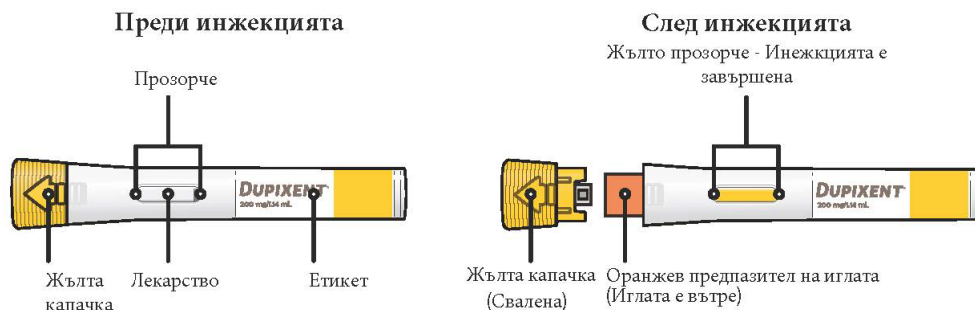
 **Не поставяйте обратно жълтата капачка.**



Dupixent 200 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Дупилумаб

Указания за употреба

Частите на Dupixent предварително напълнена писалка са показани на тази фигура.



Важна информация

Това устройство е предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Тя съдържа 200 mg Dupixent за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Не трябва да се опитвате да поставяте на себе си или на някой друг инжекция, освен ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист. При юноши на 12-годишна възраст и по-големи се препоръчва Dupixent да се прилага от или под наблюдението на възрастен. При деца под 12 години, Dupixent трябва да се прилага от лице, полагащо грижи за тях. Предварително напълнената писалка Dupixent е предназначена за употреба само при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи.

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате предварително напълнената писалка.
- Попитайте Вашия медицински специалист колко често трябва да инжектирате лекарството.
- Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е повредена.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако жълтата капачка липсва, или не е здраво закрепена.
- **Не** натискайте и **не** докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- **Не** махайте жълтата капачка, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** се опитвайте да поставите жълтата капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Как да съхранявате Dupixent

- Съхранявайте предварително напълнената(ите) писалка(и) на място недостъпно за деца.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка, поставени в хладилник на температура 2°C - 8°C.
- Съхранявайте предварително напълнените писалки в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.
- **Не** съхранявайте предварително напълнените писалки на стайна температура (<25°C) повече от 14 дни. Ако се налага да извадите картонената опаковка от хладилника за постоянно, отбележете датата на изваждане от хладилника в предвиденото място върху вторичната картонена опаковка и използвайте Dupixent в рамките на 14 дни.
- Никога **не** разклащайте предварително напълнената писалка.

- **Не** загрявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка.
- **Не** поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

A: Подготовка

A1. Съберете необходимите неща

Уверете се, че имате следното:

- Предварително напълнената писалка Dupixent
- 1 тампон, напоен със спирт*
- 1 памучен тампон или марля*
- Непробиваем контейнер* (вижте стъпка Г)

**Консумативи, които не са включени в картонената кутия*

A2. Проверете етикета

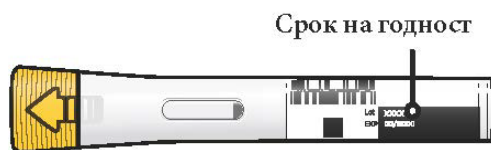
- Уверете се, че имате правилния продукт и доза.



A3. Проверка на срока на годност

- Проверете срока на годност.

- ⚠ **Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.**
- ⚠ **Не съхранявайте Dupixent на стайна температура повече от 14 дни.**



A4. Проверка на лекарството

Погледнете лекарството през прозорчето на предварително напълнената писалка.

Проверете дали течността е бистра и безцветна, до бледожълта.

Забележка: Може да видите въздушно мехурче; това е нормално.

- ⚠ **Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с променен цвят или е мътна, или съдържа люспи или видими частици.**

 **Не използвайте предварително напълнената писалка, ако прозорчето е жълто.**



A5: Изчакайте 30 минути

Поставете предварително напълнената писалка на равна повърхност в продължение на поне 30 минути и я оставете да достигне стайна температура (под 25°C) по естествен път.

