

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dupilumab 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte til engangsbrug indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen til engangsbrug indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

Dupilumab er et fuldt ud humant monoklonalt antistof, som produceres i ovarieceller hos kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 300 mg dosis (2 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul, steril opløsning uden synlige partikler med en pH på ca. 5,9.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Atopisk dermatitis

Voksne og unge

Dupixent er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne og unge fra 12 år og derover, som er kandidater til systemisk behandling.

Børn i alderen 6 måneder til 11 år

Dupixent er indiceret til behandling af svær atopisk dermatitis hos børn i alderen 6 måneder til 11 år, som er kandidater til systemisk behandling.

Astma

Voksne og unge

Dupixent er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge fra 12 år og derover med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), se pkt. 5.1, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Børn i alderen 6-11 år

Dupixent er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til børn i alderen 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), se pkt. 5.1, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med middel til høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP)

Dupixent er indiceret som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroid til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

Prurigo Nodularis (PN)

Dupixent er indiceret til behandling af moderat-til-svær prurigo nodularis (PN) hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Eosinofil øsofagitis (EoE)

Dupixent er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne, unge og børn fra 1 år og derover, som vejer mindst 15 kg og ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med, er intolerant overfor eller som ikke er kandidater til konventionel medicinsk behandling (se pkt. 5.1).

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Dupixent er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling hos voksne af ukontrolleret kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet, med en kombination af inhalationskortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA), eller med en kombination af en LABA og en LAMA hvis ICS er uegnet (se pkt. 5.1).

Kronisk spontan urticaria (CSU)

Dupixent er indiceret til behandling af moderat til svær kronisk spontan urticaria hos voksne, unge og børn (2 år og derover) med utilstrækkeligt respons på H1-antihistaminbehandling, og som er naive for anti-IgE behandling af CSU.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes af sundhedspersoner med erfaring i diagnose og behandling af de tilstande, som dupilumab er indiceret til (se pkt. 4.1).

Dosering

Atopisk dermatitis

Voksne

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge administreret som en subkutan injektion.

Unge (12-17 år)

Den anbefalede dosis af dupilumab til unge patienter i alderen 12-17 år er angivet i tabel 1.

Tabel 1: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til unge patienter i alderen 12-17 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Børn i alderen 6-11 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6-11 år er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg en gang hver 4. uge*, begyndende 4 uger efter dag 15-dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*dosis kan øges til 200 mg en gang hver anden uge hos patienter med en kropsvægt på 15 kg til under 60 kg baseret på en lægelig vurdering.

Børn i alderen 6 måneder til 5 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6 måneder til 5 år er angivet i tabel 3.

Tabel 3: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg en gang hver 4. uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg en gang hver 4. uge

Dupilumab kan anvendes med eller uden lokalbehandling med kortikosteroid. Lokalbehandling med calcineurin-hæmmere kan anvendes, men det skal forbeholdes problemområder, såsom ansigtet, halsen, intertriginøse og genitale områder.

Det skal overvejes at stoppe behandling hos patienter, som ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling af atopisk dermatitis. Visse patienter, som indledningsvist udviser delvist respons, kan efterfølgende opnå bedring ved at fortsætte behandlingen ud over 16 uger. Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen med dupilumab, kan patienten efterfølgende genoptage behandlingen på succesfuld vis.

Astma

Voksne og unge

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne og unge (12 år og derover) er:

- Patienter med svær astma, som får oral kortikosteroid eller patienter med svær astma og komorbid moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med komorbid, svær kronisk rhinosinuitis med nasal polypose gives en startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg), efterfulgt af 300 mg hver anden uge administreret som subkutan injektion.
- Alle andre patienter gives en startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg), efterfulgt af 200 mg hver anden uge administreret som subkutan injektion.

Børn i alderen 6-11 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6-11 år er angivet i tabel 4.

Tabel 4: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6-11 år med astma

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 til under 30 kg	300 mg en gang hver 4. uge
30 kg til under 60 kg	200 mg en gang hver anden uge eller 300 mg en gang hver 4. uge
60 kg eller derover	200 mg en gang hver anden uge

Til børn (6-11 år) med astma og komorbid svær atopisk dermatitis, i henhold til den godkendte indikation, vises den anbefalede dosis i tabel 2 .

Hos patienter, der får samtidig oral kortikosteroid, kan steroiddosis reduceres så snart klinisk bedring med dupilumab indtræder (se pkt. 5.1). Det anbefales, at steroider reduceres gradvist (se pkt. 4.4).

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Der bør mindst én gang årligt træffes beslutning om at fortsætte behandlingen på baggrund af en lægelig vurdering af patientens niveau af astmakontrol.

Kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP)

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 300 mg efterfulgt af 300 mg hver anden uge.

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling af CRSwNP. Nogle patienter, som udviser initial partiel respons, kan efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over de 24 uger.

Prurigo Nodularis (PN)

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge.

Dupilumab kan anvendes med eller uden topikale kortikosteroider.

Data fra kliniske studier hos patienter med PN er tilgængelige for patienter, som er blevet behandlet op til 24 uger. Det bør overvejes at stoppe behandling hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling.

Eosinofil øsofagitis (EoE)

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne, unge og børn fra 1 år og derover, som vejer mindst 15 kg, er angivet i tabel 5.

Tabel 5: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til voksne, unge og børn i alderen 1 år og derover med EoE

Kropsvægt	Dosis
15 kg til under 30 kg	200 mg hver anden uge
30 kg til under 40 kg	300 mg hver anden uge
40 kg eller derover	300 mg hver uge

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er 300 mg hver anden uge.

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Der er ikke undersøgt dosering ud over 52 uger. Det bør overvejes at stoppe behandling hos patienter, som ikke har udvist respons efter 52 ugers behandling af KOL.

Kronisk spontan urticaria (CSU)

Voksne

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg hver anden uge.

Børn og unge (i alderen 6-17 år)

Den anbefalede dosis dupilumab til børn og unge patienter i alderen 6-17 år er angivet i tabel 6.

Tabel 6: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn og unge patienter i alderen 6-17 år med CSU*

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Børn i alderen 2-5 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 2-5 år er angivet i tabel 7.

Tabel 7: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 2-5 år med CSU

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

For CSU er der ikke undersøgt dupilumab dosering ud over 24 uger. Efter 24 uger bør behovet for fortsat behandling vurderes med jævne mellemrum. Det bør overvejes at afbryde behandlingen hos patienter, der ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling af CSU.

Glemt dosis

Hvis en ugentlig dosis glemmes, administrér dosen snarest muligt og opstart et nyt doseringsskema fra denne dato.

Hvis en dosis, der gives hver anden uge, glemmes, skal injektionen administreres inden for 7 dage fra den glemte dosis og genoptag herefter patientens sædvanlige skema. Hvis den glemte dosis ikke administreres inden for 7 dage, ventes der indtil næste dosering i det sædvanlige skema.

Hvis en dosis, der gives hver fjerde uge, glemmes, skal injektionen administreres inden for 7 dage fra den glemte dosis og genoptag herefter patientens sædvanlige skema. Hvis den glemte dosis ikke administreres inden for 7 dage, administreres dosis og et nyt skema opstartes på baggrund af denne dato.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke for ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Meget begrænsede data er tilgængelige hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Kropsvægt

Ingen dosisjustering baseret på kropsvægt anbefales hos astmapatienter og patienter med EoE fra 12 år og derover eller hos voksne med atopisk dermatitis, CRSwNP, PN, KOL eller CSU (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis er ikke klarlagt. Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn med en kropsvægt på < 5 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med svær astma er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med CRSwNP er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Sikkerhed og virkning af dupilumab hos børn under 18 år med PN er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg med EoE er ikke klarlagt.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med KOL er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er ikke klarlagt.

Administration

Subkutan anvendelse

Den fyldte dupilumab pen er beregnet til voksne og børn på 2 år eller derover. Den fyldte dupilumab sprøjte er beregnet til voksne og børn på 6 måneder eller derover. Den fyldte dupilumab pen er ikke beregnet til børn under 2 år.

Dupilumab administreres ved subkutan injektion i låret eller maven, undtagen i de 5 cm omkring navlen. Hvis en anden person administrerer injektionen, kan overarmen ligeledes anvendes.

Hver fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen er kun til engangsbrug.

For indikationer, der kræver en startdosis på 600 mg (se Dosering i pkt. 4.2), administrér to på hinanden følgende 300 mg injektioner på forskellige injektionssteder.

Det anbefales at skifte mellem injektionssteder for hver injektion. Undgå at administrere dupilumab i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.

En patient kan selv injicere dupilumab, eller patientens omsorgsperson kan administrere dupilumab, hvis sundhedspersonerne anser det for passende. Tilbyd passende undervisning til patienter og/eller omsorgspersoner i forberedelse og administration af dupilumab inden brug i henhold til brugsanvisningen i slutningen af indlægssedlen. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at dupilumab gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Det anbefales hos børn fra 6 måneder til under 12 år, at dupilumab administreres af en omsorgsperson.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Akutte astma- eller KOL-eksacerbationer

Dupilumab må ikke anvendes til behandling af akutte symptomer eller akutte eksacerbationer af astma eller KOL. Dupilumab må ikke anvendes til behandling af akut bronkospasme eller status asthmaticus.

Kortikosteroider

Det anbefales, at systemiske, topikale eller inhalerede kortikosteroider ikke seponeres pludseligt efter opstart af behandling med dupilumab. Reduktion af kortikosteroiddosis skal, om nødvendigt, ske gradvist og foregå under direkte opsyn af en læge. Reduktion af kortikosteroiddosis kan være associeret med systemiske seponeringssymptomer og/eller afsløre tilstande, som hidtil har været holdt nede af systemisk kortikosteroidbehandling.

Biomarkører for type 2-inflammation kan undertrykkes ved anvendelse af systemisk kortikosteroid. Dette bør tages i betragtning ved vurdering af type 2-status hos patienter, der tager oral kortikosteroid (se pkt. 5.1).

Overfølsomhed

Hvis der forekommer en systemisk overfølsomhedsreaktion (umiddelbar eller forsinket), afbryd straks administrationen af dupilumab og indled passende behandling. Tilfælde af anafylaktisk reaktion, angioødem og serumsygdom/serumsygdomslignende reaktion er blevet rapporteret. Anafylaktiske reaktioner og angioødem har fundet sted fra minutter til op til syv dage efter injektion af dupilumab (se pkt. 4.8).

Eosinofile tilstande

Hos voksne patienter, der deltog i astmaudviklingsprogrammet, er der rapporteret tilfælde af eosinofil pneumoni og tilfælde af vaskulitis, der var i overensstemmelse med eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA) ved behandling med dupilumab. I CRSwNP-udviklingsprogrammet er der med dupilumab og placebo hos voksne patienter med komorbid astma rapporteret tilfælde af vaskulitis, der var i overensstemmelse med EGPA. Lægen skal være opmærksom på vaskulitis-relateret udslæt, forværrede pulmonale symptomer, hjertekomplikationer og/eller neuropati hos patienter med eosinofili. Patienter, der behandles for astma, kan få alvorlig systemisk eosinofili, som i nogle tilfælde optræder med kliniske symptomer på eosinofil pneumoni eller vaskulitis i overensstemmelse med eosinofil granulomatose med polyangiitis - tilstande som ofte behandles med systemisk kortikosteroidbehandling. Disse tilstande kan ofte, men ikke altid, være forbundet med reduktion af oral kortikosteroiddosis.

Ormeinfektion

Patienter, som vides at have ormeinfektioner, var udelukket fra deltagelse i de kliniske studier. Dupilumab kan påvirke immunresponsen på ormeinfektioner ved at hæmme IL-4/IL-13 signalering. Patienter med forudsættende ormeinfektioner skal behandles inden start af dupilumab. Hvis patienter bliver inficeret under behandling med dupilumab og ikke udviser respons på ormebehandling, skal behandling med dupilumab stoppes, indtil infektionen går væk. Hos børn i alderen 6-11 år, som deltog i det pædiatriske astmaudviklingsprogram, er der rapporteret enterobiasis (se pkt. 4.8).

Hændelser relateret til conjunctivitis og keratitis

Conjunctivitis- og keratitisrelaterede hændelser er blevet rapporteret med dupilumab, overvejende hos patienter med atopisk dermatitis. Nogle patienter har rapporteret om synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn) forbundet med conjunctivitis og keratitis (se pkt. 4.8).

Rådgiv patienter til at rapportere nyopståede eller forværrede øjensymptomer til sundhedspersonerne. Patienter behandlet med dupilumab, der udvikler conjunctivitis, som ikke forsvinder med standardbehandling, eller tegn og symptomer, der tyder på keratitis, skal have foretaget en passende oftalmologisk undersøgelse (se pkt. 4.8).

Patienter med komorbid astma

Rådgiv patienter, der behandles med dupilumab som også har komorbid astma, til ikke at justere eller stoppe deres astmabehandling uden at rådføre sig med egen læge. Overvåg nøje patienter med komorbid astma efter ophør med dupilumab.

Vaccinationer

Samtidig anvendelse af levende og levende svækkede vacciner med dupilumab bør undgås, eftersom klinisk sikkerhed og virkning ikke er fastlagt. Det anbefales, at patienter er vaccineret med levende og levende svækkede vacciner i overensstemmelse med gældende retningslinjer før behandling med dupilumab. Der foreligger ikke kliniske data for at understøtte mere konkrete retningslinjer for administration af levende eller levende svækkede vacciner hos patienter behandlet med dupilumab. Immunrespons over for vaccine mod stivkrampe, difteri og kighoste samt meningokok-polysaccharid-vaccine er blevet vurderet (se pkt. 4.5).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 300 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 80 (E433)

Dette lægemiddel indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 300 mg dosis (2 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Immunrespons på vaccination blev vurderet i et studie, hvor patienter med atopisk dermatitis blev behandlet med 300 mg dupilumab en gang om ugen i 16 uger. Efter 12 ugers administration af dupilumab blev patienter vaccineret mod stivkrampe, difteri og kighoste (T-celle-afhængig) og en meningokok-polysaccharid-vaccine (T-celle-uafhængig). Deres immunrespons blev vurderet 4 uger senere. Antistof-respons på både stivkrampevaccine og meningokok-polysaccharid-vaccine var tilsvarende for patienter behandlet med dupilumab og patienter behandlet med placebo. Ingen problematiske interaktioner mellem nogen af de ikke-levende vacciner og dupilumab blev rapporteret i studiet.

Patienter, som får dupilumab, kan derfor få samtidige inaktiverede eller ikke-levende vaccinationer. Se pkt. 4.4 for information om levende vacciner.

I et klinisk studie med patienter med atopisk dermatitis blev effekterne af dupilumab på CYP-substraternes farmakokinetik bedømt. Data indsamlet under studiet angav ingen klinisk relevante effekter af dupilumab på CYP1A2-, CYP3A-, CYP2C19-, CYP2D6-, eller CYP2C9-aktivitet.

Det forventes ikke, at dupilumab har nogen effekt på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler. På baggrund af populationsanalysen havde samtidigt administrerede lægemidler ingen effekt på dupilumabs farmakokinetik hos patienter med moderat til svær astma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra anvendelse af dupilumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dupilumab bør kun tages under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om dupilumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Det skal besluttet, om amning skal ophøre eller behandling med dupilumab seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dupilumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger i atopisk dermatitis, astma og CRSwNP er reaktioner på injektionsstedet (omfatter erytem, ødem, pruritus, smerter og hævelse), conjunctivitis, allergisk conjunctivitis, artralgi, oral herpes og eosinofili. Blå mærker på injektionsstedet eller hæmatom er rapporteret som en yderligere bivirkning i EoE, KOL og CSU. Yderligere bivirkninger på injektionsstedet i form af induration og dermatitis blev rapporteret ved KOL og CSU. Yderligere bivirkninger som udslæt på injektionsstedet blev rapporteret ved KOL.. Der er rapporteret sjældne tilfælde af serumsyge, serumsygelignende reaktion, anafylaktisk reaktion og ulcerativ keratitis (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Dupilumabs sikkerhedsdata, som er opstillet i tabel 8, blev overvejende afledt fra 12 randomiserede, placebokontrollerede studier, som omfattede patienter med atopisk dermatitis, astma og CRSwNP. Disse studier omfattede 4.206 patienter, der fik dupilumab og 2.326 patienter, der fik placebo i kontrolperioden, er repræsentative for den overordnede sikkerhedsprofil for dupilumab.

Tabel 8 viser bivirkninger observeret i kliniske studier og/eller efter markedsføring opdelt efter systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 8: Liste over bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Almindelig	Conjunctivitis* Oral herpes*
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelig	Eosinofili
<i>Immunsystemet</i>	Ikke almindelig Sjælden	Angioødem [#] Anafylaktisk reaktion Serumsygdom Serumsygdomslignende reaktion
<i>Øjne</i>	Almindelig Ikke almindelig Sjælden	Allergisk conjunctivitis* Keratitis* [#] Øjenlågsbetændelse* [†] Kløende øjne* [†] Tørre øjne* [†] Ulcerativ keratitis* [†]
<i>Hud og subkutane væv</i>	Ikke almindelig	Facialt erytem [#]
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Almindelig	Artralgi [#]
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (omfatter erytem, ødem, pruritus, smerter, hævelse og blå mærker)

*øjnelidelser og oral herpes forekom hovedsageligt i studier vedr. atopisk dermatitis.

[†]hyppigheden af kløende øjne, øjenlågsbetændelse og tørre øjne var almindelig og ulcerativ keratitis var ikke almindelig i studier vedr. atopisk dermatitis.

[#]rapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Tilfælde af anafylaktisk reaktion, angioødem og serumsygdom/serumsygdomslignende reaktion er blevet rapporteret efter administrationen af dupilumab (se pkt. 4.4).

Hændelser relateret til conjunctivitis og keratitis

Conjunctivitis og keratitis forekom mere hyppigt hos patienter med atopisk dermatitis, som fik dupilumab sammenlignet med placebo i studier vedr. atopisk dermatitis. Størstedelen af patienterne med conjunctivitis eller keratitis kom sig eller oplevede bedring i behandlingsperioden. I det langvarige OLE-studie vedr. atopisk dermatitis (AD-1225) ved år 5 var den respektive hyppighed af conjunctivitis og keratitis fortsat den samme som den hyppighed, der blev set i dupilumab-armen i de placebokontrollerede studier vedr. atopisk dermatitis. Hos astma- og KOL-patienterne var hyppigheden af conjunctivitis og keratitis lav og ens for dupilumab og placebo. Hos CRSwNP- og PN-patienter var hyppigheden af conjunctivitis højere med dupilumab end med placebo, omend den var lavere end hyppigheden observeret hos patienter med atopisk dermatitis. Blandt patienter med EoE og CSU var hyppigheden af conjunctivitis lav og ens mellem dupilumab- og placebogrupperne. Der var ingen tilfælde af keratitis i CRSwNP-, PN-, EoE- og CSU-udviklingsprogrammet (se pkt. 4.4).

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum blev rapporteret hos < 1 % af patienter i gruppen, som fik dupilumab, og hos < 1 % af patienter i placebogruppen i studierne med monoterapi på 16 uger med voksne med atopisk dermatitis. I studiet med dupilumab + TKS (topiske kortikosteroider) på 52 uger med voksne med atopisk dermatitis, blev eczema herpeticum rapporteret hos 0,2 % af gruppen, som fik dupilumab + TKS, og hos 1,9 % af gruppen, som fik placebo + TKS. Disse hyppigheder var fortsat stabile ved år 5 i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Eosinofili

Patienter, som blev behandlet med dupilumab, oplevede en større gennemsnitlig initial stigning fra *baseline* i eosinofiltal sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo for indikationerne atopisk dermatitis, astma, CRSwNP, KOL og CSU. Eosinofiltal faldt til omkring *baseline*-niveau under studiebehandlingen og vendte tilbage til *baseline* i løbet af det åbne astma forlængelsessikkerhedsstudie (TRAVERSE). Det gennemsnitlige eosinofiltal i blodet faldt til under *baseline* ved uge 20 og blev opretholdt i op til 5 år i det langvarige OLE-studie (AD-1225). Sammenlignet med placebo blev der ikke set stigninger i gennemsnitlige eosinofiltal for PN (PRIME og PRIME2). Gennemsnitlige og mediane eosinofiltal i blodet faldt til nær *baseline* eller forblev under *baseline*-niveauer i EoE og KOL (BOREAS og NOTUS) under studiebehandling.

Eosinofili, som opstod under behandlingen (≥ 5.000 celler/mikrol), blev observeret hos < 3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab og hos < 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (SOLO1-, SOLO2-, AD-1021-, DRI12544-, QUEST-, VOYAGE-, SINUS-24- og SINUS-52-, PRIME og PRIME2, TREET Del A og B-studierne; BOREAS og NOTUS; og CUPID A, B og C-studierne).

Eosinofili, som opstod under behandlingen (≥ 5.000 celler/mikrol), blev observeret hos 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab og hos 0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo i AD-1539-studiet, med mediane eosinofiltal faldet til under *baseline* ved afslutningen af behandlingsperioden.

Infektioner

I de kliniske studier med monoterapi på 16 uger med voksne med atopisk dermatitis blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,0 % af patienter behandlet med placebo og 0,5 % af patienter behandlet med dupilumab. I CHRONOS-studiet på 52 uger med voksne med atopisk dermatitis blev alvorlige infektioner rapporteret hos 0,6 % af patienter behandlet med placebo og 0,2 % af patienter behandlet med dupilumab. Hyppigheden af alvorlige infektioner var fortsat stabil ved år 5 i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske astmastudier. I de puljede sikkerhedsdata for en periode på 24 uger blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 1,0 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I QUEST-studiet af 52 ugers varighed blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske CRSwNP-studier. I SINUS-52-studiet af 52 ugers varighed blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske PN-studier. I de puljede sikkerhedsdata blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Den samlede forekomst af infektioner var numerisk højere med dupilumab (32,0 %) sammenlignet med placebo (24,8 %) i 24-ugers sikkerhedspuljen for EoE TREET (Del A og B)-studierne. Den

samlede forekomst af infektioner var numerisk højere for placebo (41,2 %) sammenlignet med dupilumab (35,8 %) i EoE KIDS (Del A)-studiet. I 24-ugers sikkerhedspuljen for EoE TREET (Del A og B)-studierne blev alvorlige infektioner rapporteret hos 0,5 % af patienterne behandlet med dupilumab og hos 0 % af patienterne behandlet med placebo. Der blev ikke rapporteret om alvorlige infektioner i EoE KIDS (Del A)-studiet. Infektioner i de øvre luftveje, der består af flere termer, herunder, men ikke begrænset til, COVID-19, bihulebetændelse og infektion i de øvre luftveje var numerisk højere med dupilumab (17,2 %) sammenlignet med placebo (10,3 %) i EoE TREET (Del A og B)-studierne, og med dupilumab (26,9 %) sammenlignet med placebo (20,6 %) i EoE KIDS (Del A)-studiet.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske KOL-studier. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 4,9 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 4,8 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

I de puljede sikkerhedsdata for CUPID studierne (A, B og C) sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske CSU-studier. I de puljede sikkerhedsdata blev alvorlige infektioner rapporteret hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Der blev ikke observeret alvorlige infektioner hos børn behandlet med dupilumab i PKM16982-studiet.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er immunogenicitet en mulighed med dupilumab.

Respons i form af antistoffer mod lægemidlet (ADA – *Antidrug-Antibodies*) påvirkede generelt ikke eksponering, sikkerhed eller effekt af dupilumab.

Cirka 5 % af patienterne med atopisk dermatitis, astma eller CRSwNP, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 52 uger, dannede ADA mod dupilumab; ca. 2 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 2 % havde neutraliserende antistoffer. Lignende resultater blev observeret hos voksne patienter med PN, der fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 24 uger, pædiatriske patienter (6 måneder til 11 år) med atopisk dermatitis, som fik enten dupilumab 200 mg en gang hver anden uge, 200 mg en gang hver fjerde uge eller 300 mg en gang hver fjerde uge i 16 uger og hos patienter (6-11 år) med astma, som fik dupilumab 100 mg en gang hver anden uge eller 200 mg en gang hver anden uge i 52 uger. Der blev observeret lignende ADA-respons hos voksne patienter med atopisk dermatitis, som blev behandlet med dupilumab i op til 5 år i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Cirka 16 % af de unge patienter med atopisk dermatitis, som fik dupilumab 300 mg eller 200 mg en gang hver anden uge i 16 uger, dannede antistoffer mod dupilumab; ca. 3 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 5 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 9 % af patienterne med astma, som fik dupilumab 200 mg en gang hver anden uge i 52 uger, dannede antistoffer mod dupilumab; cirka 4 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 4 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 1 % af patienterne i alderen 1 år eller derover med EoE, som fik dupilumab 300 mg hver uge (≥ 40 kg), 300 mg en gang hver anden uge (≥ 30 til < 60 kg), 200 mg hver anden uge (≥ 15 til < 30 kg) eller 100 mg hver anden uge (≥ 5 til < 15 kg) i 52 uger udviklede antistoffer mod dupilumab; ADA-responset var hverken vedvarende eller neutraliserende.

Cirka 8 % af patienterne med KOL, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 52 uger, dannede antistoffer mod dupilumab; cirka 3 % udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 3 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 4,7 % af de voksne patienter med CSU, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge, og de unge patienter med CSU, der fik dupilumab 300 mg eller 200 mg en gang hver anden uge i 24 uger, udviklede antistoffer mod dupilumab; cirka 0,5 % udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 1 % havde neutraliserende antistoffer. Ingen pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU, som modtog dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge i 24 uger, udviklede et positivt ADA-respons på dupilumab.

Uanset alder eller population var op til 7 % af patienterne i placebogrunderne positive for antistoffer mod dupilumab; op til 3 % udviste vedvarende ADA-respons, og op til 2 % havde neutraliserende antistoffer.

Mindre end 1 % af patienterne, som fik dupilumab ved de godkendte doseringsregimer, udviste et respons med høje titre af ADA, der var forbundet med reduceret eksponering og effekt. Endvidere var der én patient med serumsygdom og én med en serumsygdomslignende reaktion (< 0,1 %) forbundet med høje titre af antistoffer mod lægemidlet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Atopisk dermatitis

Unge (12-17 år)

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet i et studie med 250 patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD-1526). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos disse patienter, som blev fulgt til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne med atopisk dermatitis.

Børn i alderen 6-11 år

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet i et studie med 367 patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk dermatitis (AD-1652). Dupilumabs sikkerhedsprofil ved samtidig anvendelse af TKS hos disse patienter, til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og unge med atopisk dermatitis.

Børn i alderen 6 måneder til 5 år

Dupilumabs sikkerhed ved samtidig anvendelse af TKS blev vurderet i et studie med 161 patienter i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær atopisk dermatitis, som omfattede en undergruppe på 124 patienter med svær atopisk dermatitis (AD-1539). Dupilumabs sikkerhedsprofil ved samtidig anvendelse af TKS hos disse patienter, til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og pædiatriske patienter i alderen 6-17 år med atopisk dermatitis.

Atopisk dermatitis på hænder og fødder

Dupilumabs sikkerheden blev vurderet hos 27 pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis på hænder og fødder (AD-1924). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos disse patienter, til og med uge 16, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og pædiatriske patienter på 6 måneder og derover med moderat til svær AD.

Astma

Unge (12-17 år)

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med astma deltog i QUEST-studiet af 52 ugers varighed. Den observerede sikkerhedsprofil svarede til sikkerhedsprofilen, der blev observeret hos voksne.

Dupilumabs langtidssikkerhed blev vurderet hos 89 unge patienter som deltog i et åbent forlængelsesstudie med moderat til svær astma (TRAVERSE). Patienterne blev i dette studie fulgt i op til 96 uger. Sikkerhedsprofilen af dupilumab i TRAVERSE var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret i hovedstudier med astma i op til 52 ugers behandling.

Børn i alderen 6-11 år

Hos børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma (VOYAGE) blev en yderligere bivirkning i form af enterobiasis rapporteret hos 1,8 % (5 patienter) i dupilumab-grupperne og ingen i placebogruppen. Alle tilfældene af enterobiasis var milde til moderate, og patienterne kom sig med anti-helminth behandling uden seponering af dupilumab-behandlingen.

Hos børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma blev eosinofili (eosinofilytter i blodet ≥ 3.000 celler/mikrol eller vurderet af investigator til at være en bivirkning) rapporteret hos 6,6 % i dupilumab-grupperne og hos 0,7 % i placebogruppen. De fleste af tilfældene af eosinofili var milde til moderate og var ikke associeret med kliniske symptomer. Disse tilfælde var forbigående, aftog med tiden og medførte ikke seponering af dupilumab-behandlingen.

Langtidssikkerheden af dupilumab blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (EXCURSION) hos børn i alderen 6 til 11 år med moderat til svær astma, som tidligere deltog i VOYAGE. Blandt de 365 patienter, som indtrådte i EXCURSION, gennemførte 350 patienter 52 ugers behandling og 228 patienter gennemførte en kumulativ behandlingsvarighed på 104 uger (VOYAGE og EXCURSION). Langtidssikkerhedsprofilen for dupilumab i EXCURSION svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudiet med astma (VOYAGE) ved 52 ugers behandling.

EoE

Unge (12-17 år) I alt 99 unge i alderen 12-17 år med EoE deltog i TREET (Del A og B)-studierne. Den observerede sikkerhedsprofil svarede til sikkerhedsprofilen, der blev observeret hos voksne.

Børn i alderen 1-11 år

Sikkerheden af dupilumab blev undersøgt i et studie med 101 børn i alderen 1 til 11 år med EoE (EoE KIDS Del A). Sikkerhedsprofilen for dupilumab hos disse patienter til og med uge 16 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos voksne og unge patienter i alderen 12-17 år med EoE.

I alt 98 patienter, der gennemførte Del A fik mulighed for at indgå i en 36-ugers forlængelsesperiode med den aktive behandling (EoE KIDS Del B). Sikkerhedsprofilen for dupilumab til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16.

Kronisk spontan urticaria

Unge (i alderen 12-17 år)

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet hos 12 unge i alderen 12-17 år med CSU, som deltog i CUPID (A, B og C-studierne). En bivirkning blev rapporteret hos én ung patient i behandling med dupilumab.

Børn (i alderen 2-11 år)

Sikkerheden af dupilumab blev vurderet hos 18 børn i alderen 2-11 år med CSU, der var inkluderet i PKM16982 og CUPID (studie A og C). Disse data var generelt i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos CSU-patienter behandlet med dupilumab.

Langtidssikkerhed

Atopisk dermatitis

Sikkerhedsprofilen for dupilumab + TKS (CHRONOS) hos voksne patienter med atopisk dermatitis til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16. Dupilumabs langtidssikkerhed blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie med patienter i alderen 6 måneder til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD-1434). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos patienter, der blev fulgt til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16 i AD-1526-, AD-1652- og AD-1539-studierne. Den observerede langtidssikkerhedsprofil for dupilumab hos børn og unge svarede til den langtidssikkerhedsprofil, der blev observeret hos voksne med atopisk dermatitis.

I et åbent fase 3 multicenter forlængelsesstudie (*OLE-open label extension*) (AD-1225) blev langtidssikkerheden ved gentagne doser af dupilumab undersøgt hos 2.677 voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, som blev eksponeret for en ugentlig dosis på 300 mg (99,7 %), herunder 179 voksne, som gennemførte mindst 260 uger af studiet. Den langvarige sikkerhedsprofil, som blev observeret i dette studie op til år 5, var overordnet set i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil for dupilumab, som blev observeret i kontrollerede studier.

Astma

Dupilumabs sikkerhedsprofil i langtidssikkerhedsstudiet af 96 ugers varighed (TRAVERSE) svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudierne med astma ved op til 52 ugers behandling.

Dupilumabs sikkerhedsprofil hos børn med astma i alderen 6 til 11 år, som deltog i langtidssikkerhedsstudiet af 52 ugers varighed (EXCURSION), svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudiet med astma (VOYAGE) ved 52 ugers behandling.

CRSwNP

Dupilumabs sikkerhedsprofil hos voksne med CRSwNP til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 24.

Eosinofil øsofagitis

Dupilumabs sikkerhedsprofil til og med uge 52 hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover (TREET Del C) og hos børn i alderen 1–11 år (EoE KIDS Del B) svarede generelt til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 24 i TREET Del A og B og ved uge 16 i EoE KIDS Del A.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det [nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling for overdosis af dupilumab. I tilfælde af en overdosis, overvåg patienten for tegn eller symptomer på bivirkninger, og indled passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre dermatologiske midler, midler til dermatitis, ekskl. Corticosteroider, ATC-kode: D11AH05

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et rekombinant humant IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer interleukin-4 og interleukin-13 signalering. Dupilumab hæmmer IL-4 signalering via Type I-receptoren (IL-4R α / γ c), og både IL-4 og IL-13 signalering via Type II-receptoren (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 og IL-13 er hovedaktører i human type 2-inflammatorisk sygdom, såsom atopisk dermatitis, astma, CRSwNP, PN, EoE, KOL og CSU. Ved at blokere IL-4/IL-13 signalvejen med dupilumab hos patienter mindskes mange af mediatorerne for type 2-inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier med atopisk dermatitis var behandling med dupilumab forbundet med reduktioner i koncentrationer af biomarkører for type 2 immunitet, såsom thymus og aktiveringsreguleret kemokin

(TARC/CCL17), total serum IgE og allergenspecifik IgE i serum i forhold til *baseline*. Der blev set en reduktion i laktatdehydrogenase, en biomarkør forbundet med atopisk dermatitis-sygdomsaktivitet, og i sværhedsgrad ved behandling med dupilumab hos voksne og unge med atopisk dermatitis.

Hos voksne og unge patienter med astma reducerede dupilumab-behandling i forhold til placebo i betydelig grad FeNO og cirkulerende koncentrationer af eotaxin-3, total IgE, allergenspecifik IgE, TARC samt periostin, som var de type 2 biomarkører, der blev undersøgt i de kliniske studier. Disse reduktioner i type 2-inflammatoriske biomarkører var sammenlignelige for behandlingsregimerne med 200 mg hver anden uge og 300 mg hver anden uge. Hos pædiatriske (6-11 år) patienter med astma reducerede dupilumab-behandling i forhold til placebo i betydelig grad FeNO og cirkulerende koncentrationer af total IgE, allergenspecifik IgE samt TARC, som var de type 2 biomarkører, der blev undersøgt i de kliniske studier. Efter 2 ugers behandling var disse markører tæt på maksimal hæmning, med undtagelse af IgE, som var langsommere aftagende. Disse virkninger blev opretholdt gennem hele behandlingsforløbet.

Hos patienter med KOL reducerede dupilumab-behandling type 2 biomarkører inklusive FeNO og total IgE sammenlignet med placebo. Fald i FeNO blev observeret i uge 4. Disse virkninger på type 2 biomarkører blev opretholdt gennem hele behandlingsforløbet med dupilumab.

Klinisk virkning og sikkerhed ved atopisk dermatitis

Voksne med atopisk dermatitis

Effekten og sikkerheden af dupilumab som monoterapi og med samtidig lokalbehandling med kortikosteroider blev evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede hovedstudier (SOLO 1, SOLO 2, og CHRONOS) med 2.119 patienter i alderen 18 år eller mere med moderat til svær atopisk dermatitis defineret ved en score på skalaen *Investigator's Global Assessment* (IGA) ≥ 3 , en score på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16 , og involvering ≥ 10 % af legemsoverfladen. Egnede patienter, som var tilmeldt disse tre studier, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på lokalbehandling med lægemiddel.

I alle tre studier fik patienterne dupilumab subkutane (s.c.) injektioner administreret som 1) en startdosis på 600 mg dupilumab (to injektioner af 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg en gang hver anden uge; eller 2) en startdosis på 600 mg dupilumab på dag 1, efterfulgt af 300 mg en gang om ugen; eller 3) matchende placebo. Hvis det var nødvendigt at kontrollere uudholdelige symptomer på atopisk dermatitis, kunne patienter få undsættende behandling (som inkluderede lokalbehandling med steroider med en højere styrke eller systemiske immunsuppressiva) efter investigators skøn. Patienter, som fik undsættende behandling, blev betragtet som ikke-responder.

Endepunkter

I alle tre hovedstudier var de co-primære endepunkter andelen af patienter med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") med en reduktion på ≥ 2 point på en IGA skala fra 0-4 og andelen af patienter med en forbedring på mindst 75 % i EASI (EASI-75). Vigtige sekundære endepunkter og andre klinisk relevante sekundære endepunkter er opstillet i tabel 9.

Karakteristika ved baseline

I studierne med monoterapi (SOLO 1 og SOLO 2), var gennemsnitsalderen på tværs af alle behandlingsgrupper 38,3 år, gennemsnitsvægten var 76,9 kg, 42,1 % var kvinder, 68,1 % var hvide, 21,8 % var asiatiske, og 6,8 % var sorte. I disse studier havde 51,6 % af patienter en IGA score ved *baseline* på 3 (moderat atopisk dermatitis), 48,3 % af patienter havde en IGA på 4 ved *baseline* (svær atopisk eksem), og 32,4 % af patienter havde tidligere fået systemiske immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI score ved *baseline* var 33,0, den gennemsnitlige ugentlige numeriske vurderingsskala (*Numerical Rating Scale*, NRS) for kløe ved *baseline* var 7,4, den gennemsnitlige POEM score ved *baseline* var 20,5, den gennemsnitlige DLQI ved *baseline* var 15,0 og den gennemsnitlige samlede HADS score ved *baseline* var 13,3.

I studiet med samtidig TKS (CHRONOS) var gennemsnitsalderen på tværs af alle behandlingsgrupper 37,1, gennemsnitsvægten var 74,5 kg, 39,7 % var kvinder, 66,2 % var hvide, 27,2 % var asiatiske, og 4,6 % var sorte. I dette studie havde 53,1 % af patienter en IGA score ved *baseline* på 3, og 46,9 % af patienter havde en IGA på 4 ved *baseline*, og 33,6 % af patienter havde tidligere fået systemiske immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI score ved *baseline* var 32,5, den ugentlige NRS for kløe ved *baseline* var 7,3, den gennemsnitlige POEM score ved *baseline* var 20,1, den gennemsnitlige DLQI ved *baseline* var 14,5 og den gennemsnitlige samlede HADS score ved *baseline* var 12,7.

Klinisk respons

16-ugers studier med monoterapi (SOLO 1 og SOLO 2) og 52-ugers studie med samtidig TKS (CHRONOS)

I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS opnåede en betydeligt større andel af patienter, der var randomiseret til dupilumab, et IGA 0 eller 1 respons, EASI-75, og/eller en forbedring på ≥ 4 point på NRS (vigtigt sekundært endepunkt) for kløe fra *baseline* til uge 16 sammenlignet med placebo (se tabel 9).

En betydeligt større andel af patienter randomiseret til dupilumab alene eller med TKS opnåede hurtig forbedring i NRS for kløe sammenlignet med placebo eller placebo + TKS (defineret som ≥ 4 -point forbedring så tidligt som uge 2; henholdsvis $p < 0,01$ og $p < 0,05$).

Der blev observeret en vedvarende behandlingseffekt af dupilumab i CHRONOS-studiet frem til uge 52 (se tabel 9).

Resultaterne for effekten af co-primære endepunkter, vigtige sekundære endepunkter og andre klinisk relevante sekundære endepunkter for alle tre studier er opstillet i tabel 9.

Tabel 9: Resultater for effekt af monoterapi med dupilumab ved uge 16 (FAS) og med samtidig TKS^a (CHRONOS) ved uge 16 og uge 52

	SOLO 1 uge 16 (FAS) ^b		SOLO 2 uge 16 (FAS) ^b		CHRONOS uge 16 (FAS) ^h		CHRONOS uge 52 (FAS uge 52) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge	Placebo	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS
Randomiserede patienter	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 eller 1 ^c , % responder ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % responder ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ⁱ	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % responder ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % responder ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ⁱ	15,5 %	50,6 % ^j
NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^g (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^g (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^g (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)
NRS for kløe (≥ 4 -point forbedring), % responder ^{d,e,f}	12,3 % (26/212)	40,8 % ^g (87/213)	9,5 % (21/221)	36,0 % ^g (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % ^g (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % ^g (44/86)

LS = mindste kvadrater; SE= standardfejl

^a alle patienter fik lokal baggrundsbehandling med kortikosteroid, og patienter havde lov til at bruge calcineurin-hæmmere som lokalbehandling.

^b fuldt analysegrundlag (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^c respondent blev defineret som en patient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") med en reduktion på ≥ 2 point på en 0-4 IGA-skala.

^d patienter, som fik undsættende behandling eller manglede data, blev betragtet som ikke-responder.

^e antallet af patienter med *baseline* NRS for kløe ≥ 4 , som fællesnævner.

^f en betydeligt større andel af patienter i behandling med dupilumab oplevede forbedring i NRS for kløe på ≥ 4 -point sammenlignet med placebo ved uge 2 ($p < 0,01$).

^g p-værdi $< 0,0001$, statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed

^h fuldt analysegrundlag (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter. FAS uge 52 inkluderer alle patienter randomiseret mindst et år inden afskæringsdatoen for den primære analyse.

ⁱ nominal p-værdi = 0,0005

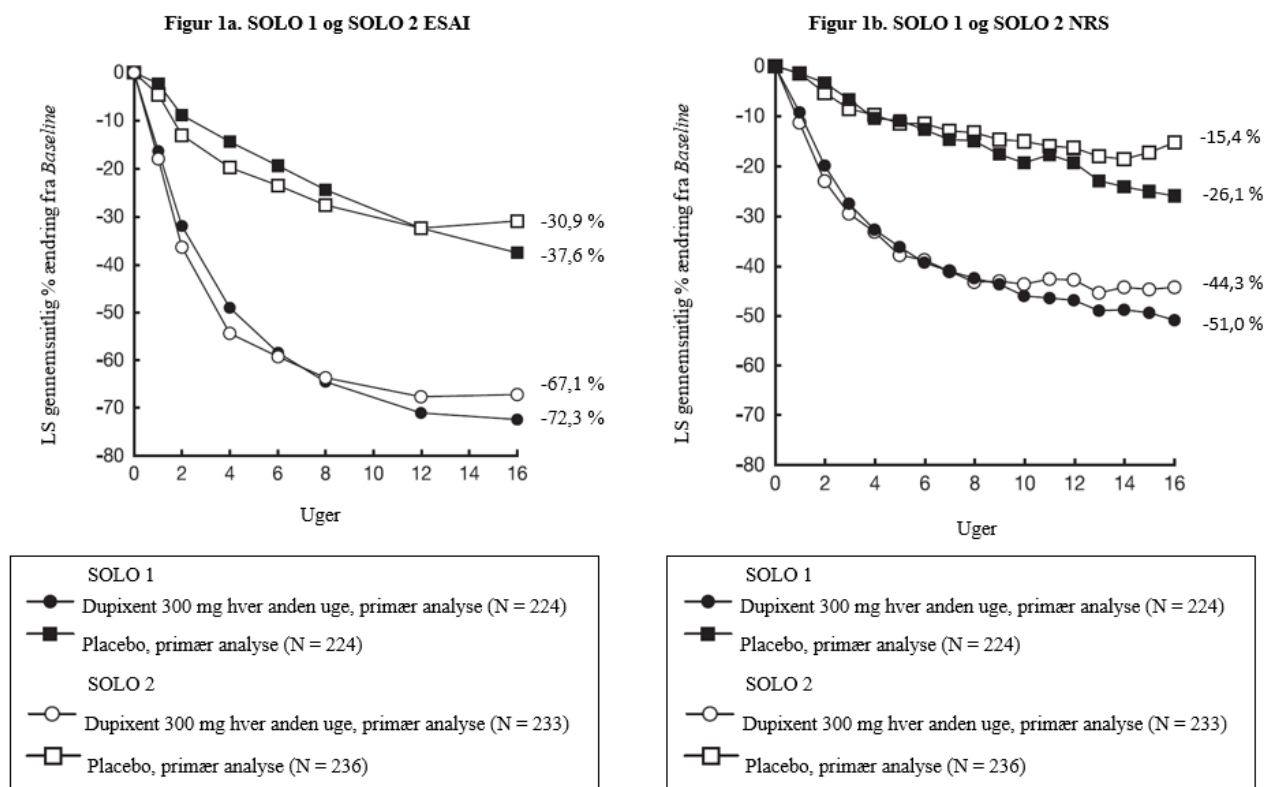
^j nominal p-værdi = 0,0001

I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS blev lignende resultater observeret hos patienter, der modtog dupilumab 300 mg en gang om ugen.

Figur 1a og figur 1b viser hhv. den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i EASI og den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i NRS op til uge 16 i SOLO 1 og SOLO 2.

Figur 2a og figur 2b viser hhv. den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i EASI og den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i NRS op til uge 52 i CHRONOS.

Figur 1: Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* i EASI (fig. 1a) og i NRS (fig. 1b) i SOLO 1^a og SOLO 2^a (FAS)^b

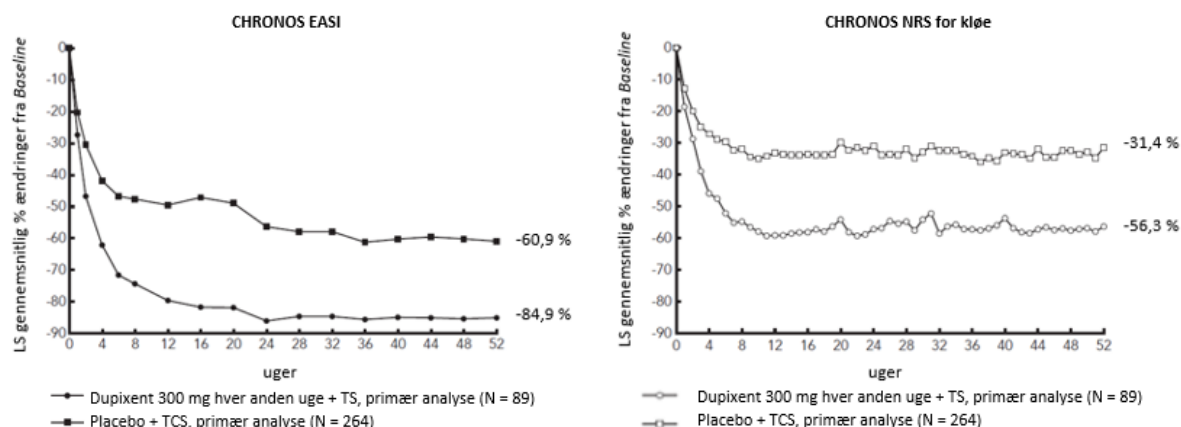


LS = mindste kvadrater

^a I de primære analyser af endepunkter for effekt, blev patienter, som fik undsættende behandling eller manglede data, betragtet som non-responder.

^b Fuldt analysegrundlag (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

Figur 2: Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* i EASI og NRS for kløe i CHRONOS^a (FAS uge 52)^b



LS = mindste kvadrater

^a I de primære analyser af endepunkter for effekt, blev patienter, som fik undsættende behandling eller manglede data, betragtet som non-responder

^b FAS uge 52 inkluderer alle patienter randomiseret mindst et år inden afskæringsdatoen for den primære analyse.

Behandlingseffekter i undergrupper (vægt, alder, køn, race og baggrundsbehandling, herunder immunsuppressiva) i SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS var overensstemmende med resultaterne for den samlede studiepopulation inden for hvert af disse studier.

Klinisk respons hos patienter, som ikke opnåede tilstrækkelig kontrol med, var intolerante over for, eller for hvem behandling med ciclosporin ikke var tilrådeligt (CAFE studie)

CAFE studiet evaluerede effekten af dupilumab sammenlignet med placebo i løbet af en 16-ugers behandlingsperiode, ved samtidig administration med TKS hos voksne patienter med atopisk dermatitis, som ikke opnåede tilstrækkelig kontrol med, eller var intolerante over for oral ciclosporin, eller når denne behandling aktuelt er kontraindiceret eller ikke er tilrådelig fra et lægeligt synspunkt.

I alt blev 325 patienter inkluderet, heraf var 210 patienter tidligere blevet eksponeret for ciclosporin og 115 patienter var aldrig blevet eksponeret for ciclosporin, fordi behandling med ciclosporin ikke var tilrådelig fra et lægeligt synspunkt. Den gennemsnitlige alder var 38,4 år, 38,8 % var kvinder, den gennemsnitlige EASI score ved *baseline* var 33,1, den gennemsnitlige BSA var 55,7, den gennemsnitlige ugentlige NRS for kløe ved *baseline* var 6,4, og den gennemsnitlige DLQI ved *baseline* var 13,8.

Primært endepunkt (andel af patienter med EASI-75) og sekundære endepunkter for CAFE studiet på 16 uger er sammenfattet i tabel 10.

Tabel 10: Resultater af de primære og sekundære endepunkter i CAFE studiet

	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS	Dupilumab 300 mg en gang om ugen + TKS
Randomiserede patienter	108	107	110
EASI-75, % respondenter	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(alle p-værdier < 0,0001, statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed)

I undergruppen af patienter, som ligner CAFE studiepopulationen i CHRONOS studiet på 52 uger, opnåede 69,6 % af patienter behandlet med dupilumab 300 mg en gang hver anden uge EASI-75 vs 18,0 % patienter behandlet med placebo ved uge 16, og 52,4 % af patienter behandlet med dupilumab 300 mg en gang hver anden uge vs 18,6 % behandlet med placebo ved uge 52. I denne undergruppe var den procentvise ændring i NRS for kløe fra *baseline* -51,4 % vs -30,2 % ved uge 16 og -54,8 % vs -30,9 % ved uge 52, hhv. i gruppen behandlet med dupilumab 300 mg en gang hver anden uge og i gruppen behandlet med placebo.

Opretholdelse og varighed af respons (SOLO CONTINUE studie)

For at evaluere opretholdelse og varighed af respons, blev studiepersoner behandlet med dupilumab i 16 uger i SOLO 1 og SOLO 2 studierne, som opnåede IGA 0 eller 1 eller EASI-75, randomiseret i SOLO CONTINUE studiet til yderligere 36-ugers behandling med dupilumab eller placebo, for i alt 52-ugers studiebehandling. Endepunkter blev vurderet ved uge 51 eller 52.

De co-primære endepunkter var forskellen mellem *baseline* (uge 0) og uge 36 i procent ændring i EASI fra SOLO 1 og SOLO 2 studierne *baseline* og procentdel af patienter med EASI-75 i uge 36 hos patienter med EASI-75 ved *baseline*.

Patienter der fortsatte med samme doseringsregime, som de havde modtaget i SOLO 1 og SOLO 2 studierne (300 mg en gang hver anden uge eller 300 mg en gang om ugen), opnåede optimal effekt med vedvarende klinisk respons, mens effekten for andre doseringsregimer blev reduceret dosisafhængigt.

Primære og sekundære endepunkter for 52 ugers SOLO CONTINUE studiet er sammenfattet i tabel 11.

Tabel 11: Resultater af primære og sekundære endepunkter i SOLO CONTINUE studiet

	Placebo N=83	Dupilumab 300 mg		
		En gang hver ottende uge N=84	En gang hver fjerde uge N=86	En gang hver anden uge/ En gang om ugen N=169
Co-primære endepunkter				
LS gennemsnitlig ændring (SE) mellem <i>baseline</i> og uge 36 i procent ændring i EASI score hovedstudiets <i>baseline</i>	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Procent af patienter med EASI-75 ved uge 36 for patienter med EASI-75 ved <i>baseline</i> , n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Vigtige sekundære endepunkter				
Procent af patienter for hvilke IGA responset ved uge 36 blev opretholdt inden for 1 point af <i>baseline</i> i undergruppen af patienter med IGA (0,1) ved <i>baseline</i> , n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Procent af patienter med IGA 0,1) ved uge 36 i undergruppen af patienter med IGA (0,1) ved <i>baseline</i> , n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Procent af patienter for hvilke højeste værdi for kløe NRS steg med ≥ 3 point fra <i>baseline</i> til uge 35 i undergruppen af	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

patienter med højeste værdi for kløe NRS ≤ 7 ved <i>baseline</i> , n (%)				
---	--	--	--	--

†p-værdi < 0,05, *p-værdi < 0,01, **p-værdi < 0,001, ***p-værdi ≤ 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed)

I SOLO CONTINUE blev der observeret en tendens til øget behandlingsrelateret ADA-positivitet med øgede doseringsintervaller. Behandlingsrelateret ADA: En gang om ugen: 1,2 %; en gang hver anden uge: 4,3 %; en gang hver fjerde uge: 6,0 %; en gang hver ottende uge: 11,7 %. ADA-respons, der varer mere end 12 uger: En gang om ugen: 0,0 %; en gang hver anden uge: 1,4 %; en gang hver fjerde uge: 0,0 %; en gang hver ottende uge: 2,6 %.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater ved atopisk dermatitis

I begge studier med monoterapi (SOLO 1 og SOLO 2), blev patientrapporterede symptomer og indvirkningen af atopisk dermatitis på søvn, angst og depressionssymptomer målt ved HADS, og helbredsrelateret livskvalitet betydeligt bedre både for gruppen, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge og gruppen, som fik 300 mg dupilumab en gang om ugen, som målt ved POEM og DLQI samlede scorer ved 16 uger sammenlignet med placebo (se tabel 12).

Tilsvarende, i studiet med samtidig behandling med TKS (CHRONOS), forbedrede dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS og dupilumab 300 mg en gang om ugen + TKS patientrapporterede symptomer og effekten af atopisk dermatitis på søvn og helbredsrelateret livskvalitet, målt ved hhv. POEM og DLQI samlede scorer ved 52 uger sammenlignet med placebo + TKS (se tabel 12).