 **Не затопляйте предварително напълнената писалка в микровълнова фурна, гореща вода или на пряка слънчева светлина.**

 **Не поставяйте предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.**

 **Не съхранявайте Dupixent на стайна температура за повече от 14 дни.**



Б. Изберете мястото на инжектиране

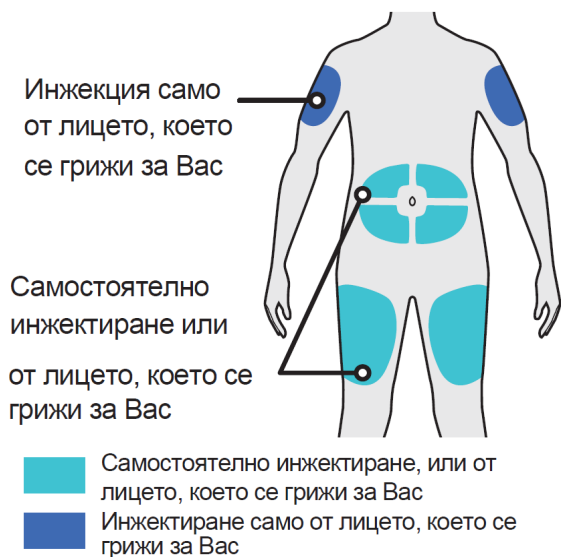
Б1. Препоръчителните места на инжектиране са:

- **Бедрото**
- **Корема**, с изключение на областта от 5 cm около пъпа.
- **Горната част на ръката**. Ако лицето, което се грижи за Вас ви поставя инжекцията, може да използва също и външната страна на горната част на ръката.

Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция с Dupixent.

 **Не инжектирайте през дрехите.**

⚠ Не инжектирайте в област от кожата, която е болезнена, наранена, или има синини или белези.



Б2. Измийте ръцете си



Б3. Пригответе мястото на инжектиране

- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете кожата да изсъхне, преди да инжектирате.

⚠ Не докосвайте мястото на инжектиране отново преди инжектирането.



В. Поставете инжекцията

В1. Махнете жълтата капачка

Издърпайте жълтата капачка направо.

Не огъвайте жълтата капачка.

Не махайте жълтата капачка, докато не сте готови да инжектирате.

Не натискайте и **не** докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата. Иглата е вътре.

⚠ Не поставяйте жълтата капачка обратно върху предварително напълнената писалка, след като сте я махнали.



B2. Захванете кожата и поставете

- Захванете кожата преди и по време на инжекцията
- Захващане не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.
- Когато поставяте оранжевия предпазител на иглата върху кожата си, задръжте предварително напълнената писалка, за да можете да видите прозорчето.
- Поставете оранжевия предпазител на иглата върху кожата си под ъгъл около 90 градуса.

⚠ Не натискайте и не докосвайте с пръсти оранжевия предпазител на иглата. Иглата е вътре.



B3. Притиснете надолу

Притиснете предварително напълнената писалка плътно към кожата така, че да не виждате оранжевия предпазител на иглата, и задръжте.

- Ще чуете “щракване”, когато инжекцията започне.

- Прозорчето ще започне да става жълто.

Инжекцията може да отнеме до 15 секунди.



Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

В4. Задръжте здраво

Задръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата.

- Може да чуете второ шракване.
- Проверете дали цялото прозорче е станало жълто.
- После бавно пребройте до 5.
- След това отстранете писалката от кожата, вашата инжекция е завършена.

Ако прозорчето не стане изцяло жълто, извадете писалката и се обадете на Вашия лекар.

⚠ Не си поставяйте втора доза, без да сте говорили с Вашия лекар.



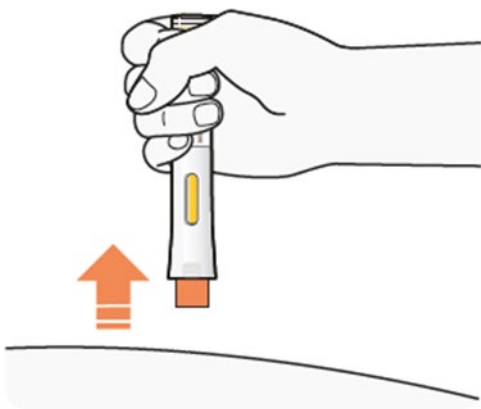
Захващане на кожата не е необходимо за възрастни и деца на 12 години и по-големи.

В5. Отстранете

- След като сте завършили инжекцията, отстранете нагоре, за да извадите предварително напълнената писалка от кожата и я изхвърлете веднага, както е описано в точка Г.

- Ако видите кръв на мястото, притиснете леко памучен тампон или марля.

 **Не разтривайте кожата след инжектирането.**



Г. Изхвърлете

- Веднага след употреба, изхвърлете предварително напълнените писалки, (иглата е вътре), и жълтите капачки в непробиваем контейнер.

Не изхвърляйте (хвърляйте) предварително напълнените писалки (иглата е вътре), и жълтите капачки в контейнера за домашни отпадъци.

 **Не поставяйте обратно жълтата капачка.**