Tabel 12: Yderligere resultater for sekundære endepunkter for monoterapi med dupilumab ved uge 16 og samtidig behandling med TKS ved uge 16 og uge 52

	SOLO 1 uge 16 (FAS)		SOLO 2 uge 16 (FAS)		CHRONOS uge 16 (FAS)		CHRONOS uge 52 (FAS uge 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge	Placebo	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge + TKS
Randomiserede patienter	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (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 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (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 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (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 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)
DLQI (≥ 4-point forbedring), % respondenter ^d	30,5 % (65/213)	64,1 % ^f (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^f (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^f (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^f (68/85)
POEM (≥ 4-point forbedring), % respondenter ^d	26,9 % (60/223)	67,6 % ^f (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % ^f (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % ^f (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % ^f (68/89)

Patienter som opnåede score for HADS-angst og HADS-depression < 8, % ^d	12,4 % (12/97)	41,0 % ^f (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % ^f (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % ^g (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % ^g (23/53)
---	-------------------	---------------------------------	------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------------	--------------------	--------------------------------

LS = mindste kvadrater; SE = standardfejl

^a p-værdi < 0,0001, ^b p-værdi < 0,001, ^c p-værdi < 0,05 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed)

^d Antallet af patienter med *baseline* kløe DLQI, POEM og HADS, som fællesnævner.

^e nominal p-værdi < 0,05, ^f nominal p-værdi < 0,0001, ^g nominal p-værdi < 0,001

I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS blev lignende resultater observeret hos patienter, der modtog dupilumab 300 mg en gang om ugen.

Unge med atopisk dermatitis (12-17 år)

Sikkerhed og virkning af monoterapi med dupilumab hos unge patienter blev vurderet i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret multicenterstudie (AD-1526) hos 251 unge patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD) defineret ved en score ≥ 3 på skalaen *Investigator's Global Assessment* (IGA) i den samlede vurdering af AD-læsioner på en sværhedsgradsskala fra 0 til 4, en score ≥ 16 på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) på en skala fra 0 til 72 og en minimum involvering af legemsoverfladeareal (BSA) på ≥ 10 %. Egnede patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på topikal behandling med et lægemiddel.

Patienterne fik dupilumab subkutane (s.c.) injektioner administreret som 1) en startdosis på 400 mg dupilumab (to injektioner på hver 200 mg) på dag 1, efterfulgt af 200 mg en gang hver anden uge hos patienter med en vægt ved *baseline* på <60 kg eller en startdosis på 600 mg dupilumab (to injektioner på hver 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge hos patienter med en vægt ved *baseline* på ≥ 60 kg; eller 2) en startdosis på 600 mg dupilumab (to injektioner på hver 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver fjerde uge uanset kropsvægt ved *baseline*; eller 3) tilsvarende placebo. Hvis det var nødvendigt at kontrollere uudholdelige symptomer, kunne patienter få undsættende behandling efter investigators skøn. Patienter, som fik undsættende behandling, blev betragtet som ikke-responder.

I studiet var gennemsnitsalderen 14,5 år, gennemsnitsvægten var 59,4 kg, 41,0 % var kvinder, 62,5 % var hvide, 15,1 % var asiatiske og 12,0 % var sorte. I studiet havde 46,2 % af patienterne en IGA score på 3 ved *baseline* (moderat atopisk dermatitis), 53,8 % af patienterne havde en IGA på 4 ved *baseline* (svær atopisk dermatitis), gennemsnitlig BSA-involvering var 56,5 % og 42,4 % af patienter havde tidligere fået systemiske immunsuppressiva. Den gennemsnitlige score på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) var 35,5 ved *baseline*, den gennemsnitlige ugentlige NRS (*Numerical Rating Scale*) for kløe ved *baseline* var 7,6, den gennemsnitlige POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) score ved *baseline* var 21,0 og den gennemsnitlige CDLQI (*Children Dermatology Life Quality Index*) ved *baseline* var 13,6. Samlet set havde 92,0 % af patienterne mindst en komorbid allergisk lidelse; 65,6 % havde allergisk rhinitis, 53,6 % havde astma og 60,8 % havde fødevarerallergi.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") en forbedring på mindst 2 point og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16.

Klinisk respons

Resultater for effekt ved uge 16 i studie omhandlende atopisk dermatitis hos unge er vist i tabel 13.

Tabel 13: Resultater for effekt af dupilumab ved uge 16 i studie omhandlende atopisk dermatitis hos unge (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) og 300 mg (≥60 kg) hver anden uge
Randomiserede patienter	85^a	82^a
IGA 0 eller 1 ^b , % respondenter ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % respondenter ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % respondenter ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % respondenter ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
NRS for kløe (≥ 4-point forbedring), % respondenter ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (≥ 6-point forbedring), % respondenter	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥ 6-point forbedring), % respondenter	9,5 %	63,4 % ^c

^a fuldt analysegrundlag (*full analysis set*, FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^b respondent var defineret som en patient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") med en reduktion ≥ 2 point på en 0-4 IGA skala.

^c patienter, som fik undsættende behandling eller manglede data, blev betragtet som ikke-respondenter (58,8 % og 20,7 % i henholdsvis placebo- og dupilumabarmen).

^d p-værdier < 0,0001 (statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed)

^e nominal p-værdi < 0,0001

En større procentdel af de patienter, der blev randomiseret til placebo, havde behov for undsættende behandling (topikal behandling med kortikosteroid, systemiske kortikosteroider eller systemiske non-steroidale immunsuppressiva) sammenlignet med dupilumab-gruppen (henholdsvis 58,8 % og 20,7 %).

En betydeligt større andel af patienter randomiseret til dupilumab opnåede hurtig forbedring i NRS for kløe sammenlignet med placebo (defineret som ≥ 4-point forbedring så tidligt som uge 4; nominal p<0,001) og andelen af patienter med respons på NRS for kløe fortsatte med at stige i hele behandlingsperioden.

I gruppen med dupilumab blev patientrapporterede symptomer, indvirkningen af atopisk dermatitis på søvn og helbredsrelateret livskvalitet betydeligt forbedret som målt ved POEM- og CDLQI-score ved uge 16 sammenlignet med placebo.

Dupilumabs langtidsvirkning hos unge patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i tidligere kliniske studier med dupilumab, blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52.

Pædiatriske patienter (6-11 år)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter som samtidigt fik TKS, blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (AD-1652) hos 367 studiepersoner i alderen 6-11 år med svær AD defineret ved en IGA-score på 4 (skala fra 0 til 4), en EASI-score på ≥ 21 (skala fra 0 til 72) og minimum involvering af legemsoverfladeareal (BSA) på ≥ 15 %. Egnede

patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på topikal behandling. Studiedeltagelse blev stratificeret i forhold til vægt ved *baseline* (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Patienter i gruppen, der fik dupilumab en gang hver anden uge + TKS med en kropsvægt ved *baseline* på < 30 kg, fik en startdosis på 200 mg på dag 1 efterfulgt af 100 mg en gang hver anden uge fra uge 2 til uge 14, og patienter med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 30 kg fik en startdosis på 400 mg på dag 1 efterfulgt af 200 mg en gang hver anden uge fra uge 2 til uge 14. Patienter i gruppen, der fik dupilumab hver fjerde uge + TKS, fik en startdosis på 600 mg på dag 1 efterfulgt af 300 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12 uanset kropsvægt.

I dette studie var gennemsnitsalderen 8,5 år, gennemsnitsvægten var 29,8 kg, 50,1 % af patienterne var piger, 69,2 % var hvide, 16,9 % var sorte og 7,6 % var asiatiske. Gennemsnitlig BSA-involvering ved *baseline* var 57,6 %, og 16,9 % havde tidligere fået systemiske non-steroidale immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI-score ved *baseline* var 37,9, og den gennemsnitlige ugentlige score for daglig værste kløe var 7,8 på en skala fra 0-10, den gennemsnitlige SCORAD-score ved *baseline* var 73,6, den gennemsnitlige POEM-score ved *baseline* var 20,9, og den gennemsnitlige CDLQI ved *baseline* var 15,1. Samlet set havde 91,7 % af studiepersonerne mindst en komorbid allergisk lidelse; 64,4 % havde fødevarerallergi, 62,7 % havde andre allergier, 60,2 % havde allergisk rhinitis og 46,7 % havde astma.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri"), en forbedring på mindst 2 point og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16.

Klinisk respons

Resultaterne efter *baseline* vægtstrata for de godkendte doseringsregimer er vist i tabel 14.

Tabel 14: Virkningsresultater for dupilumab med samtidig TKS ved uge 16 (FAS)^a i AD-1652

	Dupilumab 300 mg en gang hver fjerde uge ^d + TKS	Placebo +TKS	Dupilumab 200 mg en gang hver anden uge ^e + TKS	Placebo + TKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 eller 1 ^b , % responder ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % responder ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % responder ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % responder ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS for pruritus, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS for pruritus (≥4-point forbedring), % responder ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6-point forbedring), % responder	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)

POEM, (≥ 6 -point forbedring), % respondenter	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %
---	---------------------	--------	---------------------	--------

^a fuldt analysesæt (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^b respondent blev defineret som en patient med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri").

^c patienter, som fik undsættende behandling eller med manglende data, blev betragtet som ikke-responderer.

^d ved dag 1 fik patienterne 600 mg dupilumab (se pkt. 5.2).

^e ved dag 1 fik patienterne 400 mg (*baseline-vægt* ≥ 30 kg) dupilumab.

^f p-værdier $< 0,0001$ (statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed)

^g nominal p-værdi $< 0,0001$

^h nominal p-værdi = 0,0002

En større andel af de patienter, der blev randomiseret til dupilumab + TKS opnåede forbedring af højeste værdi for pruritus på NRS sammenlignet med placebo + TKS (defineret som ≥ 4 -point forbedring ved uge 4).

I dupilumab-grupperne blev patientrapporterede symptomer, indvirkningen af atopisk dermatitis på søvn og helbredsrelateret livskvalitet signifikant forbedret som målt ved POEM- og CDLQI-scorer ved uge 16 sammenlignet med placebo.

Langtidsvirkningen og -sikkerheden af dupilumab + TKS hos pædiatriske patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i de tidligere kliniske studier med dupilumab + TKS, blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Virkningsdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52. Nogle af de patienter, der fik dupilumab 300 mg en gang hver fjerde uge + TKS, oplevede yderligere kliniske fordele, når dosis blev eskaleret til dupilumab 200 mg en gang hver anden uge + TKS. Dupilumabs sikkerhedsprofil hos de patienter, der blev fulgt til og med uge 52, svarede til den observerede sikkerhedsprofil ved uge 16 i studierne AD-1526 og AD-1652.

Pædiatriske patienter (6 måneder til 5 år)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter som samtidigt fik TKS, blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (AD-1539) hos 162 studiepersoner i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær AD (ITT-population) defineret ved en IGA-score på ≥ 3 (skala fra 0 til 4), en EASI-score på ≥ 16 (skala fra 0 til 72) og minimum involvering af BSA på ≥ 10 . Ud af de 162 patienter havde 125 patienter svær AD defineret ved en IGA-score på 4. Egnede patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på topikal behandling. Studiedeltagelse blev stratificeret i forhold til vægt ved *baseline* (≥ 5 til < 15 kg og ≥ 15 til < 30 kg).

Patienter i gruppen, der fik dupilumab en gang hver fjerde uge + TKS med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 5 til < 15 kg, fik en startdosis på 200 mg på dag 1 efterfulgt af 200 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12, og patienter med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 15 til < 30 kg, fik en startdosis på 300 mg på dag 1 efterfulgt af 300 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12. Patienter kunne få undsættende behandling efter investigators skøn. Patienter, som fik undsættende behandling, blev betragtet som ikke-responderer.

I studiet AD-1539 var gennemsnitsalderen 3,8 år, gennemsnitsvægten var 16,5 kg, 38,9 % var kvinder, 68,5 % var hvide, 18,5 % var sorte, og 6,2 % var asiatiske. Ved *baseline* var den gennemsnitlige involvering af BSA på 58,4 %, og 15,5 % af patienterne havde tidligere fået systemiske non-steroidale immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI score ved *baseline* var desuden 34,1, og den gennemsnitlige ugentlige numeriske vurderingsskala for kløe ved *baseline* var 7,6 på en skala fra 0-10. Samlet set havde 81,4 % af patienterne mindst en komorbid allergisk lidelse; 68,3 % havde fødevareallergi, 52,8 % havde andre allergier, 44,1 % havde allergisk rhinitis og 25,5 % havde astma.

Disse *baseline* sygdomskaraktéristika var sammenlignelige mellem moderate til svære og svære AD-populationer.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten

eksemfri”, en forbedring på mindst 2 point) og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16. Det primære endepunkt var andelen af patienter med en IGA på 0 (”eksemfri”) eller 1 (”næsten eksemfri”) i uge 16.

Klinisk respons

Resultater for virkning ved uge 16 i studiet AD-1539 er vist i tabel 15.

Tabel 15: Virkningsresultater for dupilumab med samtidig TKS ved uge 16 (FAS)^a i AD-1539

	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) en gang hver fjerde uge^d + TKS (ITT-population) (N = 83)^a	Placebo +TKS (ITT- population) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) en gang hver fjerde uge^d + TKS (svær AD- population) (N = 63)	Placebo + TKS (svær AD- population) (N = 62)
IGA 0 eller 1 ^{b,c}	27,7 % ^c	3,9 %	14,3% ^f	1,7 %
EASI-50, % respondenter ^c	68,7 % ^c	20,2 %	60,3% ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^c	10,7 %	46,0% ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^c	2,8 %	15,9% ^h	0 %
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-70,0 % ^c (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Værste kløe/NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-49,4 % ^c (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Værste kløe/NRS for kløe (≥ 4-point forbedring)* ^c	48,1 % ^c	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
NRS for søvnkvalitet, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	2,0 ^c (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS for hudsmerte, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-3,9 ^c (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-12,9 ^c (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a fuldt analysesæt (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^b respondent blev defineret som en patient med IGA på 0 eller 1 (”eksemfri” eller ”næsten eksemfri”).

^c patienter, som fik undsættende behandling (henholdsvis 62 % og 19 % i placebo- og dupilumab-armen) eller med manglende data, blev betragtet som ikke-respondenter.

^d ved dag 1 fik patienterne 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) dupilumab.

^e p-værdier <0,0001, ^fnominel p-værdi, < 0,05, ^gnominel p-værdi < 0,0001, ^hnominel p-værdi < 0,005, ⁱnominel p-værdi < 0,001

*Omsorgspersonen rapporterede resultat

En betydeligt større andel af patienter randomiseret til dupilumab + TKS opnåede hurtig forbedring i værste kløe/NRS for kløe sammenlignet med placebo + TKS (defineret som ≥ 4-point forbedring så tidligt som uge 3, nominel p < 0,005) og andelen af patienter med respons på værste kløe/NRS for kløe fortsatte med at stige i hele behandlingsperioden.

I dette studie forbedrede dupilumab signifikant helbredsrelateret livskvalitet, målt ved CDLQI (hos 85 patienter i alderen 4 til 5 år) og IDQOL (hos 77 patienter i alderen 6 måneder til 3 år). I ITT-populationen blev der observeret større LS-gennemsnitsændringer i CDLQI- og IDQOL-score fra *baseline* til uge 16 i henholdsvis dupilumab + TKS-gruppen (-10,0 og -10,9) sammenlignet med placebo + TKS-gruppen (-2,5 og -2,0), ($p < 0,0001$). Lignende forbedringer i både CDLQI og IDQOL blev observeret i den svære AD-population.

Langtidsvirkningen og -sikkerheden af dupilumab + TKS hos pædiatriske patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i de tidligere kliniske studier med dupilumab + TKS, blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Virkningsdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52. Dupilumabs sikkerhedsprofil hos de patienter, der blev fulgt til og med uge 52, svarede til den observerede sikkerhedsprofil ved uge 16 i AD-1539-studiet.

Atopisk dermatitis på hænder og fødder (voksne og unge)

Dupilumabs sikkerhed og virkning blev evalueret i et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelgruppebehandling (AD-1924) hos 133 voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis på hænder og fødder, defineret ved en IGA (hånd og fod)-score på ≥ 3 (skala fra 0 til 4) og en *Numeric Rating Scale* (NRS)-score for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder med maksimal kløeintensitet på ≥ 4 (skala fra 0 til 10). Egnede patienter havde tidligere utilstrækkeligt respons eller intolerance over for behandling af dermatitis på hænder og fødder med topikale AD-lægemidler.

I studiet AD-1924 var 38 % af patienterne mænd, 80 % var hvide, 72 % af forsøgspersonerne havde en IGA (hånd og fod)-score ved *baseline* på 3 (moderat atopisk dermatitis på hænder og fødder), og 28 % af patienterne havde en IGA (hånd og fod)-score ved *baseline* på 4 (svær atopisk dermatitis på hænder og fødder). Den ugentlige gennemsnitlige NRS-score for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder ved *baseline* var 7,1.

Det primære endepunkt var andelen af patienter med en IGA hånd- og fodscore på 0 ("eksemfri") eller 1 ("næsten eksemfri") ved uge 16. Det vigtigste sekundære endepunkt var reduktion af kløe målt ved NRS for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder (≥ 4 -point forbedring). Andre patienter rapporterede resultater, som omfattede vurdering af NRS for hudsmerte i hænder og fødder (0-10), NRS for søvnkvalitet (0-10), livskvalitet i *Hand Eczema Questionnaire* (0-117) (QoLHEQ) og arbejdsproduktivitet og -svækkelse (WPAI) (0-100 %).

Andelen af patienter med en IGA (hånd og fod) på 0 til 1 ved uge 16 var 40,3 % for dupilumab og 16,7 % for placebo (behandlingsforskel 23,6; 95 % CI: 8,84; 38,42). Andelen af patienter med forbedring (reduktion) af ugentlig gennemsnitlig NRS for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder på ≥ 4 ved uge 16 var 52,2 % for dupilumab og 13,6 % for placebo (behandlingsforskel 38,6; 95 % CI: 24,06; 53,15).

Større forbedringer i NRS for hudsmerte i hænder og fødder, NRS for søvnkvalitet, QoLHEQ-score og WPAI for overordnet arbejds-svækkelse og nedsat rutineaktivitet fra *baseline* til uge 16 blev set i dupilumabgruppen sammenlignet med placebogruppen (LS gennemsnitlig ændring af dupilumab vs. placebo: henholdsvis -4,66 vs -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 vs -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 vs -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % vs -22,83 % [nominel $p < 0,001$] og -36,39 % vs -21,26 % [nominel $p < 0,001$]).

Klinisk virkning og sikkerhed ved astma

Astmaudviklingsprogrammet omfattede tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier med parallelgruppebehandling (DRI12544, QUEST og VENTURE) af 24 til 52 ugers behandlingsvarighed og i alt 2.888 patienter (12 år og derover) blev inkluderet i studierne.

Patienterne blev inkluderet uden krav om minimum *baseline*-niveau for eosinofiltal i blodet eller andre type 2-inflammatoriske biomarkører (f.eks. FeNO eller IgE). Behandlingsvejledningerne for astma definerer type 2-inflammation som eosinofili ≥ 150 celler/mikrol og/eller FeNO ≥ 20 ppb. I studie DRI12544 og QUEST omfattede den præspecificerede undergruppeanalyse blodeosinofili ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 og ≥ 50 ppb.

DRI12544 var et 24 ugers dosisbestemmende studie, der inkluderede 776 patienter (18 år og derover). Dupilumab blev sammenlignet med placebo hos voksne patienter med moderat til svær astma, som blev behandlet med mellem til høj dosis inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende betaagonist. Det primære endepunkt var ændring fra *baseline* til uge 12 i FEV₁ (l). Den årlige forekomst af svære astmaeksacerbationer i den placebokontrollerede behandlingsperiode af 24 ugers varighed blev ligeledes vurderet. Resultaterne blev evalueret i den samlede population (uafhængigt af *baseline*-niveau af minimum eosinofiltal eller andre type 2-inflammatoriske biomarkører) og i undergrupper på grundlag af *baseline*-niveau af eosinofiltal i blodet.

QUEST var et 52 ugers bekræftende studie, som inkluderede 1.902 patienter (12 år og derover). Dupilumab blev sammenlignet med placebo hos 107 unge og 1.795 voksne patienter med persisterende astma, som blev behandlet med mellem til høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) og et yderligere lægemiddel. Patienter, der havde behov for et tredje lægemiddel kunne også deltage i studiet. De primære endepunkter var antal tilfælde af svære eksacerbationer på årsbasis i løbet af den 52 ugers placebokontrollerede periode og ændring fra *baseline* i præ-bronkodilatator FEV₁ ved uge 12 i den samlede population (uafhængigt af *baseline*-niveau af minimum eosinofiltal eller andre type 2-inflammatoriske biomarkører) og i undergrupper på grundlag af *baseline*-niveau af eosinofiltal i blodet og FeNO.

VENTURE var et 24 ugers oral kortikosteroid-reduktionsstudie med 210 astmapatienter, uafhængigt af *baseline*-niveau af type 2-inflammatoriske biomarkører, med et dagligt behov for orale kortikosteroider foruden regelmæssig anvendelse af høj dosis inhalationskortikosteroid plus et yderligere lægemiddel. Oral kortikosteroid-dosis blev optimeret under screeningperioden. Patienterne fortsatte med at tage deres eksisterende astmalægemiddel i løbet af studiet, men deres orale kortikosteroid-dosis blev reduceret hver 4. uge i reduktionsfasen (uge 4-20), så længe deres astmakontrol blev opretholdt. Det primære endepunkt var den procentvise reduktion af oral kortikosteroid-dosis vurderet i den samlede population og baseret på en sammenligning af oral kortikosteroid-dosis ved uge 20-24 (som opretholdt astmakontrol) med den tidligere optimerede (ved *baseline*) orale kortikosteroid-dosis.

Demografi og *baseline*-karakteristika i disse 3 studier er vist i nedenstående tabel 16.

Tabel 16: Demografi og *baseline*-karakteristika i astmastudier

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Kvinder	63,1	62,9	60,5
% Hvide	78,2	82,9	93,8
Varighed af astma (år), gennemsnit $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Har aldrig røget, (%)	77,4	80,7	80,5
Gennemsnitligt antal eksacerbationer i det foregående år $\pm$ SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Anvendelse af høj dosis inhaleret kortikosteroid (%) ^a	49,5	51,5	88,6

Prædosis FEV ₁ (L) ved <i>baseline</i> ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gennemsnitlig forventet procentvis FEV ₁ ved <i>baseline</i> (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Gennemsnitlig ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>)-5 score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gennemsnitlig AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamnese med atopiske lidelser % i alt (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)
Gennemsnitlig FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Patienter i % med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Gennemsnitlig total IgE IE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gennemsnitlig eosinofiltal ved <i>baseline</i> (± SD) celler/mikrol	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Patienter i % med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhaleret kortikosteroid; FEV₁ = Forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund; ACQ-5 = *Asthma Control Questionnaire*-5; AQLQ = *Asthma Quality of Life Questionnaire*; AD = atopisk dermatitis; NP = nasal polypose; AR = allergisk rinitis; FeNO = udåndet, fraktioneret nitrogenoxid; EOS = eosinofiltal i blodet
^a populationen i astmastudier med dupilumab omfattede patienter, der fik mellem og høj dosis inhalationskortikosteroid. Mellem dosis af inhalationskortikosteroid blev defineret som 500 mikrog fluticason eller tilsvarende pr. dag.

Eksacerbationer

I den samlede population i DRI12544- og QUEST-studiet oplevede forsøgspersoner, som fik enten dupilumab 200 mg eller 300 mg hver anden uge, signifikante reduktioner i hyppigheden af svære astmaeksacerbationer sammenlignet med placebo. Der sås en større reduktion i eksacerbationer hos studiepersoner med højere *baseline*-niveauer for type 2-inflammatoriske biomarkører som f.eks. eosinofilniveau i blodet eller FeNO (tabel 17 og tabel 18).

Tabel 17: Hyppighed af svære eksacerbationer i DRI12544 og QUEST (eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Baseline = 100 cells/mm ³ = 300 celler/mikrol								
Behandling	Eosinofiltal i blodet ved baseline							
	≥150 celler/mikrol				≥300 celler/mikrol			
	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppig- hedsratio (95 % KI)		N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppig- hedsratio (95 % KI)	
<i>Alle svære eksacerbationer</i>								
DRI12544-studiet								
Dupilumab 200 mg hver anden uge	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %

hver anden uge								
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
QUEST-studiet								
Dupilumab 200 mg hver anden	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^c (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^c (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-værdi = 0,0003, ^bp-værdi = 0,0001, ^cp-værdi = 0,0116, ^dp-værdi = 0,0024, ^ep-værdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^fnominel p-værdi < 0,0001

Tabel 18. Hyppighed af svære eksacerbationer i QUEST defineret ud fra FeNO undergrupper ved *baseline*

Behandling	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppighedsratio (95 % KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg hver anden uge	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg hver anden uge	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a nominel p-værdi < 0,0001

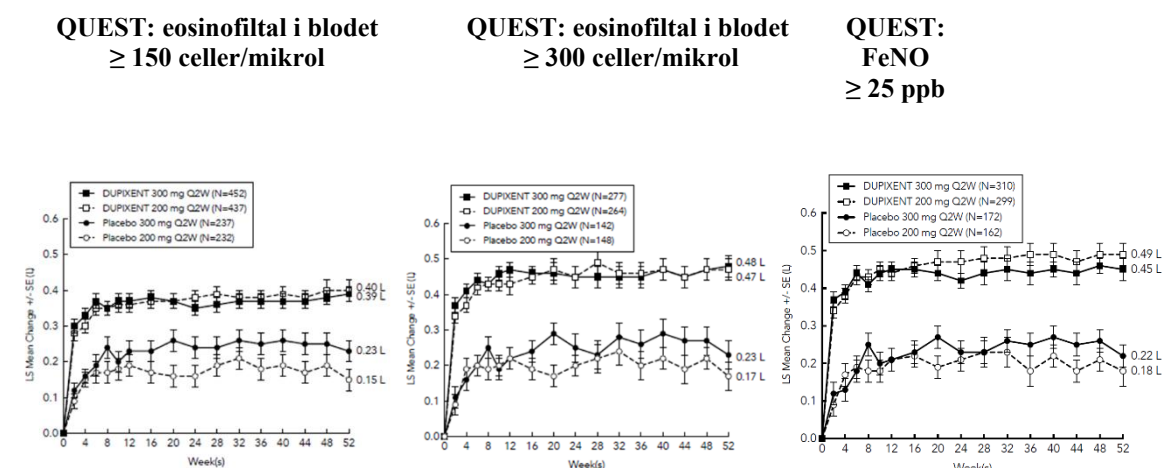
I den samlede analyse af DRI12544 og QUEST var hospitalsindlæggelser og/eller besøg på skadestuen på grund af svære eksacerbationer reduceret med 25,5 % og 46,9 % med henholdsvis 200 mg eller 300 mg hver anden uge.

Lungefunktion

Der blev observeret klinisk signifikante stigninger i præ-bronkodilatator FEV₁ ved uge 12 for DRI12544 og QUEST. Der sås større forbedringer i FEV₁ hos studiepersoner med højere *baseline*-niveauer for type 2-inflammatoriske biomarkører som f.eks. eosinofilniveau i blodet eller FeNO (tabel 19 og tabel 20).

Der blev observeret signifikante forbedringer i FEV₁ allerede ved uge 2 efter den første dosis dupilumab ved en dosis på både 200 mg og 300 mg, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 24 (DRI12544) og til og med uge 52 i QUEST-studiet (se figur 3).

Figur 3: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ (l) over tid (eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb) i QUEST



Tabel 19: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12 i DRI12544 og QUEST (eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling	Eosinofiltal i blodet ved <i>baseline</i>					
	≥ 150 celler/mikrol			≥ 300 celler/mikrol		
	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel versus placebo (95 % KI)	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel versus placebo (95 % KI)
DRI12544-studiet						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg hver anden uge	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-studiet						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg hver anden uge	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-værdi < 0,0001, ^bp-værdi = 0,0004, ^cp-værdi = 0,0008, ^dp-værdi = 0,0063, ^ep-værdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^fnominel p-værdi < 0,0001

Tabel 20: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12 og uge 52 i QUEST ud fra FeNO-undergrupper ved *baseline*

Behandling	Ved uge 12				Ved uge 52	
	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)	
FeNO $\geq$ 25 ppb						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a	
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)		
FeNO $\geq$ 50 ppb						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a	
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a	
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)		

^anominel p-værdi < 0,0001

Livskvalitet/patientrapporterede resultater ved astma

Præspecificerede sekundære endepunkter for ACQ-5- og AQLQ(S)-responsrater blev analyseret ved uge 24 (DRI12544 og VENTURE) og ved uge 52 (QUEST, tabel 21). Responsraten blev defineret som en forbedring i score på 0,5 eller derover (skala fra 0 til 6 for ACQ-5 og 1 til 7 for AQLQ(S)). Der blev observeret forbedringer i ACQ-5 og AQLQ(S) allerede ved uge 2, og de blev opretholdt i 24 uger i DRI12544-studiet og 52 uger i QUEST-studiet. Lignende resultater blev observeret i VENTURE-studiet.

Tabel 21: ACQ-5 og AQLQ(S) responsrater ved uge 52 i QUEST

PRO	Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol		EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Response-rate %	N	Response-rate (%)	N	Response-rate (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg hver anden uge	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg hver anden uge	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg hver anden uge	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6

Dupilumab 300 mg hver anden uge	408	62,0	248	64,5	277	65,3
Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oral kortikosteroid-reduktionsstudie (VENTURE)

VENTURE-studiet undersøgte dupilumabs virkning på reduktion af vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider. Karakteristika ved *baseline* er vist i tabel 16. Alle patienter havde fået behandling med oral kortikosteroid i mindst 6 måneder forud for studiets begyndelse. Gennemsnitlig kortikosteroidanvendelse ved *baseline* var 11,75 mg i placebogruppen og 10,75 mg i gruppen, der fik dupilumab.

I dette studie af 24 ugers varighed var hyppigheden af astmaeksacerbationer (defineret som en midlertidig stigning i dosis af oral kortikosteroid i mindst 3 dage) reduceret med 59 % hos studiepersoner, der fik dupilumab sammenlignet med de studiepersoner, der fik placebo (hyppighed på årsbasis på 0,65 og 1,60 for henholdsvis dupilumab-gruppen og placebogruppen; hyppighedsratio 0,41 [95 % KI 0,26; 0,63]) og forbedret præ-bronkodilator FEV₁ fra *baseline* til uge 24 var større hos studiepersoner, der fik dupilumab end hos studiepersoner, der fik placebo (LS gennemsnitlig ændring for dupilumab *versus* placebo på 0,22 l [95 % KI: 0,09 til 0,34 l]). Virkning på lungefunktion, orale steroider og reduktion i eksacerbationer var ens uanset *baseline*-niveau af type 2-inflammatoriske biomarkører (f.eks. eosinofiltal i blodet, FeNO). ACQ-5 og AQLQ(S) blev ligeledes evalueret i VENTURE og viste resultater, der lignede resultaterne fra QUEST.

Resultaterne for VENTURE i forhold til biomarkører ved *baseline* er vist i tabel 22.

Tabel 22: Dupilumabs effekt på dosisreduktion af oral kortikosteroid, VENTURE (eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS i blodet ved <i>baseline</i> ≥ 150 celler/mikrol		EOS i blodet ved <i>baseline</i> ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=57	Placebo N=57
Primært endepunkt (uge 24)						
Procentvis reduktion i oral kortikosteroid fra <i>baseline</i>						
Gennemsnitlig samlet procentvis ændring fra <i>baseline</i> (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Forskel (% [95 % KI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Median % reduktion i daglig oral kortikosteroiddosis fra <i>baseline</i>	100	50	100	50	100	50
Procentvis reduktion fra <i>baseline</i>	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
Ingen reduktion eller stigning i oral kortikosteroiddosis, eller udgik af studiet						

Sekundært endepunkt (uge 24) ^a						
Andel af patienter, der opnåede reduktion af oral kortikosteroiddosis til <5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95 % KI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a estimater baseret på logistisk regressionsmodel, ^b nominel p-værdi < 0,0001, ^c nominel p-værdi = 0,0001,

^d nominel p-værdi = 0,0002

Langtidsforlængelsesstudie (TRAVERSE)

Langtidssikkerheden af dupilumab hos 2.193 voksne og 89 unge med moderat til svær astma, inklusive 185 voksne med oral kortikosteroidafhængig astma, som tidligere havde deltaget i kliniske studier med dupilumab (DRI12544, QUEST, og VENTURE) blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (TRAVERSE) (se pkt. 4.8). Effekten blev målt som et sekundært endepunkt, var i overensstemmelse med de observerede resultater i hovedstudierne og blev opretholdt i op til 96 uger. Der var vedvarende reduktion i eksacerbationer samt forbedring af lungefunktion hos voksne med oral kortikosteroidafhængig astma, på trods af et fald eller ophør af oral kortikosteroid dosis i op til 96 uger.

Pædiatrisk studie (6-11 år; VOYAGE)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af 52 ugers varighed (VOYAGE) hos 408 patienter i alderen 6-11 år med moderat til svær astma, der fik mellem eller høj dosis inhalationskortikosteroid og et andet forebyggende lægemiddel eller udelukkende høj dosis inhalationskortikosteroid. Patienterne blev randomiseret til dupilumab (N=273) eller tilsvarende placebo (N=135) hver anden uge baseret på en kropsvægt på henholdsvis ≤ 30 kg eller > 30 kg. Effekten blev evalueret i populationer med type 2-inflammation defineret som eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb.

Det primære endepunkt var den årlige hyppighed af hændelser med svær eksacerbation i løbet af den 52 ugers placebokontrollerede periode, og det vigtigste sekundære endepunkt var ændringen i procent fra *baseline* for forventet præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12. Yderligere sekundære endepunkter omfattede gennemsnitlig ændring fra *baseline* og responsrater i ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA score. Demografi og *baseline*-karakteristika for VOYAGE er vist i nedenstående tabel 23.

Tabel 23. Demografi og *baseline*-karakteristika for VOYAGE

Parameter	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 celler/mikrol (N = 259)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Kvinder	34,3	32,8
% Hvide	88,6	87,3
Gennemsnitlig kropsvægt (kg)	36,09	35,94
Gennemsnitligt antal eksacerbationer i det foregående år ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS-dosis (%)		

Mellem Høj	55,7 43,4	54,4 44,4
Prædosis FEV ₁ (l) ved <i>baseline</i> (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Gennemsnitlig forventet procentvis FEV ₁ (%) (±SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Gennemsnitlig % reversibilitet (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Gennemsnitlig ACQ-7-IA score (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Gennemsnitlig PAQLQ(S)-IA score (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Anamnese med atopiske lidelser % i alt (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Gennemsnitlig total IgE IE/mL (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Gennemsnitlig FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Patienter i % med FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Gennemsnitlig eosinofiltal ved <i>baseline</i> (± SD) celler/mikrol	570 (380)	710 (360)
Patienter i % med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	94,6 74	0 100

ICS = inhaleret kortikosteroid; FEV₁ = Forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7-Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; AD = atopisk dermatitis; AR = allergisk rinitis; EOS = eosinofiltal i blodet; FeNO = udåndet, fraktioneret nitrogenoxid

Dupilumab reducerede signifikant den årlige forekomst af hændelser med svær astmaeksacerbation i løbet af den 52 ugers behandlingsperiode sammenlignet med placebo i populationen med type 2-inflammation og i populationen, der defineredes ved eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*. Der blev observeret klinisk signifikante forbedringer i procent ved forventet præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12. Der blev også observeret forbedringer for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA ved uge 24, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 52. Der blev observeret højere responsrater for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA ved uge 24 sammenlignet med placebo. Resultater for effekt for VOYAGE er vist i tabel 24.

I populationen med type 2-inflammation var LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ 0,22 l ved uge 12 i dupilumab-gruppen og 0,12 l i placebogruppen med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo på 0,10 l (95 % KI: 0,04; 0,16). Behandlingseffekten blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo ved uge 52 på 0,17 l (95 % KI: 0,09; 0,24).

I populationen, der var defineret ved eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 300 celler/mikrol, var LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ 0,22 l ved uge 12 i dupilumab-gruppen og 0,12 l i placebogruppen med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo på 0,10 l (95 % KI: 0,03; 0,17). Behandlingseffekten blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo ved uge 52 på 0,17 l (95 % KI: 0,09; 0,26).

I begge primære effektpopulationer sås en hurtig forbedring i FEF₂₅₋₇₅ % og FEV₁/FVC (indtræden af ændring blev observeret allerede ved uge 2), og forbedringen blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode, se tabel 24.

Tabel 24: Hyppighed af svære eksacerbationer, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i FEV₁, ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA responsrater i VOYAGE

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥20 ppb		
Svære eksacerbationer pr. år over 52 uger									
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppigheds- ratio (95 % KI)	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppigheds- ratio (95 % KI)	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppighed s-ratio (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i procent forventet FEV ₁ ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskels <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskels <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i procent forventet FEF 25-75 % ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i FEV ₁ /FVC % ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)

(≥30 kg)									
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA ved uge 24^a									
	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^e (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA ved uge 24^a									
	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥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)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

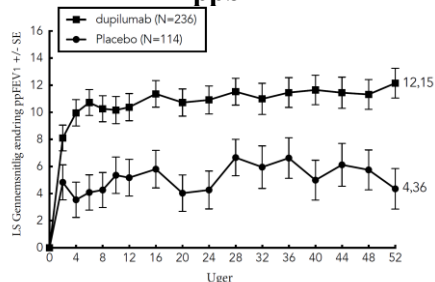
^aresponsraten blev defineret som en forbedring i score på 0,5 eller mere (skala fra 0-6 for ACQ-7-IA og 1-7 for PAQLQ(S))
^bp-værdi < 0,0001; ^cp-værdi < 0,001, ^dp-værdi < 0,01 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^enominel p-værdi < 0,0001, ^fnominel p-værdi < 0,01, ^gnominel p-værdi < 0,05

Der blev observeret signifikante forbedringer i procent i forventet FEV₁ allerede ved uge 2, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 52 i VOYAGE-studiet.

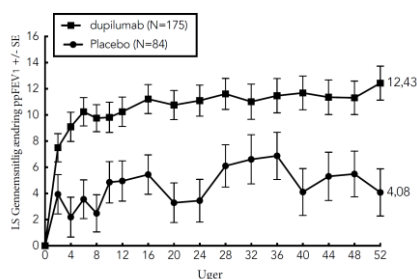
Forbedringer i procent i forventet FEV₁ over tid i VOYAGE er vist i figur 4.

Figur 4: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i procent ved forventet præ-bronkodilator FEV₁ (I) over tid i VOYAGE (*baseline* eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb, eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*)

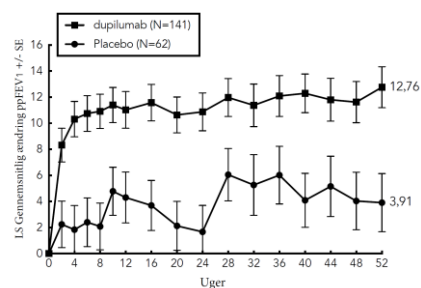
Eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb



Eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol



FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*



I populationen med type 2-inflammation i VOYAGE blev det gennemsnitlige samlede årlige antal behandlingsforløb med systemisk kortikosteroid pga. astma reduceret med 59,3 % *versus* placebo

(0,350 [95 % KI: 0,256; 0,477] *versus* 0,860 [95 % KI: 0,616; 1,200]). I populationen, der blev defineret som *baseline* eosinofiltal i blodet ≥ 300 celler/mikrol, blev det gennemsnitlige samlede årlige antal behandlingsforløb med systemisk kortikosteroid pga. astma reduceret med 66,0 % *versus* placebo (0,274 [95 % KI: 0,188; 0,399] *versus* 0,806 [95 % KI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab forbedrede den overordnede helbredstilstand målt med *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale* (EQ-VAS) i både populationen med type 2-inflammation og populationen med *baseline* eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/mikrol ved uge 52; LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo var henholdsvis 4,73 (95 % KI: 1,18; 8,28) og 3,38 (95 % KI: -0,66; 7,43).

Dupilumab reducerede påvirkningen af pædiatriske patienters astma på omsorgspersonens livskvalitet målt med *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) i både populationen med type 2-inflammation og populationen med *baseline* eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/mikrol ved uge 52; LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo var henholdsvis 0,47 (95 % KI: 0,22; 0,72) og 0,50 (95 % KI: 0,21; 0,79).

Langtidsforlængelsesstudie (EXCURSION)

Virkningen af dupilumab, målt som et sekundært endepunkt, blev vurderet hos 365 pædiatriske astmapatienter (i alderen 6 til 11 år) i langtids sikkerhedsstudiet (EXCURSION). Der var vedvarende reduktion i eksacerbationer, der krævede hospitalsindlæggelse og/eller besøg på skadestuen, og en reduktion i eksponering for systemisk oral kortikosteroid. Der blev observeret vedvarende forbedring af lungefunktionen på tværs af flere parametre herunder procent forventet FEV₁, procent forventet FVC, FEV₁/FVC-ratio og procent forventet FEF 25-75 %. Ydermere opnåede og/eller opretholdt 75 % af patienterne normal lungefunktion med procent forventet præ-bronkodilator FEV₁ > 80 % ved afslutningen af EXCURSION. Virkningen blev opretholdt i en kumulativ behandlingsperiode på op til 104 uger (VOYAGE og EXCURSION).

Effektstudie efter markedsføring (VESTIGE)

Effekten af dupilumab blev evalueret hos 109 voksne astmapatienter med et eosinofiltal i blodet ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb, som behøvede regelmæssig behandling med mellem til høj dosis inhalationskortikosteroider plus et yderligere lægemiddel i det randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede, multinationale fase 4 studie (VESTIGE).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2 til 1 til at modtage henholdsvis dupilumab 300 mg hver 2. uge (efter en startdosis på 600 mg på dag 1) eller placebo.

Det primære endepunkt for VESTIGE var andelen af patienter, der opnåede FeNO < 25 ppb ved uge 24.

I dette 24-ugers studie var gennemsnitsalderen 50,4 år, 62,4 % af patienterne var kvinder, og 89,9 % var hvide. Den gennemsnitlige FeNO (ppb) ved *baseline* var henholdsvis 52,7 og 63,1 for placebo og dupilumab, og det gennemsnitlige eosinofiltal i blodet (celler/mikrol) ved *baseline* var 603,1 i placebogruppen og 582,0 i dupilumabgruppen.

En højere andel af patienter behandlet med dupilumab 300 mg hver 2. uge opnåede FeNO < 25 ppb ved uge 24 sammenlignet med placebo (56,9 vs 10,8 OR:9,81[3,13; 30,82]). Der var 41 respondenter i dupilumabgruppen og 4 respondenter i placebogruppen med en behandlingsforskel på 46,1 %.

Klinisk virkning ved kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP)

Udviklingsprogrammet for kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP) omfattede to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier med parallelgruppebehandling (SINUS-24 og SINUS-52) med 724 patienter i alderen 18 år og derover, som fik baggrundsbehandling med intranasal kortikosteroid (INCS). Studierne omfattede patienter med svær CRSwNP på trods af tidligere sino-nasal operation eller behandling med systemisk

kortikosteroid, eller som var uegnede til at få systemisk kortikosteroid i de forudgående 2 år. Undsættende behandling med systemisk kortikosteroid eller operation var tilladt under studierne efter investigatorens skøn. Alle patienter viste tegn på opacifikation af sinus ved Lund MacKay (LMK) CT-scanning af sinus, og 73 % til 90 % af patienterne havde opacifikation af hver sinus. Patienterne blev stratificeret i henhold til deres anamnese med tidligere operation og komorbid astma/luftvejssygdom forværret af et non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID-ERD).

De co-primære endepunkter for virkning var ændring fra *baseline* til uge 24 i endoskopisk score for bilaterale nasalpolypper (NPS) vurderet af centrale, blinde eksperter og gennemsnitlig ændring fra *baseline* til uge 24 i score for nasal kongestion/nasal obstruktion i en periode på 28 days (NC), hvilket patienterne hver dag noterede i en dagbog. For NPS blev polypper på hver side af næsen bedømt på en kategorisk skala (0=ingen polypper; 1=små polypper i meatus medius, som ikke når under den nederste kant af concha nasalis media; 2=polypper, som når under den nederste kant af concha nasalis media; 3=store polypper, som når under den nederste kant af concha nasalis inferior eller polypper medial til concha nasalis media; 4=store polypper, som forårsager komplet tilstopning af den inferiøre næsehule). Den samlede score var summen af de højre og venstre scoretal. Nasal kongestion blev bedømt dagligt af studiepersonerne på en kategorisk sværhedsgradsskala fra 0 til 3 (0=ingen symptomer; 1=lette symptomer; 2=moderate symptomer; 3=svære symptomer).

Demografi og *baseline*-karakteristika i disse 2 studier er vist i nedenstående tabel 25.

Tabel 25: Demografi og *baseline*-karakteristika i CRSwNP-studier

Parameter	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% mænd	57,2	62,3
Varighed af CRSwNP, gennemsnit (år) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Patienter med ≥ 1 tidligere operation (%)	71,7	58,3
Patienter, der har anvendt systemisk kortikosteroid i de forgangne 2 år (%)	64,9	80,1
Gennemsnitlig bilateral endoskopisk NPS ^a (SD), interval 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Gennemsnitlig nasal kongestion (NC)-score ^a (SD) interval 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Gennemsnitlig samlet LMK sinus CT-score ^a (SD), interval 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Gennemsnitlig lugtesanstest (UPSIT)-score ^a (SD), interval 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Gennemsnitligt tab af lugtesans-score ^a (AM), (SD) interval 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Gennemsnitlig samlet SNOT-22-score ^a (SD), interval 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Gennemsnitlig <i>Rhinosinusitis severity scale</i> ^a (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Gennemsnitligt eosinofiltal i blodet (celler/mikroliter)(SD)	437 (333)	431 (353)
Gennemsnitligt samlet IgE IE/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Samlet anamnese med atopisk sygdom (type 2 inflammatorisk sygdom) i %	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Gennemsnitlig FEV ₁ (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Gennemsnitlig FEV ₁ forventet procent (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Gennemsnitlig ACQ-6 score ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^aen højere score er udtryk for en højere sygdomssværhedsgrad med undtagelse af UPSIT, hvor en højere score er udtryk for en lavere sygdomssværhedsgrad; SD = standardafvigelse; AM = morgen; NPS = score for nasale

polypper; UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test*; SNOT-22 = *22-item Sino-Nasal Outcome Test*; VAS = visuel analog skala; FEV₁ = forceret ekspirationsvolumen på 1 sekund; ACQ-6 = *Asthma Control Questionnaire-6*; NSAID-ERD = acetylsalicylsyre/non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel forværret luftvejssygdom

Klinisk respons (SINUS-24 og SINUS-52)

Resultaterne for primære og sekundære endepunkter i CRSwNP-studier er vist i tabel 26.

Tabel 26: Resultater for primære og sekundære endepunkter i CRSwNP-studier

		SINUS -24				SINUS -52				
		Placebo (n=133)	Dupilumab 300 mg hver anden uge (n=143)	LS gennemsnitlig forskkel <i>versus</i> placebo (95 % KI)		Placebo (n=153)	Dupilumab 300 mg hver anden uge (n=295)	LS gennemsnitlig forskkel <i>versus</i> placebo (95 % KI)		
Primære endpunkter ved uge 24										
Score	Gennem snitlig <i>baseline</i>	LS gen- nemsnit- lig ændring	Gennem -snitlig <i>baseline</i>	LS gen- nem- snitlig ænd- ring		Gennem snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig ændring	Gennem- snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig ændring	
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)
Vigtigste sekundære endepunkter ved uge 24										
Score	Gennem snitlig <i>baseline</i>	LS gen- nemsnit- lig ændring	Gennem -snitlig <i>baseline</i>	LS gen- nem- snitlig ænd- ring		Gennem snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig ændring	Gennem- snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig ændring	
LMK- score ved CT- scanning af sinus	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)
Samlet symptom- score	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)
Tab af lugtesans	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)

En reduktion i score er udtryk for forbedring med undtagelse af UPSIT, hvor en stigning er udtryk for forbedring.

Samlet symptomscore er en sammensat sværhedscore bestående af summen af daglige symptomer på NC, tab af lugtesans og anterior/posterior rhinoré.

NC = nasal kongestion, NPS = score for nasal polypose; LMK = Total Lund-MacKay-score ved CT-scanning;

UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test*; SNOT-22 = *22-item Sino-Nasal Outcome Test*;

TSS = samlet symptomscore; VAS = visuel analog skala for rhinosinuitis

(alle p-værdier < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); nominal for VAS)

Resultaterne for SINUS-52-studiet ved uge 52 er vist i tabel 27.

Tabel 27: Effektræsultater ved uge 52 i SINUS-52-studiet

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300 mg hver anden uge (n=150)		LS gennemsnitlig forskøl <i>versus</i> placebo (95 % KI)	Dupilumab 300 mg hver anden uge-hver fjerde uge (n=145)		LS gennem- snitlig forskøl <i>versus</i> placebo (95 % KI)
	Gennem- snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskøl	Gennem- snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskøl		Gennem- snitlig <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskøl	
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-score ved CT- scanning af sinus	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)
Samlet symptomscore	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)
Tab af lugtesans	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)

En reduktion i score er udtryk for forbedring med undtagelse af UPSIT, hvor en stigning er udtryk for forbedring.

Samlet symptomscore er en sammensat sværhedscore bestående af summen af daglige symptomer på NC, tab af lugtesans og anterior/posterior rhinoré.

NC = nasal kongestion, NPS = score for nasal polypose; LMK = Total Lund-MacKay-score ved CT-scanning;

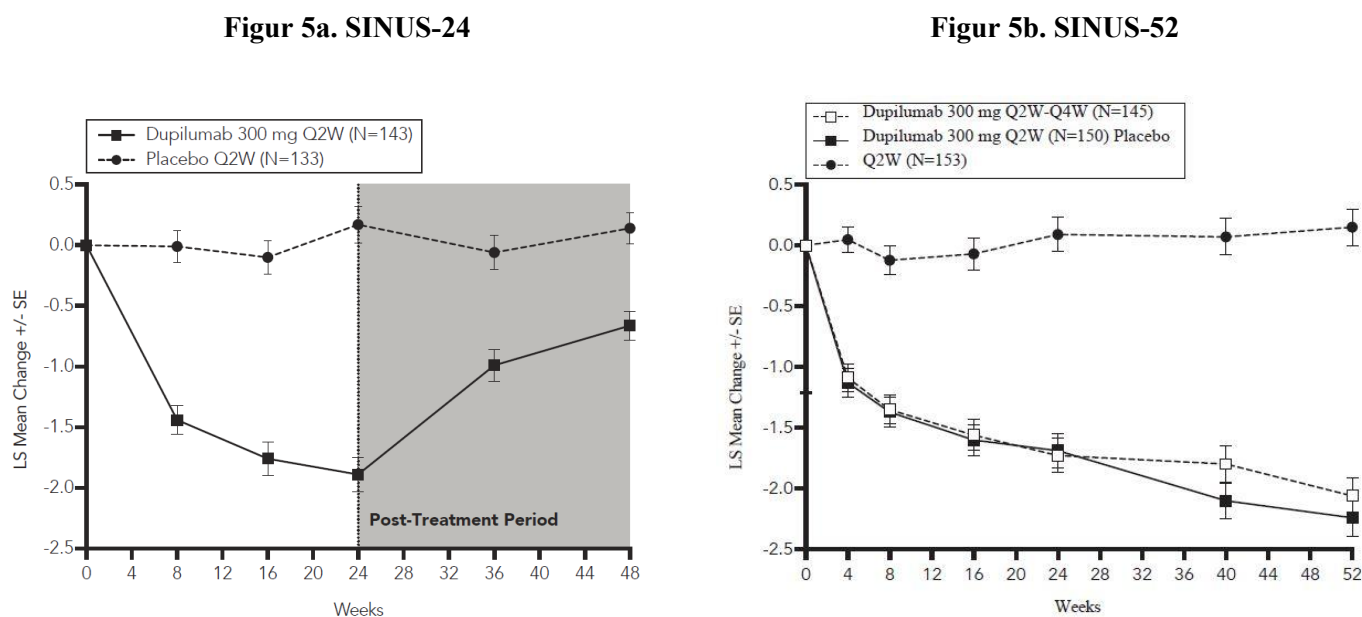
UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test*; SNOT-22 = *22-item Sino-Nasal Outcome Test*;

TSS = samlet symptomscore; VAS = visuel analog skala for rhinosinuitis

^ap-værdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^bnominel p-værdi < 0.0001

Der blev observeret statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld effekt i SINUS-24 med hensyn til forbedring af scoren for bilateral endoskopisk NPS ved uge 24. I post-behandlingsperioden, hvor patienterne ikke blev behandlet med dupilumab, aftog behandlingseffekten med tiden (se figur 5a). Tilsvarende resultater blev ligeledes observeret i SINUS-52 ved både uge 24 og uge 52 med en gradvis forbedring over tid (se figur 5b).

Figur 5. LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i score for bilateral nasale polypper (NPS) i SINUS-24 og SINUS-52 – ITT-population



I begge studier blev der observeret signifikant bedring af NC og dagligt tab af lugtesans allerede ved den første vurdering ved uge 4. LS gennemsnitlig ændring for NC ved uge 4 i dupilumab-gruppen *versus* placebogruppen var -0,41 (95 % KI: -0,52; -0,30) i SINUS-24 og -0,37 (95 % KI: -0,46; -0,27) i SINUS-52. LS gennemsnitlig ændring for tab af lugtesans ved uge 4 i dupilumab-gruppen *versus* placebogruppen var -0,34 (95 % KI: -0,44; -0,25) i SINUS-24 og -0,31 (95 % KI: -0,41; -0,22) i SINUS-52.

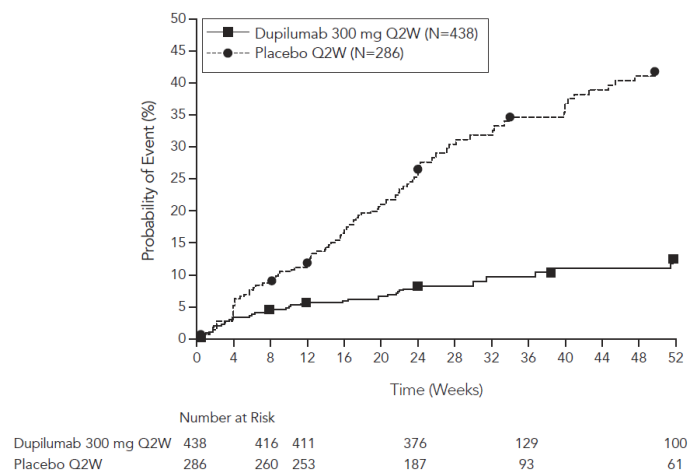
Der blev observeret en reduktion i andelen af patienter med anosmi i SINUS-24 og SINUS-52. Ved *baseline* havde 74 % til 79 % af patienterne anosmi, hvilket blev reduceret til 24 % i SINUS-24 og 30 % i SINUS-52 ved uge 24, sammenlignet med ingen ændring i placebogruppen. Der blev observeret forbedring af nasal maksimal inspiratorisk flow (NPIF) i SINUS-24 og SINUS-52 ved uge 24. LS gennemsnitlig ændring i dupilumab-gruppen *versus* placebogruppen var henholdsvis 40,4 l/min (95 % KI: 30,4; 50,4) og 36,6 l/min (95 % KI: 28,0; 45,3).

Blandt patienter med en rhinosinuitis VAS-score >7 ved *baseline* opnåede en højere andel af patienter VAS ≤7 i dupilumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen (83,3 % *versus* 39,4 % i SINUS-24 og 75,0 % *versus* 39,3 % i SINUS-52) ved uge 24.

I den samlede præspecificerede multiplicitetsjusterede analyse af to studier, resulterede behandling med dupilumab i signifikant reduktion af brug af systemisk kortikosteroid og behov for sino-nasal operation *versus* placebo (HR på 0,24; 95 % KI: 0,17; 0,35) (se figur 6). Andelen af patienter med behov for systemisk kortikosteroid blev reduceret med 74 % (HR på 0,26; 95 % KI: 0,18; 0,38). Det samlede antal behandlingsforløb med systemisk kortikosteroid pr. år blev reduceret med 75 % (RR på 0,25; 95 % KI: 0,17; 0,37). Den gennemsnitlige individuelle årlige ordination af den samlede dosis systemisk kortikosteroid (i mg) i behandlingsperioden var 71 % lavere i den samlede dupilumab-

gruppe sammenlignet med den samlede placebogruppe (henholdsvis 60,5 [531,3] mg *versus* 209,5 [497,2] mg). Andelen af patienter med behov for operation blev reduceret med 83 % (HR på 0,17; 95 % KI: 0,07; 0,46).

Figur 6. Kaplan Meier kurve over tid til første brug af systemisk kortikosteroid og/eller sino-nasal operation i behandlingsperioden – ITT-population [samlet SINUS-24 og SINUS-52]



Dupilumabs effekt på de primære endepunkter for NPS og nasal kongestion samt det vigtigste sekundære endepunkt for LMK-score ved CT af sinus var de samme hos patienter med tidligere operation og patienter uden tidligere operation.

Hos patienter med komorbid astma blev der observeret signifikant forbedring af FEV₁ og ACQ-6 ved uge 24 uafhængigt af eosinoflniveau i blodet ved *baseline*. Den samlede LS gennemsnitlige ændring fra *baseline* i FEV₁ ved uge 24 for 300 mg dupilumab hver anden uge var 0,14 *versus* -0,07 l for placebo, med en forskel på 0,21 l (95 % KI: 0,13; 0,29). Derudover blev der set forbedring af FEV₁ fra første post-*baseline* vurdering ved uge 8 i SINUS-24 og uge 4 i SINUS-52. Der blev observeret forbedring af ACQ-6 hos patienter med komorbid astma i begge studier. Respons blev defineret som en forbedring i score på 0,5 eller derover. LS gennemsnitlig ændring i dupilumab-gruppen *versus* placebo ved uge 24 var -0,76 (95 % KI: -1,00 til -0,51) i SINUS-24 og -0,94 (95 % KI: -1,19; -0,69) i SINUS-52.

ACQ-6-responsraten for dupilumab 300 mg hver anden uge for SINUS-24 ved uge 24 var 56 % *versus* 28 % for placebo (*odds ratio* 3,17; 95 % KI: 1,65; 6,09). ACQ-6 responsrate for dupilumab 300 mg hver anden uge for SINUS-52 var 46 % *versus* 14 % for placebo ved uge 52 (*odds ratio* 7,02; 95 % KI: 3,10; 15,90).

Hos patienter med NSAID-ERD var dupilumabs effekt på de primære endepunkter NPS og NC og det vigtigste sekundære endepunkt LMK-score for CT-scanning af sinus konsistent med den effekt, der blev observeret i den samlede CRSwNP-population.

Klinisk virkning ved prurigo nodularis (PN)

Prurigo nodularis (PN)-udviklingsprogrammet inkluderede to 24-ugers randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier med parallelgruppebehandling (PRIME og PRIME2) hos 311 patienter i alderen 18 år og ældre med moderat til svær PN, defineret som svær pruritus (WI-NRS ≥ 7 på en skala fra 0 til 10) og større end eller lig med 20 nodulære læsioner, hvis sygdom ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med topikale receptpligtige behandlinger, eller når disse behandlinger ikke var tilrådelige. PRIME og PRIME2 vurderede dupilumabs effekt på forbedring af kløe og dets effekt på PN-læsioner, *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) og smerte i huden.

I disse to studier fik patienterne enten dupilumab 600 mg (to injektioner af 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge administreret som en subkutan injektion i 24 uger eller matchende placebo.

I disse studier var gennemsnitsalderen 49,5 år, gennemsnitsvægten var 71,3 kg, 65,3 % var kvinder, 56,6 var hvide, 6,1 % var sorte og 34,1 % var asiatiske. Ved *baseline* var gennemsnits-WI-NRS 8,5, 66,3 % havde 20 til 100 noduler (moderat), 33,7 % havde flere end 100 noduler (svær), 99,7 % fik forudgående topikal behandling, 12,5 % fik forudgående systemisk kortikosteroid, 20,6 % fik forudgående systemisk non-steroid immunsuppressiva og 4,5 % fik forudgående gabapentinoider. Elleve procent af patienterne fik stabile doser af antidepressiva ved *baseline* og blev instrueret i at fortsætte behandlingen med disse lægemidler undervejs i studiet. 43,4 % havde atopi i anamnesen (defineret som en medicinsk anamnese med AD, allergisk rinitis/rinokonjunktivitis, astma eller fødevareallergi).

WI-NRS består af en enkelt del vurderet på en skala fra 0 ("ingen kløe") til 10 ("værst tænkelige kløe"). Deltagerne blev bedt om at vurdere intensiteten af deres værste pruritus (kløe) inden for de sidste 24 timer på denne skala. IGA-PN-S er en skala, der måler det tilnærmende antal noduler ved en 5-point skala fra 0 (ingen) til 4 (svær).

Det primære endepunkt for effekt var andelen af patienter med forbedringer (reduktion) i WI-NRS med ≥ 4 . Vigtige sekundære endepunkter inkluderede andelen af deltagere med IGA PN-S 0 eller 1 (svarende til 0-5 noduler).

Effektresultaterne for PRIME og PRIME2 er vist i tabel 28 og figur 7 og 8.

Tabel 28: Resultater af de primære og sekundære endepunkter i PRIME og PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N = 76)	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge (N = 75)	Forskel (95 % KI) for Dupilumab <i>versus</i> placebo	Placebo (N = 82)	Dupilumab 300 mg en gang hver anden uge (N = 78)	Forskel (95 % KI) for Dupilumab <i>versus</i> placebo
Andel af patienter med forbedring (reduktion) i WI-NRS med ≥ 4 point fra <i>baseline</i> til uge 24 (primær endepunkt i PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Andel af patienter med forbedring (reduktion) i WI-NRS med ≥ 4 point fra <i>baseline</i> til uge 12 (primær endepunkt i PRIME2) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49; 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34; 31,16)
Andel af patienter med IGA PN-S 0 eller 1 ved uge 24. ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)
Andel af patienter med forbedring (reduktion) i WI-NRS med ≥ 4 point fra <i>baseline</i> til uge 24 og en IGA PN-S 0 eller 1 ved uge 24 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42; 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09; 37,86)

Procentvis ændring fra <i>baseline</i> i WI-NRS ved uge 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Ændring fra <i>baseline</i> i DLQI ved uge 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Ændring fra <i>baseline</i> i hudsmerte-NRS ved uge 24 (SE) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Change from baseline in HADS at week 24 (SE) ^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

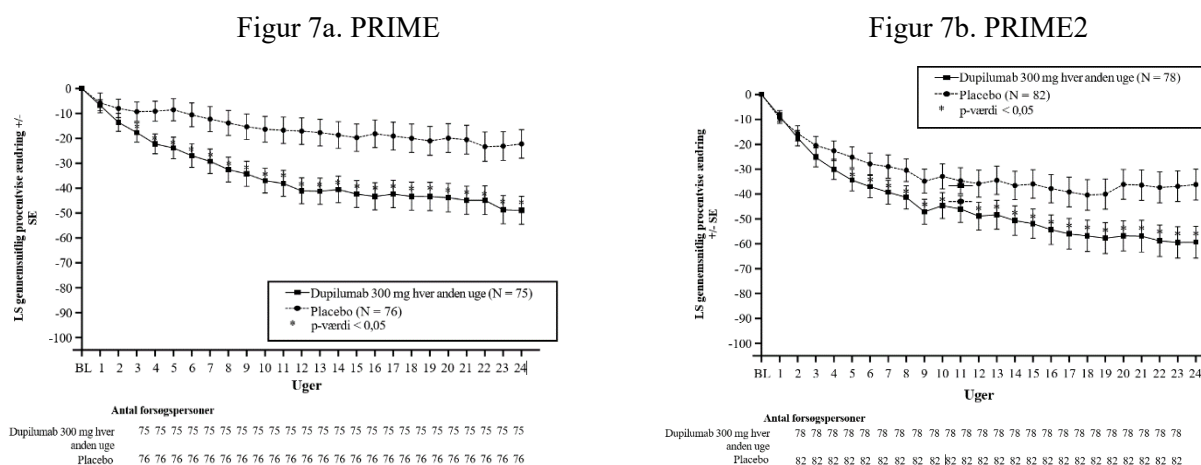
^aIkke justeret for mangfoldighed i PRIME.

^bPatienter, som tidligere havde fået undsættende behandling eller havde manglende data, blev betragtet som ikke-responder.

^cPatienter, som fik undsættende behandling eller stoppede behandlingen på grund af manglende effekt, blev registreret ud fra værste udførte observation; andre manglende data blev registreret ud fra multipel imputation.
SE = sekundært endepunkt

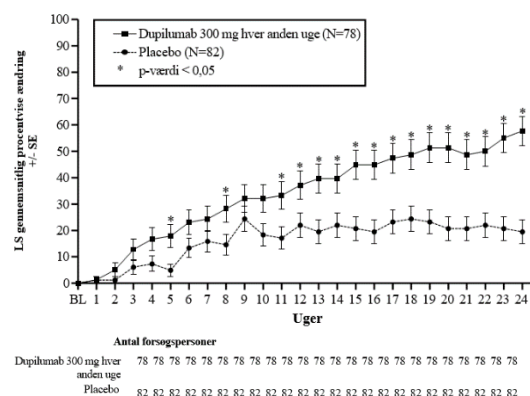
Indtræden af ændring fra *baseline* i WI-NRS, defineret som det første tidspunkt hvor forskellen fra placebo var og forblev signifikant (nominel $p < 0,05$) i det ugentlige gennemsnit af daglige WI-NRS, blev observeret allerede i uge 3 i PRIME (Figur 7a) og i uge 4 i PRIME2 (Figur 7b).

Figur 7: LS gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* i WI-NRS i PRIME og PRIME2 op til uge 24



En større andel af patienterne oplevede forbedringer af WI-NRS på ≥ 4 point fra *baseline* ved uge 4 og 11 i dupilumab-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i henholdsvis PRIME (figur 8a nominel $p < 0,007$) og PRIME2 (figur 8b nominel $p < 0,013$), og denne forskel forblev signifikant gennem hele behandlingsperioden.

Figur 8a. PRIME



Da behandling blev stoppet efter 24 uger, var der en indikation mod tilbagevenden af tegn og symptomer inden for 12-ugers opfølgningsperioden.

Voksne og pædiatriske patienter i alderen 12-17 år med EoE

I Del A blev i alt 81 patienter, hvoraf 61 var voksne, og 20 var pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år, randomiseret til at modtage enten 300 mg dupilumab hver uge (N = 42) eller placebo (N = 39). I Del B blev i alt 240 patienter, hvoraf 161 var voksne og 79 var pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år, randomiseret til at modtage enten 300 mg dupilumab hver uge (N = 80), 300 mg dupilumab hver anden uge (N = 81; doseringsregimet på 300 mg hver anden uge er ikke godkendt til EoE) eller placebo (N = 79). I Del C fik alle patienter, der tidligere deltog i Del A, 300 mg dupilumab (N = 77) hver uge. Af de patienter, der tidligere deltog i Del B, fik 111 dupilumab 300 mg hver uge i Del C. Undsættende behandling med systemiske og/eller topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket eller akut øsofageal dilatation var tilladt under studiet efter investigatorens skøn.

I Del A havde i alt 74,1 % af de inkluderede patienter en tidligere brug af topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket til behandling af EoE i anamnesen, og 43,2 % havde en tidligere øsofageal dilatation i anamnesen. I Del B havde i alt 73,3 % af de inkluderede patienter en tidligere brug af topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket til behandling af EoE i anamnesen, og 35,4 % havde en tidligere øsofageal dilatation i anamnesen.

De co-primære effektendepunkter i begge studier var andelen af patienter, der opnåede histologisk remission defineret som det højeste øsofageale intraepiteliale eosinofiltal på ≤ 6 eos/hpf i uge 24 og den absolutte ændring i den patientrapporterede DSQ-score fra *baseline* til uge 24. Sekundære endepunkter inkluderede ændring fra *baseline* i følgende: procentvis ændring i det maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal (eos/hpf), absolut ændring i Gennemsnitlig Gradescore (*Mean Grade Score*) i det histologiske scoresystem (*Histology Scoring System*, EoEHSS), absolut ændring i Gennemsnitlig Stadiescore (*Mean Stage Score*) fra EoEHSS, absolut ændring i EoE-Endoskopisk Referencescore (*Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS) og andel af patienter, der opnår et maksimalt øsofagealt intraepitelt eosinofiltal på < 15 eos/hpf.

Demografi og *baseline*-karakteristika for TREET Del A og B er angivet i tabel 29.

Tabel 29: Demografi and *baseline*-karakteristika (TREET Del A og B)

Parameter	TREET Del A (N = 81)	TREET Del B (N = 240)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% Mænd	60,5	63,8
% Hvide	96,3	90,4
Gennemsnitlig kropsvægt (kg) (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Gennemsnitlig BMI (kg/m ²) (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Gennemsnitlig varighed af EoE (år) (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Tidligere brug af topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket (%)	74,1	73,3
Tidligere øsofageale dilatationer (%)	43,2	35,4
Brug af PPI ved randomisering (%)	67,9	72,5
Fødevareelimineringssdiæt ved screening (%)	40,7	37,1
Gennemsnitlig DSQ (0-84 ^a) (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Gennemsnitlig højeste øsofageale intraepiteliale EOS-tal i 3 regioner (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Gennemsnitlig øsofageale intraepiteliale EOS-tal i 3 regioner (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Gennemsnitlig EoEHSS Gradescore [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Gennemsnitlig EoEHSS Stadiescore [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Gennemsnitlig EREFS samlet score [0-18 ^a] (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aHøjere score indikerer større sygdomssværhedsgrad
SD = standardafvigelse

Resultaterne for TREET Del A og B er angivet i tabel 30.

Tabel 30: Resultater for effekt af dupilumab ved uge 24 hos patienter i alderen 12 år og derover med EoE (TREET Del A og B)

	TREET Del A			TREET Del B		
	Dupilumab 300 mg hver uge N = 42	Placebo N = 39	Forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI) ^d	Dupilumab 300 mg hver uge N = 80	Placebo N = 79	Forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI) ^d
Co-primære endepunkter						
Andel af patienter, der opnår histologisk remission (højeste øsofageale intraepiteliale eosinofiltal ≤ 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)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i DSQ-score (0-84 ^a), LS gennemsnit (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)
Sekundære endepunkter						
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> i det højeste øsofageale intraepiteliale eosinofiltal, LS gennemsnit (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)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Gradscore (0-3 ^b), LS gennemsnit (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)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Stadiescore (0-3 ^b), LS gennemsnit (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)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoE-EREFS (0-18 ^c), LS gennemsnit (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)
Andel af patienter, der opnår det højeste øsofageale intraepiteliale eosinofiltal på <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)

^aSamlet DSQ-score hver anden uge varierer fra 0 til 84; højere score indikerer større hyppighed og sværhedsgrad af dysfagi

^bEoEHSS-score varierer fra 0 til 3; højere score indikerer større sværhedsgrad og omfang af histologiske abnormiteter

^cEoE-EREFS samlede score varierer fra 0 til 18; højere score indikerer forværrede inflammatoriske og remodellerings-fund ved hjælp af endoskopi

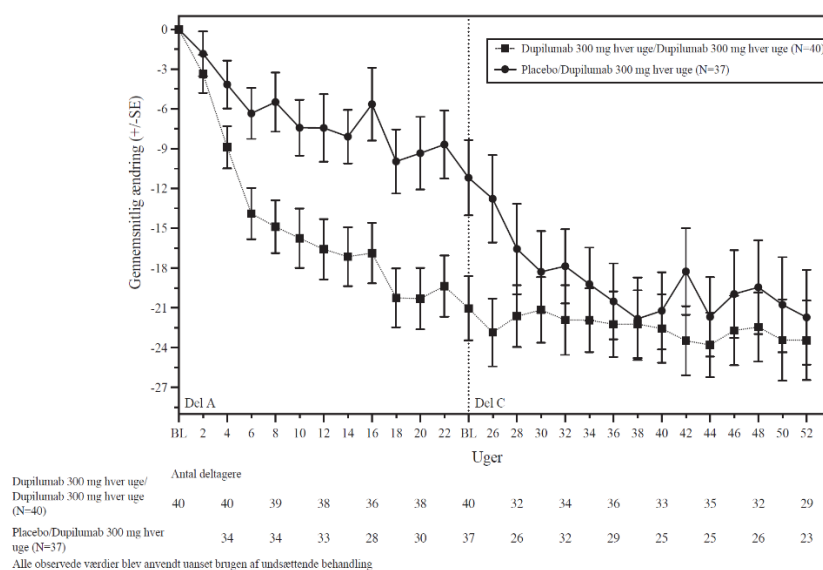
^dLS gennemsnitlig ændring for kontinuerlige endepunkter og absolut forskel i proportioner for kategoriske endepunkter

Effektresultaterne for co-primære og vigtigste sekundære endepunkter i undergruppen, der fik tidligere topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket og hos patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret, intolerante eller kontraindiceret til topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket, var i overensstemmelse med den samlede population.

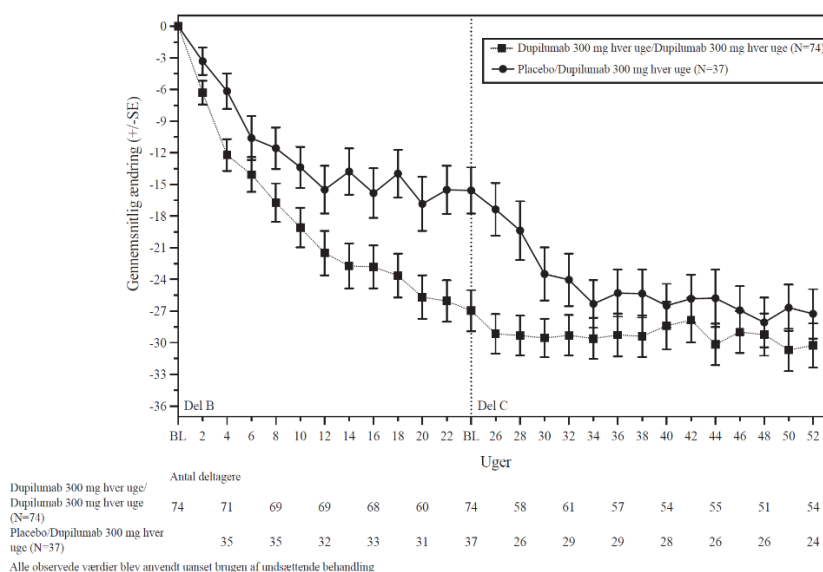
I Del A og B opnåede en større andel af patienter randomiseret til dupilumab histologisk remission (højeste øsofageale intraepiteliale eosinofiltal ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen af patienter med histologisk remission observeret efter 24 ugers behandling i Del A og B blev opretholdt i 52 uger i Del C. På samme måde blev andre histologiske og endoskopiske forbedringer opretholdt gennem 52 uger.

Behandling med dupilumab resulterede også i en signifikant forbedring i LS gennemsnitlig ændring i DSQ-score sammenlignet med placebo så tidligt som i uge 4 og blev opretholdt gennem uge 24. Virkningen i Del C svarede til resultaterne observeret i Del A og B, med en kontinuerlig forbedring af DSQ i op til 52 uger (TREET Del A og C Figur 9 og TREET Del B og C Figur 10).

Figur 9: LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i DSQ-score over tid hos patienter i alderen 12 år og derover med EoE (TREET Del A og C)



Figur 10: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i DSQ-score over tid hos patienter i alderen 12 år og derover med EoE (TREET Del B og C)



I overensstemmelse med forbedring i den samlede DSQ-score i TREET Del A og B, blev der observeret nominelt signifikante forbedringer i uge 24 sammenlignet med placebo i smerte relateret til dysfagi (DSQ-smertescore), sundhedsrelateret *QoL* (EoE-IQ) og hyppigheden af andre ikke-dysfagi symptomer (EoE-SQ).

Pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med EoE

Dupilumabs virkning og sikkerhed blev vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med EoE i et todelt studie op til 52 uger (EoE KIDS Del A og Del B). Alle inkluderede patienter skulle have gennemgået en mislykket konventionel medicinsk behandling (protonpumpehæmmere). 77,5 % blev behandlet med en anden konventionel medicinsk behandling (topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket) før inklusion, og 53,5 % af patienterne var ikke tilstrækkeligt kontrolleret, intolerante eller kontraindicerede overfor topikal kortikosteroidbehandling indtaget gennem munden og sunket. Egnede patienter havde ≥ 15 intraepiteliale eosinofiler pr. højeffektfelt (eos/hpf) på trods af et behandlingsforløb med en protonpumpehæmmer (PPI) enten før eller under screeningsperioden

samt havde tegn og symptomer på EoE i anamnesen. Del A var et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, multicenter, placebokontrolleret studie. Del B var en forlængelse af den aktive behandlingsperiode med evaluering af dupilumab-regimerne i yderligere 36 uger.

Del A evaluerede dupilumab vs. tilsvarende placebo ved doseringsregimer baseret på kropsvægt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge). Det anbefalede doseringsregime for dupilumab blev udvalgt til pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med en kropsvægt ≥ 40 kg (300 mg en gang om ugen) baseret på simuleringer med en populationsbaseret farmakokinetisk model for at matche eksponeringer hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 12-17 år med EoE, der fik 300 mg en gang om ugen, hvor histologisk og symptomatisk effekt blev observeret (se pkt. 5.1 og 5.2).

I alt 71 patienter blev inkluderet i Del A. Gennemsnitsalderen var 7 år (interval 1-11 år), medianvægten var 24,8 kg, 74,6 % af patienterne var mænd, 87,3 % var hvide, 9,9 % var sorte og 1,4 % var asiatiske. I alt 55 patienter fra Del A fortsatte i Del B.

Det primære effektendepunkt i Del A var andelen af patienter, der opnåede histologisk remission, defineret som det maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal på ≤ 6 eos/hpf ved uge 16. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter, der opnåede et maksimalt øsofagealt intraepiteliale eosinofiltal på < 15 eos/hpf og ændring fra *baseline* i følgende: maksimalt øsofagealt intraepiteliale eosinofiltal (eos/hpf), absolut ændring i Gennemsnitlig Gradescore (*Mean Grade Score*) i det histologiske scoresystem (*Histology Scoring System*, EoEHSS), absolut ændring i Gennemsnitlig Stadiesscore (*Mean Stage Score*) fra EoEHSS og absolut ændring i EoE-Endoskopisk Referencescore (*Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS). Indvirkningen på tegn på EoE blev målt ved observerede rapporterede udfald; Pædiatrisk EoE tegn/symptom spørgeskema til omsorgsperson (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C), vurderede andelen af dage med et eller flere tegn på EoE og Pædiatrisk Eosinofil Øsofagitis symptom Score (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) vurderede hyppighed og sværhedsgrad af tegnene på EoE.

Effektresultater for Del A er angivet i tabel 31 og herunder.

Tabel 31: Resultater for effekt af dupilumab ved uge 16 hos studiepersoner i alderen 1-11 år med EoE (EoE KIDS Del A)

	Dupilumab ^a N = 37	Placebo N = 34	Forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)
Primært endepunkt			
Andel af studiepersoner, der opnår histologisk remission (maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Sekundære endepunkter			
Andel af studiepersoner, der opnår maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal < 15 eos/hpf), n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> i det maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal, LS gennemsnit (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Gradescore (0-3 ^d), LS gennemsnit (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)

Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Stadiescore (0-3 ^d), LS gennemsnit (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoE-EREFS (0-18 ^e), LS gennemsnit (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT blev vurderet ved trinvis doseringsregimer baseret på kropsvægt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge)

^b Den procentvise ændring i histologisk remission blev estimeret ved hjælp af *Mantel-Haenszel* metoden, justeret for *baseline*-vægtgrupper (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg).

^c Forskellen i den absolutte ændring eller den procentvise ændring blev estimeret ved hjælp af ANCOVA modellen med *baseline* målinger som kovarianter og behandlingen, *baseline* vægtgruppe (≥ 5 to < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg), blev stratificeret som faste faktorer.

^d EoEHSS scorer i intervallet from 0 til 3; højere scorer indikerer højere sværhedsgrad og omfang af histologiske abnormiteter.

^e EoE-EREFS samlede scorer i intervallet fra 0 til 18; højere scorer indikerer dårligere endoskopiske inflammatoriske og remodellerings fund.

I Del A opnåede en større andel af de patienter, der blev randomiserede til dupilumab histologisk remission (maksimalt øsofagealt intraepitelt eosinofiltal på ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen af studiepersoner med histologisk remission observeret efter 16 ugers behandling i Del A blev bibeholdt i 52 uger i Del B.

Numerisk forbedring i andelen af dage med ét eller flere tegn på EoE (PESQ-C) blev observeret efter 16 ugers behandling med dupilumab i Del A og blev bibeholdt i 52 uger i Del B.

Der blev observeret en nominelt signifikant forbedring i hyppigheden og sværhedsgraden af tegn på EoE (PEESS-Caregiver) efter 16 ugers behandling i Del A. PEESS-Caregiver blev ikke målt i Del B.

Klinisk virkning ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Programmet for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) omfattede to randomiserede, dobbeltblindede, multicenter, parallelgruppe, placebokontrollerede studier (BOREAS og NOTUS) på 52 ugers behandlingsvarighed, hvor i alt 1874 voksne patienter med KOL deltog. Dupilumab blev evalueret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling.

Begge studier inkluderede patienter med diagnosen KOL med moderat til svær begrænsning af luftstrømmen (post-bronkodilator FEV₁/FVC-ratio $< 0,7$ og post-bronkodilator FEV₁ på 30 % til 70 % af forventet), kronisk produktiv hoste i mindst 3 måneder i det seneste år og et mindste eosinofiltal i blodet på 300 celler/mikrol ved screening. Patienterne var ukontrollerede med en Medical Research Council (MRC) dyspnø-score ≥ 2 (interval 0-4) og en eksacerbationsanamnese med mindst 2 moderate eller 1 svær eksacerbation i det foregående år på trods af, at de fik tredobbelt vedligeholdelsesbehandling bestående af en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (LAMA), langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og inhaleret kortikosteroid (ICS). Patienterne fik lov til at modtage vedligeholdelsesbehandling bestående af en LAMA og LABA, hvis et ICS var uegnet. Eksacerbationer blev defineret som moderat sværhedsgrad, hvis behandling med systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika var nødvendig eller som svær, hvis de resulterede i hospitalsindlæggelse eller observation i mere end 24 timer på en skadestue eller akutmodtagelse.

I begge studier blev patienter randomiseret til at få dupilumab 300 mg hver anden uge eller placebo i tillæg til deres igangværende vedligeholdelsesbehandling i 52 uger.

I begge studier var det primære endepunkt den årlige hyppighed af moderate eller svære KOL-eksacerbationer i løbet af behandlingsperioden på 52 uger. Sekundære endepunkter omfattede ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ i den samlede population og i undergruppen af patienter med FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline* i uge 12 og 52, ændring fra *baseline* i St. Georges Respiratory

Questionnaire (SGRQ) samlede score ved uge 52 og årlig hyppighed af moderate eller svære KOL-eksacerbationer i undergruppen af patienter med FeNO $\geq$ 20 ppb ved baseline i løbet af behandlingsperioden på 52 uger.

Demografi og *baseline*-karakteristika for BOREAS og NOTUS er vist i tabel 32.

Tabel 32: Demografi og *baseline*-karakteristika (BOREAS og NOTUS)

Parameter	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Gennemsnitsalder (år) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Mænd (%)	66,0	67,6
Hvide (%) ^c	84,1	89,6
Gennemsnitlig rygeanamnese (pakninger/år) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Nuværende rygere (%)	30	29,5
Emfysem (%)	32,6	30,4
Gennemsnitlig varighed af KOL (år) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Gennemsnitligt antal moderate ^a eller svære ^b - eksacerbationer i det foregående år ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Gennemsnitligt antal svære eksacerbationer ^b i det foregående år ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Baggrunds KOL-lægemidler ved randomisering: ICS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Gennemsnitlig post-bronkodilator FEV ₁ /FVC-ratio ($\pm$ SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Gennemsnitlig præ-bronkodilator FEV ₁ (l) ($\pm$ SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Gennemsnitlig post-bronkodilator FEV ₁ (l) ($\pm$ SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Gennemsnitlig forventet procentvis post- bronkodilator FEV ₁ (%) ($\pm$ SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Gennemsnitlig forventet procentvis post- bronkodilator FEV ₁ < 50 % (%) ($\pm$ SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Gennemsnitlig SGRQ total score ($\pm$ SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Gennemsnitlig E-RS:KOL [total score] ($\pm$ SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Gennemsnitlig BODE-indeksscore ($\pm$ SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Gennemsnitlig FeNO ppb ($\pm$ SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Gennemsnitligt eosinofiltal i blodet ved <i>baseline</i> (celler/mikrol) ($\pm$ SD)	401 (298)	407 (336)
Median eosinofiltal i blodet ved <i>baseline</i> (celler/mikrol) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

ICS = inhaleret kortikosteroid; LAMA = langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist; LABA = langtidsvirkende beta-2-agonist; FEV₁= forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund; FVC = forceret vitalkapacitet; FeNO = udåndet, fraktioneret nitrogenoxid; BODE = body-mass index, obstruktion af luftstrømmen, dyspnø, fysisk kapacitet

^a Eksacerbationer behandlet med enten systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika

^b Eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse eller observation i mere end 24 timer på en skadestue eller akutmodtagelse

^c I BOREAS var 0,5 % af deltagerne sorte, og 14,3 % var asiater. I NOTUS var 1,3 % af deltagerne sorte, og 1,1 % var asiater

Eksacerbationer

I begge studier viste dupilumab en statistisk signifikant reduktion af den årlige hyppighed af moderate eller svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med placebo, når det blev givet som tillæg til den igangværende vedligeholdelsesbehandling (se tabel 33).

Tabel 33: Årlig forekomst af moderate^a eller svære^b KOL-eksacerbationer i BOREAS og NOTUS

Studie	Behandling (N)	Hyppighed (eksacerbationer/år)	Hyppighedsratio vs placebo (95 % KI)	% reduktion i eksacerbationsrate vs placebo
Primært endepunkt: Moderate ^a eller svære ^b KOL-eksacerbationer				
BOREAS	Dupilumab 300 mg en gang hver 2. uge (N = 468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	30 %
	Placebo (N = 471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg en gang hver 2. uge (N = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34 %
	Placebo (N = 465)	1,30		
Samlet komponent af primært endepunkt ^e : Svære ^b KOL-eksacerbationer				
BOREAS og NOTUS	Dupilumab 300 mg en gang hver 2. uge (N = 938)	0,08	0,674 (0,438 til 1,037)	33 %
	Placebo (N = 936)	0,12		

^a Eksacerbationer behandlet med enten systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika

^b Eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse, eller observation i > 24 timer på en skadestue/akutklinik eller resulterende i død

^c p-værdi = 0,0005

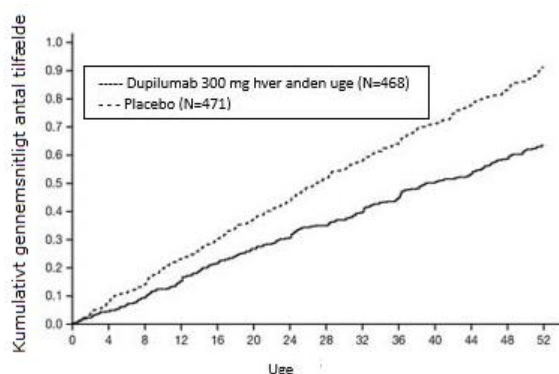
^d p-værdi = 0,0002

^e Analyse af komponenten i det primære endepunkt blev ikke justeret for multiplicitet

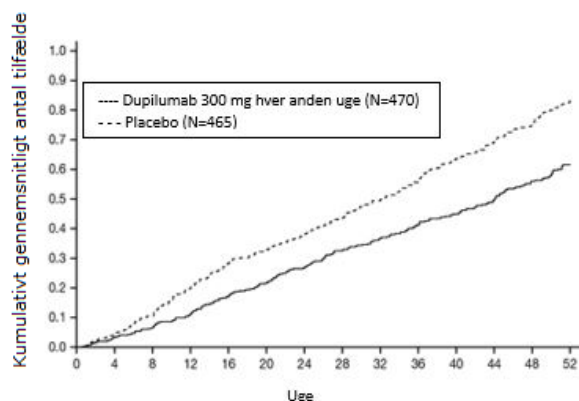
I begge studier var det kumulative gennemsnitlige antal moderate eller svære eksacerbationer observeret over 52 uger lavere hos patienter, der fik dupilumab sammenlignet med placebo (se figur 11a og 11b).

Figur 11: Kumulativt gennemsnitligt antal moderate eller svære KOL-eksacerbationer over 52 uger i BOREAS og NOTUS

Figur 11a. BOREAS



Figur 11b. NOTUS



Tiden til første moderate eller svære KOL-eksacerbation var længere for patienter, der fik dupilumab, sammenlignet med placebo i BOREAS (HR: 0,803; 95 % KI: 0,658; 0,980) og NOTUS (HR: 0,71; 95 % KI: 0,57; 0,889).

I undergruppeanalysen af patienter med en højere *baseline* FeNO (≥ 20 ppb) i BOREAS (N = 383) reducerede behandling med dupilumab statistisk signifikant den årlige hyppighed af moderate eller svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med placebo (hyppigheds-ratio: 0,625; 95 % KI: 0,45; 0,869; $p = 0,005$). I NOTUS viste behandling med dupilumab en nominelt signifikant reduktion af den årlige hyppighed af moderate eller svære KOL-eksacerbationer i undergruppen af patienter med en højere *baseline* FeNO (≥ 20 ppb) (N = 355) sammenlignet med placebo (hyppighedsratio: 0,471; 95 % KI: 0,328; 0,675; $p < 0,0001$).

Reduktioner af den årlige hyppighed af moderate eller svære eksacerbationer blev observeret på tværs af alle prædefinerede undergrupper, herunder alder, køn, race, rygestatus, eosinofiltal i blodet, antal eksacerbationer i det foregående år (≤ 2 , 3 og ≥ 4), højdosis ICS ved *baseline* og forventet procentvis post-bronkodilator FEV₁ (< 50 %, ≥ 50 %) ved *baseline*. Hos patienter med emfysem var reduktionen i hyppigheden af moderate eller svære eksacerbationer i overensstemmelse med den samlede population.

Lungefunktion

I begge studier viste dupilumab en statistisk signifikant forbedring i præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12 og 52 sammenlignet med placebo, når det blev givet som tillæg til den igangværende vedligeholdelsesbehandling (se tabel 34). Der blev observeret større forbedringer i lungefunktionen (LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁) hos patienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo så tidligt som i uge 2 (BOREAS) (første vurdering) og uge 4 (NOTUS), og forbedringerne var opretholdt ved uge 52 (se figur 12a og 12b).

I BOREAS blev der observeret hurtige forbedringer i post-bronkodilator FEV₁, post-bronkodilator FEV₁/FVC-ratio og præ-bronkodilator FVC ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo så tidligt som i uge 2 (første vurdering) og blev opretholdt til og med uge 52. I NOTUS blev der observeret hurtige forbedringer i post-bronkodilator FEV₁ og post-bronkodilator FEV₁/FVC-ratio med dupilumab behandling sammenlignet med placebo så tidligt som henholdsvis uge 8 og uge 2, og de blev opretholdt til og med uge 52.

Tabel 34: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* for endepunkter for lungefunktion i BOREAS og NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Forskel (95 % KI) for Dupilumab vs placebo	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)	Forskel (95 % KI) for Dupilumab vs placebo
Ændring i forhold til <i>baseline</i> præ-bronkodilator i FEV ₁ ved uge 12, LS gennemsnit (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 til 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 til 0,124) ^f
Ændring i forhold til <i>baseline</i> præ-bronkodilator i FEV ₁ ved uge 52, LS gennemsnit (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 til 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 til 0,113) ^g
Ændring i forhold til <i>baseline</i> i post-bronkodilator FEV ₁ ved uge 12, LS gennemsnit (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 til 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 til 0,121) ^h
Ændring i forhold til <i>baseline</i> post-bronkodilator i FEV ₁ /FVC-ratio ved uge 12, LS gennemsnit (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 til 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 til 0,028) ⁱ
Ændring i forhold til <i>baseline</i> præ-bronkodilator i FVC ved uge 12, LS gennemsnit (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 til 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 til 0,126) ^j

LS = mindste kvadrater, SE = standardfejl, FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund, FVC = forceret vitalkapacitet

^ap-værdi < 0,0001, ^bp-værdi = 0,0003 (alle statistisk signifikante *versus* placebo med justering for multiplicitet)

^cnominel p-værdi = 0,0010, ^dnominel p-værdi = 0,0016 ^enominel p-værdi = 0,0103

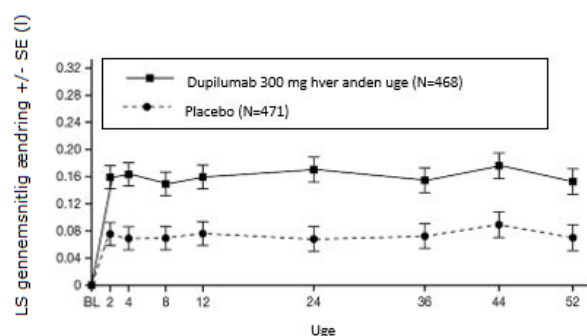
^fp-værdi = 0,0001, ^gp-værdi = 0,0182 (alle statistisk signifikante *versus* placebo med justering for multiplicitet)

^hnominel p-værdi = 0,0042, ⁱnominel p-værdi = 0,0020, ^jnominel p-værdi = 0,0327

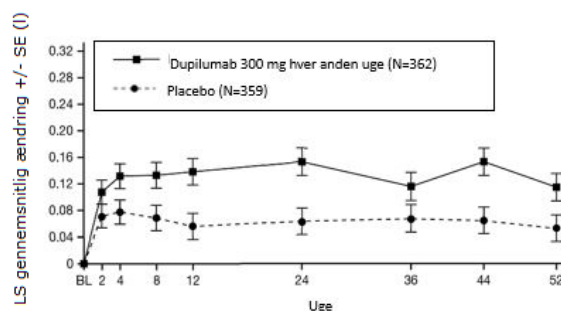
^k Effektræsultater for gennemsnitlig ændring fra *baseline* i FEV₁ præ-bronkodilator ved uge 52 er præsenteret for 721 ud af 935 patienter, som gennemførte behandlingsperioden på 52 uger, eller som havde afbrudt studiet på tidspunktet for dataanalysen.

Figur 12: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ (l) over tid i BOREAS og NOTUS^a

Figur 12a BOREAS



Figur 12b NOTUS



^a Effekteresultater for gennemsnitlig ændring fra baseline i præ-bronkodilator FEV₁ over tid præsenteres for 721 ud af 935 patienter, som gennemførte den 52-ugers behandlingsperiode, eller som havde afbrudt studiet på tidspunktet for dataanalysen.

I undergruppeanalysen af patienter med højere baseline FeNO (≥ 20 ppb) i BOREAS (N = 383) forbedrede behandling med dupilumab statistisk signifikant præ-bronkodilator FEV₁ fra *baseline* ved uge 12 (LS gennemsnitlig ændring: 0,232 dupilumab *versus* 0,108 placebo; LS gennemsnitlig forskel: 0,124 [95 % KI: 0,045; 0,203]; p = 0,002) og uge 52 (LS gennemsnitlig ændring: 0,247 dupilumab *versus* 0,120 placebo; LS gennemsnitlig forskel: 0,127 [95 % KI: 0,042; 0,212]; p = 0,003) sammenlignet med placebo. I NOTUS blev der observeret statistisk signifikant forbedring fra *baseline* i undergruppen af patienter med en højere *baseline* FeNO (≥ 20 ppb) ved uge 12 (N = 355; LS gennemsnitlig ændring: 0,221 dupilumab *versus* 0,081 placebo; LS gennemsnitlig forskel: 0,141 [95 % KI: 0,058; 0,223]; p = 0,001). Behandling med dupilumab forbedrede præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 52 i undergruppen af patienter med højere *baseline* FeNO (≥ 20 ppb) sammenlignet med placebo i NOTUS (N = 264; LS gennemsnitlig ændring: 0,176 dupilumab *versus* 0,095 placebo; LS gennemsnitlig forskel: 0,081 [95 % KI: -0,019; 0,181]) men opfyldte ikke statistisk signifikans.

Forbedringer i lungefunktionen målt ved præ-bronkodilator FEV₁ blev observeret på tværs af alle prædefinerede undergrupper, herunder alder, køn, race, rygestatus, eosinofiltal i blodet, antal eksacerbationer i det foregående år (≤ 2 , 3 og ≥ 4), højdosis ICS ved *baseline* og forventet procentvis post-bronkodilator FEV₁ (< 50 %, ≥ 50 %) ved *baseline*. Hos patienter med emfysem var forbedring i lungefunktion målt ved præ-bronkodilator FEV₁ i overensstemmelse med den samlede population.

Helbredsrelateret livskvalitet

I BOREAS blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i samlet SGRQ-score hos patienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo (LS gennemsnitlig ændring: -9,73 dupilumab *versus* -6,37 placebo; LS gennemsnitlig forskel: -3,36 [95 % KI: -5,46; -1,27]; p = 0,0017). I NOTUS forbedrede dupilumab nominelt den samlede SGRQ-score ved uge 52 sammenlignet med placebo (LS gennemsnitlig ændring: -9,82 dupilumab *versus* -6,44 placebo; LS gennemsnitlig forskel: -3,37; 95 % KI: -5,81; -0,93]; p = 0,007).

Patienter med post-bronkodilator FEV₁ < 30 % eller > 70 %

Patienter med post-bronkodilator FEV₁ < 30 % eller > 70 % ved screening blev ekskluderet fra BOREAS og NOTUS. Der er dog begrænsede data tilgængelige for patienter med post-bronkodilator FEV₁ < 30 % eller > 70 % ved *baseline*.

Klinisk virkning ved kronisk spontan urticaria (CSU)

Udviklingsprogrammet for kronisk spontan urticaria (CSU) omfattede tre randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, multicenter, placebokontrollerede, 24-ugers behandlingsstudier (CUPID studie A, CUPID studie B og CUPID studie C). I alle studier af CSU blev dupilumab anvendt sammen med H1-antihistaminer. Effekten af dupilumab hos patienter med CSU understøttes af CUPID studie A og C, som inkluderede voksne og pædiatriske (i alderen 6 til 17 år) patienter, som var symptomatiske på trods af brug af H1-antihistaminer, og som var naive over for anti-IgE-behandlinger. Sikkerheden af dupilumab hos patienter med CSU understøttes af CUPID studie A, B og C. I CUPID-studierne modtog patienter i dupilumab-gruppen subkutane injektioner af 600 mg dupilumab på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge. Unge patienter, der vejede < 60 kg, modtog 400 mg dupilumab på dag 1, efterfulgt af 200 mg hver anden uge.

CUPID A-studiet og C-studiet

CUPID A- og C-studiet evaluerede virkningen af dupilumab hos deltagere med CSU, som var symptomatiske på trods af brug af H1-antihistaminer, og som var naive over for anti-IgE-behandling. Disse studier inkluderede 289 patienter i alderen 6 år og ældre, som blev randomiseret til at modtage dupilumab hver anden uge (N=144) eller placebo (N=145) som tillæg til igangværende antihistaminbehandling.

Det primære effektendepunkt var ændringen i urticaria-aktivitetsscore over 7 dage (UAS7) ved uge 24 i forhold til *baseline*. Sygdommens sværhedsgrad blev målt ved en ugentlig urticaria-aktivitetsscore (UAS7, interval 0-42), som er en sammensætning af den ugentlige score for sværhedsgraden af kløe (ISS7, interval 0-21) og den ugentlige score for antal nælder (HSS7, interval 0-21).

Det vigtigste sekundære endepunkt var ændring fra *baseline* i score for sværhedsgraden af kløe over 7 dage (ISS7) ved uge 24. ISS7-scoren blev defineret som summen af de daglige scorer for sværhedsgraden af kløe (ISS) registreret på samme tidspunkt af dagen over en 7-dages periode, med et interval fra 0 til 21.

Yderligere sekundære endepunkter omfattede ændringen fra *baseline* i sværhedsgraden af antal nælder over 7 dage (HSS7) ved uge 24 og andelen af patienter, der opnåede UAS7 ≤ 6 og UAS7=0 ved uge 24.

De demografiske og *baseline* karakteristika for CUPID A-studiet og C-studiet er angivet i tabel 35 nedenfor.

Tabel 35: Demografiske og *baseline*-karakteristika for CUPID A-studiet og C-studiet

Parameter	CUPID studie A (N=138)	CUPID studie C (N=151)	Samlet (N=289)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Mænd	34,1	29,8	31,8
Gennemsnitligt BMI (kg/m ²) (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Gennemsnitlig sygdomsvarighed (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Gennemsnitlig UAS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Svær CSU-aktivitet (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Gennemsnitlig ISS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Gennemsnitlig HSS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Gennemsnitlig UCT-score ved <i>baseline</i> (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Median total IgE (IE/ml) ved <i>baseline</i>	101,0	107,3	103,0

Resultaterne for primære og sekundære endepunkter i CUPID A-studiet og C-studiet er præsenteret i tabel 36.

Tabel 36: Resultater for de primære og sekundære endepunkter i CUPID A-studiet og C-studiet

	CUPID A-studiet			CUPID C-studiet		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Forskel (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Forskel (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Primært endepunkt						
Ændring fra <i>baseline</i> i UAS7 ved uge 24 ^a	-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)
Sekundære endepunkter						
Ændring fra <i>baseline</i> i ISS7 ved uge 24 ^a	-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)
Ændring fra <i>baseline</i> i HSS7 ved uge 24 ^a	-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)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Odds ratio (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Odds ratio (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Andel af patienter med UAS7 ≤ 6 ved uge 24 ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Andel af patienter med UAS7 = 0 ved uge 24 ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

^a De præsenterede værdier er LS-gennemsnitlig ændring i forhold til baseline (SE) for kontinuerlige variabler og antal og procent af respondenter for binære variabler.

^b Ændringen er LS-gennemsnitlig ændring for kontinuerlige variabler og *odds ratio* for binære variabler.

Dupilumab-behandling førte til en forbedring over tid i UAS7 gennem 24-ugers behandlingsperioden (figur 13).

Figur 13: LS-gennemsnitlig ændring fra *baseline* i UAS7 op til uge 24 i CUPID A-studiet og C-studiet - ITT populationen

Fig 13a. Studie A

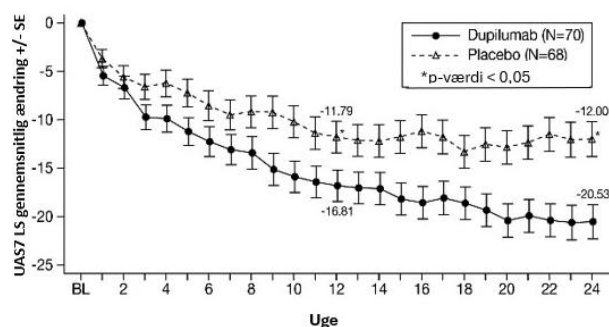
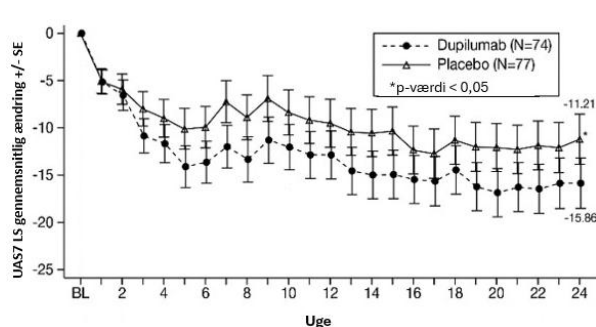


Fig 13b. Studie C



Tilsvarende forbedring i HSS7 og ISS7 blev observeret over 24 uger.

Pædiatrisk population

Atopisk dermatitis

Dupilumabs sikkerhed og virkning er påvist hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover med atopisk dermatitis. Brugen i denne aldersgruppe understøttes af studie AD-1526, som omfattede 251 unge i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis, af studie AD-1652, der omfattede 367 pædiatriske patienter i alderen 6 til 11 år med svær atopisk dermatitis og af studie AD-1539, som omfattede 162 børn i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær atopisk dermatitis (hvoraf 125 havde svær atopisk dermatitis). Langtidsbrug understøttes af studie AD-1434, som omfattede 823 pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 17 år, herunder 275 unge, 368 børn i alderen 6 til 11 år og 180 børn i alderen 6 måneder til 5 år. Sikkerhed og virkning var generelt sammenlignelig mellem børn i alderen 6 måneder til 5 år, 6 til 11 år, unge (12 til 17 år) og voksne patienter med atopisk dermatitis (se pkt. 4.8). Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 6 måneder med atopisk dermatitis er ikke klarlagt.

Astma

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med moderat til svær astma blev inkluderet i QUEST-studiet og fik enten 200 mg (N=21) eller 300 mg (N=18) dupilumab (eller tilsvarende placebo enten 200 mg [N=34] eller 300 mg [N=34]) hver anden uge. Der blev observeret virkning på svære astmaeksacerbationer og lungefunktion hos både unge og voksne. For dosis på både 200 mg og 300 mg hver anden uge blev der observeret signifikante forbedringer af FEV₁ (LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* ved uge 12) (henholdsvis 0,36 l og 0,27 l). For dosis på 200 mg hver anden uge oplevede patienterne en reduktion i hyppigheden af svære eksacerbationer, som var overensstemmende med voksne. Sikkerhedsprofilen hos unge var overvejende den samme som hos voksne.

I alt 89 unge i alderen 12-17 år med moderat til svær astma deltog i det åbne langtidsstudie (TRAVERSE). I dette studie blev effekt målt som et sekundært endepunkt, lignede resultater observeret i hovedstudierne og blev opretholdt i op til 96 uger.

I alt 408 børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma deltog i VOYAGE studiet, som undersøgte doser på 100 mg hver anden uge og 200 mg hver anden uge. Virkningen af dupilumab 300 mg hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år er ekstrapoleret fra virkningen af 100 mg og 200 mg hver anden uge i VOYAGE og 200 mg og 300 mg hver anden uge hos voksne og unge (QUEST). De patienter, der gennemførte behandlingsperioden i VOYAGE studiet, kunne deltage i det åbne forlængelsesstudie (EXCURSION). I dette studie blev atten patienter (≥ 15 kg til < 30 kg) ud af 365 patienter eksponeret for 300 mg hver fjerde uge, og sikkerhedsprofilen svarede til den sikkerhedsprofil, der blev set i VOYAGE. Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 6 år med astma er ikke undersøgt.

Eosinofil øsofagitis

Dupilumabs sikkerhed og virkning er påvist til behandling af EoE hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år. Anvendelsen af dupilumab i denne population understøttes af tilstrækkelige og velkontrollerede studier og yderligere farmakokinetiske data. I alt 72 pædiatriske patienter i alderen 12-17 år fik dupilumab 300 mg en gang om ugen eller placebo i 24 uger (TREET Del A og B). Af disse blev 37 patienter behandlet med dupilumab i Del A og B; 34 fortsatte behandlingen med 300 mg en gang om ugen i yderligere 28 uger (TREET Del C). I alt 71 pædiatriske patienter i alderen 1-11 år fik enten dupilumab 100 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver anden uge eller placebo i 16 uger (EoE KIDS Del A). Af disse var der 37 patienter i Del A, som alle fortsatte behandling med disse dupilumabregimer i yderligere 36 uger (EoE KIDS Del B). Anvendelsen af dupilumab 300 mg en gang om ugen til patienter i alderen 1-11 år med EoE med en kropsvægt ≥ 40 kg understøttes også af en farmakokinetisk populationsanalyse [se pkt. 5.1]. Sikkerheden og effekten af dupilumab hos voksne og pædiatriske patienter var sammenlignelig [se pkt. 4.8 og pkt. 5.1].

Kronisk spontan urticaria

Sikkerheden og effekten af dupilumab til behandling af CSU er blevet fastlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år.

Sikkerheden og effekten hos pædiatriske patienter < 2 år med CSU er ikke blevet fastlagt [se pkt. 4.2].

I alt 12 unge i alderen 12-17 år med CSU blev indskrevet i CUPID A, B- og C-studierne og fik enten 200 mg dupilumab hver anden uge (30 kg til < 60 kg), 300 mg hver anden uge ($\geq$ 60 kg) eller placebo. Dupilumabs virkning til behandling af CSU hos unge er baseret på ekstrapolering af virkningen hos voksne med denne tilstand. Den anbefalede dosis hos voksne og unge er baseret på kropsvægt.

I alt 20 pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU blev inkluderet i CUPID-studierne (A og C) og PKM16982. 18 børn fik dupilumab [200 mg hver fjerde uge (5 kg til <15 kg), 300 mg hver fjerde uge (15 kg til <30 kg) eller 200 mg hver anden uge (30 kg til <60 kg)], og 2 fik placebo. Effekten af dupilumab til behandling af CSU hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år er baseret på ekstrapolering af effekt hos voksne med denne tilstand. Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter er baseret på kropsvægt.

Effekten af dupilumab til behandling af CSU hos børn i alderen 2 til 11 år understøttes yderligere af studie PKM16982, som inkluderede 15 patienter, der fik 200 mg hver fjerde uge (N=1), 300 mg hver fjerde uge (N=6) eller 200 mg hver anden uge (N=8).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med dupilumab til behandling af astma i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse). Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dupilumab i alle undergrupperne af den pædiatriske population til behandling af nasal polypose, prurigo nodularis, kronisk obstruktiv lungesygdom og bulløs pemfigoid (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dupilumabs farmakokinetik er ens hos patienter med atopisk dermatitis, astma, CRSwNP, PN, EoE, KOL og CSU.

Absorption

Efter en enkelt subkutan dosis af 75-600 mg dupilumab til voksne var den gennemsnitlige tid til maksimal koncentration i serum (t_{max}) 3-7 dage. Den absolutte biotilgængelighed af dupilumab efter en subkutan dosis er ens for AD-, astma-, CRSwNP-, EoE-, KOL- og CSU-patienter og mellem 61 % og 64 % bestemt ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse.

Steady state-koncentrationer blev opnået ved uge 16 efter administration af en startdosis på 600 mg og en dosis på 300 mg hver anden uge eller 300 mg hver anden uge uden en støddosis. De gennemsnitlige laveste *steady state*-koncentrationer $\pm$ standardafvigelse på tværs af kliniske studier varierede fra 55,3 $\pm$ 34,3 mikrog/ml til 81,5 $\pm$ 43,9 mikrog/ml for 300 mg administreret hver anden uge, fra 172 $\pm$ 76,6 mikrog/ml til 195 $\pm$ 71,7 mikrog/ml for 300 mg administreret hver uge og fra 29,2 $\pm$ 18,7 til 36,5 $\pm$ 22,2 mikrog/ml for 200 mg administreret hver anden uge.

Fordeling

Et fordelingsvolumen for dupilumab på cirka 4,6 liter blev estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse, hvilket angav, at dupilumab hovedsageligt fordeles i det vaskulære system.

Biotransformation

Der blev ikke udført specifikke undersøgelser af stofskifte, da dupilumab er et protein. Dupilumab forventes at nedbrydes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Elimination af dupilumab medieres af parallelle lineære og non-lineære *pathways*. Ved højere koncentrationer sker eliminering hovedsageligt gennem en non-saturabel proteolytisk *pathway*, mens den ikke-lineære, saturable IL-4R α target-medierede elimination dominerer ved lavere koncentrationer. Efter den sidste *steady state*-dosis af dupilumab på 300 mg om ugen, 300 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver fjerde uge og 200 mg hver fjerde uge, var de gennemsnitlige tider til reduktion faldet til under den nedre grænse for detektion, estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse, fra 9-13 uger hos voksne og unge, og er cirka 1,5 gange og 2,5 gange længere hos henholdsvis pædiatriske patienter i alderen 6 til 11 år og pædiatriske patienter under 6 år.

Linearitet/non-linearitet

På grund af non-linear *clearance* stiger dupilumab-eksponering, målt ved arealet under koncentrationstidskurven, mere end proportionalt med dosen efter enkeltvis subkutane doser på 75-600 mg.

Særlige populationer

Køn

Køn viste sig ikke at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk analyse af populationen.

Ældre

Ud af de 1.539 patienter med atopisk dermatitis, inklusive patienter med atopisk dermatitis på hænder og fødder, som blev eksponeret for dupilumab i et fase 2-, dosisbestemmende studie eller fase 3-, placebokontrollerede studier, var i alt 71 patienter 65 år eller derover. Selvom der ikke blev set nogen forskelle i sikkerhed eller effekt mellem ældre og yngre voksne patienter med atopisk dermatitis, var antallet af patienter på 65 år eller derover ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter.

Alder viste sig ikke at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk populationsanalyse. Der var dog kun 61 patienter over 65 år inkluderet i denne analyse.

Af de 1.977 astmapatienter, som fik dupilumab, var i alt 240 patienter 65 år eller derover, og 39 patienter var 75 år eller derover. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Der var kun 79 patienter over 65 år med CRSwNP, som blev eksponeret for dupilumab, og heraf var 11 patienter 75 år og derover.

Af de 152 patienter med PN, som blev eksponeret for dupilumab, var i alt 37 patienter i alderen 65 år eller ældre. I alt var 8 patienter 75 år eller ældre. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Der var kun 2 patienter over 65 år med EoE, som blev eksponeret for dupilumab.

Af de 938 patienter med KOL, som blev eksponeret for dupilumab, var i alt 551 patienter 65 år eller derover, herunder 116 patienter, der var 75 år eller derover. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Af de 198 patienter med CSU, som blev eksponeret for dupilumab, var i alt 30 patienter 65 år og ældre, herunder 7 patienter 75 år og ældre. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Race

Race blev ikke fundet at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk populationsanalyse.

Nedsat leverfunktion

Dupilumab, som et monoklonalt antistof, forventes ikke at omdannes betydeligt i leveren. Der er ikke blevet udført nogen kliniske studier til evaluering af effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af dupilumab.

Nedsat nyrefunktion

Dupilumab, som et monoklonalt antistof, forventes ikke at udskilles betydeligt gennem nyrerne. Der er ikke blevet udført nogen kliniske studier for at evaluere effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af dupilumab. Farmakokinetisk populationsanalyse identificerede ikke mild eller moderat nedsat nyrefunktion som at have en klinisk meningsfuld indflydelse på den systemiske eksponering af dupilumab. Meget begrænsede data er tilgængelige hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion.

Kropsvægt

De laveste koncentrationer af dupilumab var lavere hos studiepersoner med højere kropsvægt uden nogen meningsfuld påvirkning på effekt. Der var kun 6 patienter, der blev eksponeret for dupilumab, som havde en kropsvægt ≥ 130 kg i kliniske CRSwNP-studier.

Pædiatriske patienter

Atopisk dermatitis

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse, påvirkede alder ikke dupilumab-*clearance* hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år. Hos pædiatriske patienter fra 6 måneder til 5 år steg *clearance* med alderen, men er tilpasset det anbefalede dosisregime.

Farmakokinetikken af dupilumab hos pædiatriske patienter (< 6 måneder) eller pædiatriske patienter med en kropsvægt på < 5 kg med atopisk dermatitis er ikke blevet undersøgt.

Hos unge i alderen 12-17 år med atopisk dermatitis, som fik doser hver anden uge på enten 200 mg (<60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg), var den gennemsnitlige laveste *steady state*-koncentration af dupilumab $54,5 \pm 27,0$ mikrog/ml.

Hos børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis, der fik en dosis hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 kg) i AD-1652, var gennemsnitlig laveste *steady state*-koncentration $\pm$ standardafgivelse $76,3 \pm 37,2$ mikrog/ml. Ved uge 16 i AD-1434 var gennemsnitlig laveste *steady state*-koncentration $\pm$ standardafgivelse hos børn i alderen 6-11 år, som påbegyndte dosering en gang hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 kg), og hvis dosis blev øget til dosering hver anden uge med 200 mg (≥ 15 til < 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg), $108 \pm 53,8$ mikrog/ml. Hos børn i alderen 6-11 år, der får 300 mg hver fjerde uge, resulterer startdoser på 300 mg på dag 1 og dag 15 i lignende *steady state*-eksponering som en startdosis på 600 mg på dag 1 baseret på farmakokinetiske simulationer.

Hos børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis, der fik en dosis hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 til < 30 kg) eller 200 mg (≥ 5 til < 15 kg), var gennemsnitlig $\pm$ SD *steady-state* koncentration henholdsvis $110 \pm 42,8$ mikrog/ml og $109 \pm 50,8$ mikrog/ml.

Astma

Dupilumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (< 6 år) med astma er ikke undersøgt.

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med astma blev inkluderet i QUEST-studiet. De gennemsnitlige laveste $\pm$ SD *steady state*-koncentrationer af dupilumab var henholdsvis $107 \pm 51,6$ mikrog/ml og $46,7 \pm 26,9$ mikrog/ml for doser på 300 mg eller 200 mg hver anden uge. Der blev ikke observeret aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle hos unge patienter efter korrektion for legemsvægt.

I VOYAGE studiet blev dupilumabs farmakokinetik undersøgt hos 270 patienter med moderat til svær astma efter subkutan administration af enten 100 mg hver anden uge (til 91 børn, der vejede < 30 kg) eller 200 mg hver anden uge (til 179 børn, der vejede ≥ 30 kg). Fordelingsvolumen for dupilumab på ca. 3,7 l blev estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse. *Steady state* koncentrationer blev nået ved uge 12. Gennemsnitlig ± SD laveste *steady-state* koncentration var henholdsvis 58,4±28,0 mikrog/ml og 85,1±44,9 mikrog/ml. Simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 30 kg og ≥ 30 kg til < 60 kg resulterede i forventede laveste *steady state* koncentrationer, der var sammenlignelige med de observerede laveste koncentrationer ved doser på henholdsvis 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg) og 100 mg hver anden uge (< 30 kg). Derudover resulterede simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 60 kg i forventede laveste *steady state* koncentrationer, som svarede til de forventede laveste *steady state* koncentrationer, der blev påvist at være effektive hos voksne og unge. Efter den sidste *steady state* dosis var den gennemsnitlige tid, det tog for dupilumab-koncentrationer at falde til under den nedre detektionsgrænse, estimeret efter farmakokinetiske populationsanalyser, 14 til 18 uger for 100 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge.

CRSwNP

CRSwNP forekommer sædvanligvis ikke hos børn. Dupilumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (<18 år) med CRSwNP er ikke undersøgt.

PN

Farmakokinetikken af dupilumab hos pædiatriske patienter (< 18 år) med PN er ikke undersøgt.

Eosinofil øsofagitis

Et samlet antal på 35 unge i alderen 12 til 17 år med eosinofil øsofagitis, og som vejede ≥ 40 kg, blev inkluderet i TREET Del A og B, fik en dosis på 300 mg hver uge. Den gennemsnitlige laveste *steady-state*-koncentration ± standardafvigelse af dupilumab var 227 ± 95,3 mikrog/ml.

I et klinisk studie (EoE KIDS Del A), blev dupilumabs farmakokinetik undersøgt hos 36 børn i alderen 1-11 år med EoE, der fik dupilumab [≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge), og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge)]. Den gennemsnitlige ± SD laveste *steady state* koncentration af dupilumab var 163 ± 60,8 mikrog/ml.

Der blev udført simuleringer for pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med en farmakokinetisk populationsmodel, for at forudsige de laveste koncentrationer for dupilumab ved *steady state* som følgende: ≥ 15 til < 30 kg der fik 200 mg hver anden uge (170 ± 78 mikrog/ml); ≥ 30 til < 40 kg der fik 300 mg hver anden uge (158 ± 63 mikrog/ml); eller ≥ 40 kg der fik 300 mg en gang om ugen (276 ± 99 mikrog/ml). De laveste *steady state* koncentrationer blev også simuleret for voksne og pædiatriske patienter i alderen 12-17 år og patienter fra ≥ 30 til < 40 kg der fik 300 mg hver anden uge (159 ± 61 mikrog/ml).

KOL

KOL forekommer sædvanligvis ikke hos børn. Dupilumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (< 18 år) med KOL er ikke undersøgt.

Kronisk spontan urticaria

Anvendelsen af dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge til pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU med en kropsvægt <60 kg understøttes af en populationsfarmakokinetisk analyse.

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter (< 2 år) med CSU er ikke fastslået.

I alt blev 12 unge i alderen 12-17 år med CSU indskrevet i CUPID A-, B- og C-studierne. De observerede laveste *steady-state*-koncentrationer hos de 5 unge patienter med CSU, der fik dupilumab

300 mg hver anden uge eller 200 mg hver anden uge i 24 uger, lå inden for intervallet af de individuelle laveste *steady-state*-koncentrationer hos voksne patienter med CSU, der fik dupilumab 300 mg hver anden uge i 24 uger.

I alt 20 børn i alderen 2 til 11 år med CSU blev inkluderet i PKM16982 og CUPID-studierne (A og C). Ved uge 24 var den observerede gennemsnitlige *steady-state* dalkoncentration $\pm$ SD på $91,1 \pm 39,4$ mikrog/ml hos de 18 pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU, som fik dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser (herunder endepunkter for sikkerhedsfarmakologi) samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Dupilumabs mutagene potentiale er ikke blevet evalueret, men monoklonale antistoffer forventes ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Karcinogenicitetsstudier er ikke blevet udført med dupilumab. En evaluering af de tilgængelige data relateret til IL-4R α -hæmning og toksikologiske data fra dyremodeller med surrogat-antistoffer angiver ikke et øget karcinogent potentiale for dupilumab.

Under et studie af reproduktionstoksikologi hos aber med anvendelse af et surrogat-antistof specifikt for abe-IL-4R α blev der ikke set nogen abnormiteter hos fostre ved saturable doser af IL-4R α .

Et udvidet udviklingsstudie før og efter fødslen viste ingen bivirkninger hos hunner og deres afkom i op til 6 måneder post-partum/efter-fødslen.

Fertilitetsundersøgelser udført hos han- og hunmus med anvendelse af et surrogat-antistof mod IL-4R α viste ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-argininmonohydrochlorid
L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre, koncentreret (E260)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Om nødvendigt kan den fyldte injektionssprøjte eller fyldte pen tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen

hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2 ml opløsning i en silikonebehandlet type-1 fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt glas med kanylebeskyttelseshylster med en fast 12,7 mm (½ tomme) 27 gauge fastgjort kanyle af rustfrit stål.

Pakningsstørrelse:

- 1 fyldt injektionssprøjte
- 2 fyldte injektionssprøjter
- Multipakning med 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2 ml opløsning i en silikonebehandlet type-1 injektionssprøjte af gennemsigtigt glas i en fyldt pen med en fast 12,7 mm (½ tomme) 27 gauge fastgjort kanyle af rustfrit stål.

Den fyldte pen fås enten med en rund hætte og et ovalt vindue omkranset med en pil eller med en firkantet hætte med riller og et ovalt vindue uden en pil.

Pakningsstørrelse:

- 1 fyldt pen
- 2 fyldte penne
- 6 fyldte penne
- Multipakning indeholdende 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Udførlige instruktioner for administration af Dupixent i fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen findes i slutningen af indlægssedlen.

Opløsningen skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler, må opløsningen ikke anvendes.

Efter den 300 mg fyldte injektionssprøjte eller fyldte pen tages ud af køleskabet, skal den have lov til at nå stuetemperatur på op til 25 °C ved at vente 45 min. inden injektion af Dupixent.

Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen må ikke udsættes for varme eller direkte sollys og må ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Efter brug skal den fyldte injektionssprøjte eller fyldte pen lægges i en beholder til skarpe genstande og bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser. Beholderen må ikke genbruges.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. september 2017
Dato for seneste fornyelse: 2. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dupilumab 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte til engangsbrug indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen til engangsbrug indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

Dupilumab er et fuldt ud humant monoklonalt antistof, som produceres i ovarieceller hos kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 2,28 mg polysorbat 80 pr. 200 mg dosis (1,14 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul, steril opløsning uden synlige partikler med en pH på ca. 5,9.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Atopisk dermatitis

Voksne og unge

Dupixent er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne og unge fra 12 år og derover, som er kandidater til systemisk behandling.

Børn i alderen 6 måneder til 11 år

Dupixent er indiceret til behandling af svær atopisk dermatitis hos børn i alderen 6 måneder til 11 år, som er kandidater til systemisk behandling.

Astma

Voksne og unge

Dupixent er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge patienter fra 12 år og derover med svær astma med type 2 inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), se pkt. 5.1, der ikke er tilstrækkeligt

kontrolleret med høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Børn i alderen 6-11 år

Dupixent er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til børn i alderen 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), se pkt. 5.1, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med middel til høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Eosinofil øsofagitis (EoE)

Dupixent er indiceret til behandling af eosinofil øsofagitis hos voksne, unge og børn fra 1 år og derover, der vejer mindst 15 kg og ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med, er intolerant overfor eller som ikke er kandidater til konventionel medicinsk behandling (se pkt. 5.1).

Kronisk spontan urticaria (CSU)

Dupixent er indiceret til behandling af moderat til svær kronisk spontan urticaria hos voksne, unge og børn (2 år og derover) med utilstrækkeligt respons på H1-antihistaminbehandling, og som er naive for anti-IgE behandling af CSU.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes af sundhedspersoner med erfaring i diagnose og behandling af de tilstande, som dupilumab er indiceret til (se pkt. 4.1).

Dosering

Atopisk dermatitis

Voksne

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge administreret som en subkutan injektion.

Unge (12-17 år)

Den anbefalede dosis af dupilumab til unge patienter i alderen 12-17 år er angivet i tabel 1.

Tabel 1: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til unge patienter i alderen 12-17 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Børn i alderen 6-11 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6-11 år er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg en gang hver 4. uge*, begyndende 4 uger efter dag 15-dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*dosis kan øges til 200 mg en gang hver anden uge hos patienter med en kropsvægt på 15 kg til under 60 kg baseret på en lægelig vurdering.

Børn i alderen 6 måneder til 5 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6 måneder til 5 år er angivet i tabel 3.

Tabel 3: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg en gang hver 4. uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg en gang hver 4. uge

Dupilumab kan anvendes med eller uden lokalbehandling med kortikosteroid. Lokalbehandling med calcineurin-hæmmere kan anvendes, men det skal forbeholdes problemområder, såsom ansigtet, halsen, intertriginøse og genitale områder.

Det skal overvejes at stoppe behandling hos patienter, som ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling af atopisk dermatitis. Visse patienter, som indledningsvist udviser delvist respons, kan efterfølgende opnå bedring ved at fortsætte behandlingen ud over 16 uger. Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen med dupilumab, kan patienten efterfølgende genoptage behandlingen på succesfuld vis.

Astma

Voksne og unge

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne og unge (12 år og derover) er:

- En startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg), efterfulgt af 200 mg givet hver anden uge administreret som subkutan injektion.
- Patienter med svær astma, som får oral kortikosteroid, eller patienter med svær astma og komorbid moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med komorbid svær kronisk rhinosinuitis med nasal polypose gives en startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg), efterfulgt af 300 mg hver anden uge administreret som subkutan injektion.

Børn i alderen 6-11 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 6-11 år er angivet i tabel 4.

Tabel 4: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 6-11 år med astma

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 til under 30 kg	300 mg en gang hver 4. uge
30 kg til under 60 kg	200 mg en gang hver anden uge eller 300 mg en gang hver 4. uge
60 kg eller derover	200 mg en gang hver anden uge

Til børn (6-11 år) med astma og komorbid svær atopisk dermatitis, i henhold til den godkendte indikation, vises den anbefalede dosis i tabel 2.

Hos patienter, der får samtidig oral kortikosteroid, kan steroiddosis reduceres så snart klinisk bedring med dupilumab indtræder (se pkt. 5.1). Det anbefales, at steroider reduceres gradvist (se pkt. 4.4).

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Der bør mindst én gang årligt træffes beslutning om at fortsætte behandlingen på baggrund af en lægelig vurdering af patientens niveau af astmakontrol.

Eosinofil øsofagitis (EoE)

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne, unge og børn fra 1 år og derover, som vejer mindst 15 kg, er angivet i tabel 5.

Tabel 5: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til voksne, unge og børn i alderen 1 år og derover med EoE

Kropsvægt	Dosis
15 kg til under 30 kg	200 mg en gang hver anden uge
30 kg til under 40 kg	300 mg en gang hver anden uge
40 kg eller derover	300 mg en gang hver uge

Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling.

Kronisk spontan urticaria (CSU)

Voksne

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg hver anden uge.

Børn og unge (i alderen 6-17 år)

Den anbefalede dosis dupilumab til børn og unge patienter i alderen 6-17 år er angivet i tabel 6.

Tabel 6: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn og unge patienter i alderen 6-17 år med CSU*

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Børn i alderen 2-5 år

Den anbefalede dosis af dupilumab til børn i alderen 2-5 år er angivet i tabel 7.

Tabel 7: Dosis af dupilumab ved subkutan administration til børn i alderen 2-5 år med CSU

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

For CSU er der ikke undersøgt dupilumab dosering ud over 24 uger. Efter 24 uger bør behovet for fortsat behandling vurderes med jævne mellemrum. Det bør overvejes at afbryde behandlingen hos patienter, der ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling af CSU.

Glemte dosis

Hvis en ugentlig dosis glemmes, administrér dosen snarest muligt og opstart et ny doseringsskema fra denne dato.

Hvis en dosis, der gives hver anden uge, glemmes, skal injektionen administreres inden for 7 dage fra den glemte dosis og genoptag herefter patientens sædvanlige skema. Hvis den glemte dosis ikke administreres inden for 7 dage, ventes der indtil næste dosering i det sædvanlige skema.

Hvis en dosis, der gives hver fjerde uge, glemmes, skal injektionen administreres inden for 7 dage fra den glemte dosis og genoptag herefter patientens sædvanlige skema. Hvis den glemte dosis ikke administreres inden for 7 dage, administreres dosis og et nyt skema opstartes på baggrund af denne dato.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke for ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Meget begrænsede data er tilgængelige hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Kropsvægt

Ingen dosisjustering baseret på kropsvægt anbefales hos astmapatienter fra 12 år og derover eller hos voksne med atopisk dermatitis eller CSU (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis er ikke klarlagt. Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn med en kropsvægt på < 5 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med svær astma er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg, med EoE er ikke klarlagt.

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er ikke klarlagt.

Administration

Subkutan anvendelse

Den fyldte dupilumab pen er beregnet til voksne og børn på 2 år eller derover. Den fyldte dupilumab sprøjte er beregnet til voksne og børn på 6 måneder eller derover. Den fyldte dupilumab pen er ikke beregnet til børn under 2 år.

Dupilumab administreres ved subkutan injektion i låret eller maven, undtagen i de 5 cm omkring navlen. Hvis en anden person administrerer injektionen, kan overarmen ligeledes anvendes.

Hver fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen er kun til engangsbrug.

Til indikationer, der kræver en startdosis på 400 mg (se Dosering i pkt. 4.2), administrér to på hinanden følgende 200 mg injektioner af dupilumab på forskellige injektionssteder.

Det anbefales at skifte mellem injektionssteder for hver injektion. Undgå at administrere dupilumab i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.

En patient kan selv injicere dupilumab, eller patientens omsorgsperson kan administrere dupilumab, hvis sundhedspersonerne anser det for passende. Tilbyd passende undervisning til patienter og/eller omsorgspersoner i forberedelse og administration af dupilumab inden brug i henhold til brugsanvisningen i slutningen af indlægssedlen. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at dupilumab gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Det anbefales hos børn fra 6 måneder til under 12 år, at dupilumab administreres af en omsorgsperson.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Akutte eksacerbationer af astma eller KOL

Dupilumab må ikke anvendes til behandling af akutte symptomer eller akutte eksacerbationer af astma eller KOL. Dupilumab må ikke anvendes til behandling af akut bronkospasme eller status asthmaticus.

Kortikosteroider

Det anbefales, at systemiske, topikale eller inhalerede kortikosteroider ikke seponeres pludseligt efter opstart af behandling med dupilumab. Reduktion af kortikosteroiddosis skal, om nødvendigt, ske gradvist og foregå under direkte opsyn af en læge. Reduktion af kortikosteroiddosis kan være associeret med systemiske seponeringssymptomer og/eller afsløre tilstande, som hidtil har været holdt nede af systemisk kortikosteroidbehandling.

Biomarkører for type 2-inflammation kan undertrykkes ved anvendelse af systemisk kortikosteroid. Dette bør tages i betragtning ved vurdering af type 2-status hos patienter, der tager oral kortikosteroid (se pkt. 5.1).

Overfølsomhed

Hvis der forekommer en systemisk overfølsomhedsreaktion (umiddelbar eller forsinket), afbryd straks administrationen af dupilumab og indled passende behandling. Tilfælde af anafylaktisk reaktion, angioødem og serumsygdom/serumsygdomslignende reaktion er blevet rapporteret. Anafylaktiske

reaktioner og angioødem har fundet sted fra minutter til op til syv dage efter injektion af dupilumab (se pkt. 4.8).

Eosinofile tilstande

Hos voksne patienter, der deltog i astmaudviklingsprogrammet, er der rapporteret tilfælde af eosinofil pneumoni og tilfælde af vaskulitis, der var i overensstemmelse med eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA) ved behandling med dupilumab. I CRSwNP-udviklingsprogrammet er der med dupilumab og placebo hos voksne patienter med komorbid astma rapporteret tilfælde af vaskulitis, der var i overensstemmelse med EGPA. Lægen skal være opmærksom på vaskulitis-relateret udslæt, forværrede pulmonale symptomer, hjertekomplikationer og/eller neuropati hos patienter med eosinofili. Patienter, der behandles for astma, kan få alvorlig systemisk eosinofili, som i nogle tilfælde optræder med kliniske symptomer på eosinofil pneumoni eller vaskulitis i overensstemmelse med eosinofil granulomatose med polyangiitis - tilstande som ofte behandles med systemisk kortikosteroidbehandling. Disse tilstande kan ofte, men ikke altid, være forbundet med reduktion af oral kortikosteroiddosis.

Ormeinfektion

Patienter, som vides at have ormeinfektioner, var udelukket fra deltagelse i de kliniske studier. Dupilumab kan påvirke immunresponsen på ormeinfektioner ved at hæmme IL-4/IL-13 signalering. Patienter med forudsisterende ormeinfektioner skal behandles inden start af dupilumab. Hvis patienter bliver inficeret under behandling med dupilumab og ikke udviser respons på ormebehandling, skal behandling med dupilumab stoppes, indtil infektionen går væk. Hos børn i alderen 6-11 år, som deltog i det pædiatriske astmaudviklingsprogram, er der rapporteret enterobiasis (se pkt. 4.8).

Hændelser relateret til conjunctivitis og keratitis

Conjunctivitis- og keratitisrelaterede hændelser er blevet rapporteret med dupilumab, overvejende hos patienter med atopisk dermatitis. Nogle patienter har rapporteret om synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn) forbundet med conjunctivitis og keratitis (se pkt. 4.8).

Rådgiv patienter til at rapportere nyopståede eller forværrede øjetsymptomer til sundhedspersonerne. Patienter behandlet med dupilumab, der udvikler conjunctivitis, som ikke forsvinder med standardbehandling, eller tegn og symptomer, der tyder på keratitis, skal have foretaget en passende oftalmologisk undersøgelse (se pkt. 4.8).

Patienter med komorbid astma

Rådgiv patienter, der behandles med dupilumab og som også har komorbid astma, til ikke at justere eller stoppe deres astmabehandling uden at rådføre sig med egen læge. Overvåg nøje patienter med komorbid astma efter ophør med dupilumab.

Vaccinationer

Samtidig anvendelse af levende og levende svækkede vacciner med dupilumab bør undgås, eftersom klinisk sikkerhed og virkning ikke er fastlagt. Det anbefales, at patienter er vaccineret med levende og levende svækkede vacciner i overensstemmelse med gældende retningslinjer før behandling med dupilumab. Der foreligger ikke kliniske data for at understøtte mere konkrete retningslinjer for administration af levende eller levende svækkede vacciner hos patienter behandlet med dupilumab. Immunrespons over for vaccine mod stivkrampe, difteri og kighoste samt meningokok-polysaccharid-vaccine er blevet vurderet (se pkt. 4.5).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 200 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 80 (E433)

Dette lægemiddel indeholder 2,28 mg polysorbat 80 pr. 200 mg dosis (1,14 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Immunrespons på vaccination blev vurderet i et studie, hvor patienter med atopisk dermatitis blev behandlet med 300 mg dupilumab en gang om ugen i 16 uger. Efter 12 ugers administration af dupilumab blev patienter vaccineret mod stivkrampe, difteri og kighoste (T-celle-afhængig) og en meningokok-polysaccharid-vaccine (T-celle-uafhængig). Deres immunrespons blev vurderet 4 uger senere. Antistof-respons på både stivkrampevaccine og meningokok-polysaccharid-vaccine var tilsvarende for patienter behandlet med dupilumab og patienter behandlet med placebo. Ingen problematiske interaktioner mellem nogen af de ikke-levende vacciner og dupilumab blev rapporteret i studiet.

Patienter, som får dupilumab, kan derfor få samtidige inaktiverede eller ikke-levende vaccinationer. Se pkt. 4.4 for information om levende vacciner.

I et klinisk studie med patienter med atopisk dermatitis blev effekterne af dupilumab på CYP-substraternes farmakokinetik bedømt. Data indsamlet under studiet angav ingen klinisk relevante effekter af dupilumab på CYP1A2-, CYP3A-, CYP2C19-, CYP2D6-, eller CYP2C9-aktivitet.

Det forventes ikke, at dupilumab har nogen effekt på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler. På baggrund af populationsanalysen havde samtidigt administrerede lægemidler ingen effekt på dupilumabs farmakokinetik hos patienter med moderat til svær astma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra anvendelse af dupilumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dupilumab bør kun tages under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om dupilumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med dupilumab seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dupilumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger i atopisk dermatitis, astma og CRSwNP er reaktioner på injektionsstedet (omfatter erytem, ødem, pruritus, smerter og hævelse), conjunctivitis, allergisk conjunctivitis, artralgi, oral herpes og eosinofili. Blå mærker på injektionsstedet eller hæmatom er rapporteret som en yderligere bivirkning i EoE, KOL og CSU. Yderligere bivirkninger på injektionsstedet i form af induration og dermatitis blev rapporteret ved KOL og CSU. Yderligere bivirkninger som udslæt på injektionsstedet blev rapporteret ved KOL. Der er rapporteret sjældne tilfælde af serumsyge, serumsygelignende reaktion, anafylaktisk reaktion og ulcerativ keratitis (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Dupilumabs sikkerhedsdata, som er opstillet i tabel 8, blev overvejende afledt fra 12 randomiserede, placebokontrollerede studier, som omfattede patienter med atopisk dermatitis, astma og CRSwNP. Disse studier omfattede 4.206 patienter, der fik dupilumab og 2.326 patienter, der fik placebo i kontrolperioden, er repræsentative for den overordnede sikkerhedsprofil for dupilumab.

Tabel 8 viser bivirkninger observeret i kliniske studier og/eller efter markedsføring opdelt efter systemorganklasse og hyppighed, ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 8: Liste over bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Almindelig	Conjunctivitis* Oral herpes*
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelig	Eosinofili
<i>Immunsystemet</i>	Ikke almindelig Sjælden	Angioødem [#] Anafylaktisk reaktion Serumsygdom Serumsygdomslignende reaktion
<i>Øjne</i>	Almindelig Ikke almindelig Sjælden	Allergisk conjunctivitis* Keratitis* [#] Øjenlågsbetændelse* [†] Kløende øjne* [†] Tørre øjne* [†] Ulcerativ keratitis* [†]
<i>Hud og subkutane væv</i>	Ikke almindelig	Facialt erytem [#]
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Almindelig	Artralgi [#]
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (omfatter erytem, ødem, pruritus, smerter, hævelse og blå mærker)

*øjnelidelser og oral herpes forekom hovedsageligt i studier vedr. atopisk dermatitis.

[†]hyppigheden af kløende øjne, øjenlågsbetændelse og tørre øjne var almindelig og ulcerativ keratitis var ikke almindelig i studier vedr. atopisk dermatitis.

[#]rapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Tilfælde af anafylaktisk reaktion, angioødem og serumsygdom/serumsygdomslignende reaktion er blevet rapporteret efter administrationen af dupilumab (se pkt. 4.4).

Hændelser relateret til conjunctivitis og keratitis

Conjunctivitis og keratitis forekom mere hyppigt hos patienter med atopisk dermatitis, som fik dupilumab sammenlignet med placebo i studier vedr. atopisk dermatitis. Størstedelen af patienterne med conjunctivitis eller keratitis kom sig eller oplevede bedring i behandlingsperioden. I det langvarige OLE-studie vedr. atopisk dermatitis (AD-1225) ved år 5 var den respektive hyppighed af conjunctivitis og keratitis fortsat den samme som den hyppighed, der blev set i dupilumab-armen i de placebokontrollerede studier vedr. atopisk dermatitis. Hos astma- og KOL-patienterne var hyppigheden af conjunctivitis og keratitis lav og ens for dupilumab og placebo. Hos patienterne med CRSwNP og prurigo nodularis (PN) var hyppigheden af conjunctivitis højere med dupilumab end med placebo, omend den var lavere end hyppigheden observeret hos patienter med atopisk dermatitis. Blandt patienter med EoE og CSU var hyppigheden af conjunctivitis lav og ens mellem dupilumab- og placebogrupperne. Der var ingen tilfælde af keratitis i CRSwNP-, PN-, EoE- og CSU-udviklingsprogrammet (se pkt. 4.4).

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum blev rapporteret hos < 1 % af patienter i gruppen, som fik dupilumab, og hos < 1 % af patienter i placebogruppen i studierne med monoterapi på 16 uger med voksne med atopisk dermatitis. I studiet med dupilumab + TKS (topiske kortikosteroider) på 52 uger med voksne med atopisk dermatitis, blev eczema herpeticum rapporteret hos 0,2 % af gruppen, som fik dupilumab + TKS, og hos 1,9 % af gruppen, som fik placebo + TKS. Disse hyppigheder var fortsat stabile ved år 5 i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Eosinofili

Patienter, som blev behandlet med dupilumab, oplevede en større gennemsnitlig initial stigning fra *baseline* i eosinofiltal sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo for indikationerne atopisk dermatitis, astma, CRSwNP, KOL og CSU. Eosinofiltal faldt til omkring *baseline*-niveau under studiebehandlingen og vendte tilbage til *baseline* i løbet af det åbne astma forlængelsessikkerhedsstudie (TRAVERSE). Det gennemsnitlige eosinofiltal i blodet faldt til under *baseline* ved uge 20 og blev opretholdt i op til 5 år i det langvarige OLE-studie (AD-1225). Sammenlignet med placebo blev der ikke set stigninger i gennemsnitlige eosinofiltal for PN (PRIME og PRIME2). Gennemsnitlige og mediane eosinofiltal i blodet faldt til nær *baseline* eller forblev under *baseline*-niveauer i EoE og KOL (BOREAS og NOTUS) under studiebehandling.

Eosinofili, som opstod under behandlingen (≥ 5.000 celler/mikrol) blev observeret hos < 3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab og hos < 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (SOLO1-, SOLO2-, AD-1021-, DRI12544-, QUEST-, VOYAGE-, SINUS-24-, SINUS-52-, PRIME og PRIME2-studierne, TREET Del A og B, BOREAS og NOTUS; og CUPID A, B og C-studierne).

Eosinofili, som opstod under behandlingen (≥ 5.000 celler/mikrol), blev observeret hos 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab og hos 0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo i AD-1539-studiet, med mediane eosinofiltal faldet til under *baseline* ved afslutningen af behandlingsperioden.

Infektioner

I de kliniske studier med monoterapi på 16 uger med voksne med atopisk dermatitis blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,0 % af patienter behandlet med placebo og 0,5 % af patienter behandlet med dupilumab. I CHRONOS-studiet på 52 uger med voksne med atopisk dermatitis blev alvorlige infektioner rapporteret hos 0,6 % af patienter behandlet med placebo og 0,2 % af patienter behandlet med dupilumab. Hyppigheden af alvorlige infektioner var fortsat stabil ved år 5 i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske astmastudier. I de puljede sikkerhedsdata for en periode på 24 uger blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 1,0 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I QUEST-studiet af 52 ugers varighed blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske CRSwNP-studier. I SINUS-52-studiet af 52 ugers varighed blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske PN-studier. I de puljede sikkerhedsdata blev alvorlige infektioner rapporteret hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 1,3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

Den samlede forekomst af infektioner var numerisk højere med dupilumab (32,0 %) sammenlignet med placebo (24,8 %) i 24-ugers sikkerhedspuljen for EoE TREET (Del A og B)-studierne. Den samlede forekomst af infektioner var numerisk højere for placebo (41,2 %) sammenlignet med dupilumab (35,8 %) i EoE KIDS (Del A)-studiet. I 24-ugers sikkerhedspuljen for EoE TREET (Del A og B)-studierne, blev alvorlige infektioner rapporteret hos 0,5 % af patienterne behandlet med dupilumab og hos 0 % af patienterne behandlet med placebo. Der blev ikke rapporteret om alvorlige infektioner i EoE KIDS (Del A)-studiet. Infektioner i de øvre luftveje, der består af flere termer, herunder, men ikke begrænset til, COVID-19, bihulebetændelse og infektion i de øvre luftveje var numerisk højere med dupilumab (17,2 %) sammenlignet med placebo (10,3 %) i EoE TREET (Del A og B)-studierne, og med dupilumab (26,9 %) sammenlignet med placebo (20,6 %) i EoE KIDS (Del A)-studiet.

Der sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske KOL-studier. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 4,9 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og hos 4,8 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

I de puljede sikkerhedsdata for CUPID studierne (A, B og C) sås ingen stigning i den samlede forekomst af infektioner med dupilumab sammenlignet med placebo i de puljede sikkerhedsdata for kliniske CSU-studier. I de puljede sikkerhedsdata blev alvorlige infektioner observeret hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, og 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Der blev ikke observeret alvorlige infektioner hos børn behandlet med dupilumab i PKM16982-studiet.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er immunogenicitet en mulighed med dupilumab.

Respons i form af antistoffer mod lægemidlet (ADA – *Anti-Drug-Antibodies*) påvirkede generelt ikke eksponering, sikkerhed eller effekt af dupilumab.

Cirka 5 % af patienterne med atopisk dermatitis, astma eller CRSwNP, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 52 uger, dannede ADA mod dupilumab; cirka 2 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 2 % havde neutraliserende antistoffer. Lignende resultater blev

observeret hos voksne patienter med PN, der fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 24 uger, pædiatriske patienter (6 måneder til 11 år) med atopisk dermatitis, som fik enten dupilumab 200 mg en gang hver anden uge, 200 mg en gang hver fjerde uge eller 300 mg en gang hver fjerde uge i 16 uger og hos patienter (6-11 år) med astma, som fik dupilumab 100 mg en gang hver anden uge eller 200 mg en gang hver anden uge i 52 uger. Der blev observeret lignende ADA-respons hos voksne patienter med atopisk dermatitis, som blev behandlet med dupilumab i op til 5 år i det langvarige OLE-studie (AD-1225).

Cirka 16 % af de unge patienter med atopisk dermatitis, som fik dupilumab 300 mg eller 200 mg en gang hver anden uge i 16 uger, dannede antistoffer mod dupilumab; ca. 3 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 5 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 9 % af patienterne med astma, som fik dupilumab 200 mg en gang hver anden uge i 52 uger dannede antistoffer mod dupilumab; cirka 4 % af patienterne udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 4 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 1 % af patienterne i alderen 1 år eller derover med EoE, som fik dupilumab 300 mg hver uge (≥ 40 kg), 300 mg en gang hver anden uge (≥ 30 til < 60 kg), 200 mg hver anden uge (≥ 15 til < 30 kg) eller 100 mg hver anden uge (≥ 5 til < 15 kg) i 52 uger udviklede antistoffer mod dupilumab; ADA-responset var hverken vedvarende eller neutraliserende.

Cirka 8 % af patienterne med KOL, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge i 52 uger, udviklede antistoffer mod dupilumab; cirka 3 % udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 3 % havde neutraliserende antistoffer.

Cirka 4,7 % af de voksne patienter med CSU, som fik dupilumab 300 mg en gang hver anden uge, og de unge patienter med CSU, der fik 300 mg eller 200 mg dupilumab en gang hver anden uge i 24 uger, udviklede antistoffer mod dupilumab; cirka 0,5 % udviste vedvarende ADA-respons, og cirka 1 % havde neutraliserende antistoffer. Ingen pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU, som modtog dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge i 24 uger, udviklede et positivt ADA-respons på dupilumab.

Uanset alder eller population var op til 7 % af patienterne i placebogrunderne positive for antistoffer mod dupilumab; op til 3 % udviste vedvarende ADA-respons, og op til 2 % havde neutraliserende antistoffer.

Mindre end 1 % af patienterne, som fik dupilumab ved det godkendte doseringsregime, udviste et respons med høje titre af ADA, der var forbundet med reduceret eksponering og effekt. Endvidere var der én patient med serumsygdom og én med en serumsygdomslignende reaktion ($< 0,1$ %) forbundet med høje titre af antistoffer mod lægemidlet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Atopisk dermatitis

Unge (12-17 år)

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet i et studie med 250 patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD-1526). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos disse patienter, som blev fulgt til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne med atopisk dermatitis.

Børn i alderen 6-11 år

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet i et studie med 367 patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk dermatitis (AD-1652). Dupilumabs sikkerhedsprofil ved samtidig anvendelse af TKS hos disse patienter, til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og unge med atopisk dermatitis.

Børn i alderen 6 måneder til 5 år

Dupilumabs sikkerhed ved samtidig anvendelse af TKS blev vurderet i et studie med 161 patienter i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær atopisk dermatitis, som omfattede en undergruppe på 124 patienter med svær atopisk dermatitis (AD-1539). Dupilumabs sikkerhedsprofil ved samtidig anvendelse af TKS hos disse patienter, til og med uge 16, svarede til sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og pædiatriske patienter i alderen 6-17 år med atopisk dermatitis.

Atopisk dermatitis på hænder og fødder

Dupilumabs sikkerheden blev vurderet hos 27 pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis på hænder og fødder (AD-1924). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos disse patienter, til og med uge 16, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen fra studier med voksne og pædiatriske patienter på 6 måneder og derover med moderat til svær AD.

Astma

Unge (12-17 år)

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med astma deltog i QUEST-studiet af 52 ugers varighed. Den observerede sikkerhedsprofil svarede til sikkerhedsprofilen, der blev observeret hos voksne.

Dupilumabs langtidssikkerhed blev vurderet hos 89 unge patienter som deltog i et åbent forlængelsesstudie med moderat til svær astma (TRAVERSE). Patienterne blev i dette studie fulgt i op til 96 uger. Sikkerhedsprofilen af dupilumab i TRAVERSE var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret i hovedstudier med astma i op til 52 ugers behandling.

Børn i alderen 6-11 år

Hos børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma (VOYAGE) blev en yderligere bivirkning i form af enterobiasis rapporteret hos 1,8 % (5 patienter) i dupilumab-grupperne og hos ingen i placebogruppen. Alle tilfældene af enterobiasis var milde til moderate, og patienterne kom sig med anti-helminth behandling uden seponering af dupilumab-behandlingen.

Hos børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma blev eosinofili (eosinofilytter i blodet ≥ 3.000 celler/mikrol eller vurderet af investigator til at være en bivirkning) rapporteret hos 6,6 % i dupilumab-grupperne og hos 0,7 % i placebogruppen. De fleste af tilfældene af eosinofili var milde til moderate og var ikke associeret med kliniske symptomer. Disse tilfælde var forbigående, aftog med tiden og medførte ikke seponering af dupilumab-behandlingen.

Langtidssikkerheden af dupilumab blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (EXCURSION) hos børn i alderen 6 til 11 år med moderat til svær astma, som tidligere deltog i VOYAGE. Blandt de 365 patienter, som indtrådte i EXCURSION, gennemførte 350 patienter 52 ugers behandling og 228 patienter gennemførte en kumulativ behandlingsvarighed på 104 uger (VOYAGE og EXCURSION).

Langtidssikkerhedsprofilen for dupilumab i EXCURSION svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudiet med astma (VOYAGE) ved 52 ugers behandling.

EoE

Unge (12-17 år)

I alt 99 unge i alderen 12-17 år med EoE deltog i TREET (Del A og B)-studierne. Den observerede sikkerhedsprofil svarede til sikkerhedsprofilen, der blev observeret hos voksne.

Børn i alderen 1-11 år

Sikkerheden af dupilumab blev undersøgt i et studie med 101 børn i alderen 1 til 11 år med EoE (EoE KIDS Del A). Sikkerhedsprofilen for dupilumab hos disse patienter til og med uge 16 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos voksne og unge patienter i alderen 12-17 år med EoE.

I alt 98 patienter der gennemførte Del A fik mulighed for at indgå i en 36-ugers forlængelsesperiode med den aktive behandling (EoE KIDS Del B). Sikkerhedsprofilen for dupilumab til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16.

Kronisk spontan urticaria

Unge (i alderen 12-17 år)

Dupilumabs sikkerhed blev vurderet hos 12 unge i alderen 12-17 år med CSU, som deltog i CUPID (A, B og C-studierne). En bivirkning blev rapporteret hos én ung patient i behandling med dupilumab.

Børn (i alderen 2-11 år)

Sikkerheden af dupilumab blev vurderet hos 18 børn i alderen 2-11 år med CSU, der var inkluderet i PKM16982 og CUPID (studie A og C). Disse data var generelt i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos CSU-patienter behandlet med dupilumab.

Langtidssikkerhed

Atopisk dermatitis

Sikkerhedsprofilen for dupilumab + TKS (CHRONOS) hos voksne patienter med atopisk dermatitis til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16. Dupilumabs langtidssikkerhed blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie med patienter i alderen 6 måneder til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD-1434). Dupilumabs sikkerhedsprofil hos patienter, der blev fulgt til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 16 i AD-1526-, AD-1652- og AD-1539-studierne. Den observerede langtidssikkerhedsprofil for dupilumab hos børn og unge svarede til den langtidssikkerhedsprofil, der blev observeret hos voksne med atopisk dermatitis.

I et åbent fase 3 multicenter forlængelsesstudie (*OLE-open label extension*) (AD-1225) blev langtidssikkerheden ved gentagne doser af dupilumab undersøgt hos 2.677 voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, som blev eksponeret for en ugentlig dosis på 300 mg (99,7 %), herunder 179 voksne, som gennemførte mindst 260 uger af studiet. Den langvarige sikkerhedsprofil, som blev observeret i dette studie op til år 5, var overordnet set i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil for dupilumab, som blev observeret i kontrollerede studier.

Astma

Dupilumabs sikkerhedsprofil i langtidssikkerhedsstudiet af 96 ugers varighed (TRAVERSE) svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudierne med astma ved op til 52 ugers behandling.

Dupilumabs sikkerhedsprofil hos børn med astma i alderen 6 til 11 år, som deltog i langtidssikkerhedsstudiet af 52 ugers varighed (EXCURSION), svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret i hovedstudiet med astma (VOYAGE) ved 52 ugers behandling.

CRSwNP

Dupilumabs sikkerhedsprofil hos voksne med CRSwNP til og med uge 52 svarede til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 24.

Eosinofil øsofagitis

Dupilumabs sikkerhedsprofil til og med uge 52 hos voksne og unge patienter i alderen 12 og derover (TREET Del C) og hos børn i alderen 1-11 år (EoE KIDS Del B) svarede generelt til den sikkerhedsprofil, der blev observeret ved uge 24 i TREET Del A og B og ved uge 16 i EoE KIDS Del A.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det **nationale rapporteringssystem** anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling for overdosis af dupilumab. I tilfælde af en overdosis, overvåg patienten for tegn eller symptomer på bivirkninger, og indled passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre dermatologiske midler, midler til dermatitis, ekskl. corticosteroider.

ATC-kode: D11AH05

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et rekombinant humant IgG4 monoklonalt antistof, som hæmmer interleukin-4 og interleukin-13 signalering. Dupilumab hæmmer IL-4 signalering via Type I-receptoren (IL-4R α / γ c), og både IL-4 og IL-13 signalering via Type II-receptoren (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 og IL-13 er hovedaktører i human type 2-inflammatorisk sygdom, såsom atopisk dermatitis, astma, EoE og CSU. Ved at blokere IL-4/IL-13 signalvejen med dupilumab hos patienter mindskes mange af mediatorerne for type 2-inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier med atopisk dermatitis var behandling med dupilumab forbundet med reduktioner i koncentrationer af biomarkører for type 2 immunitet, såsom thymus og aktiveringsreguleret kemokin (TARC/CCL17), total serum IgE og allergenspecifik IgE i serum i forhold til *baseline*. Der blev set en reduktion i laktatdehydrogenase (LDH), en biomarkør forbundet med atopisk dermatitis-sygdomsaktivitet, og sværhedsgrad ved behandling med dupilumab hos voksne og unge med atopisk dermatitis.

Hos voksne og unge patienter med astma reducerede dupilumab-behandling i forhold til placebo i betydelig grad FeNO og cirkulerende koncentrationer af eotaxin-3, total IgE, allergenspecifik IgE, TARC samt periostin, som var de type 2 biomarkører, der blev undersøgt i de kliniske studier. Disse reduktioner i type 2-inflammatoriske biomarkører var sammenlignelige for behandlingsregimerne med 200 mg hver anden uge og 300 mg hver anden uge. Hos pædiatriske (6-11 år) patienter med astma reducerede dupilumab-behandling i forhold til placebo i betydelig grad FeNO og cirkulerende koncentrationer af total IgE, allergenspecifik IgE samt TARC, som var de type 2 biomarkører, der blev undersøgt i de kliniske studier. Efter 2 ugers behandling var disse markører tæt på maksimal hæmning, med undtagelse af IgE, som var langsommere aftagende. Disse virkninger blev opretholdt gennem hele behandlingsforløbet.

Klinisk virkning og sikkerhed ved atopisk dermatitis

Unge med atopisk dermatitis (12-17 år)

Sikkerhed og virkning af monoterapi med dupilumab hos unge patienter blev vurderet i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret multicenterstudie (AD-1526) hos 251 unge patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk dermatitis (AD) defineret ved en score ≥ 3 på skalaen *Investigator's Global Assessment* (IGA) i den samlede vurdering af AD-læsioner på en

sværhedsgradskala fra 0 til 4, en score ≥ 16 på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) på en skala fra 0 til 72 og en minimum involvering af legemsoverfladeareal (BSA) på ≥ 10 %. Egnede patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på topikal behandling med et lægemiddel.

Patienterne fik dupilumab administreret som subkutane (s.c.) injektioner enten som 1) en startdosis på 400 mg dupilumab (to injektioner på hver 200 mg) på dag 1, efterfulgt af 200 mg en gang hver anden uge hos patienter med en vægt ved *baseline* på < 60 kg eller en startdosis på 600 mg dupilumab (to injektioner på hver 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge hos patienter med en vægt ved *baseline* på ≥ 60 kg; eller 2) en startdosis på 600 mg dupilumab (to injektioner på hver 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver fjerde uge uanset kropsvægt ved *baseline*; eller 3) tilsvarende placebo. Hvis det var nødvendigt at kontrollere uønskede symptomer, kunne patienter få undsættende behandling efter investigators skøn. Patienter, som fik undsættende behandling, blev betragtet som ikke-responder.

I studiet var gennemsnitsalderen 14,5 år, gennemsnitsvægten var 59,4 kg, 41,0 % var kvinder, 62,5 % var hvide, 15,1 % var asiatiske og 12,0 % var sorte. I studiet havde 46,2 % af patienterne en IGA score på 3 ved *baseline* (moderat atopisk dermatitis), 53,8 % af patienterne havde en IGA på 4 ved *baseline* (svær atopisk dermatitis), gennemsnitlig BSA-involvering var 56,5 % og 42,4 % af patienter havde tidligere fået systemiske immunsuppressiva. Den gennemsnitlige score på *Eczema Area and Severity Index* (EASI) var 35,5 ved *baseline*, den gennemsnitlige ugentlige NRS (*Numerical Rating Scale*) for kløe ved *baseline* var 7,6, den gennemsnitlige POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) score ved *baseline* var 21,0 og den gennemsnitlige CDLQI (*Children Dermatology Life Quality Index*) ved *baseline* var 13,6. Samlet set havde 92,0 % af patienterne mindst en komorbid allergisk lidelse; 65,6 % havde allergisk rhinitis, 53,6 % havde astma og 60,8 % havde fødevareallergi.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") en forbedring på mindst 2 point og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16.

Klinisk respons

Resultater for effekt ved uge 16 i studie omhandlende atopisk dermatitis hos unge er vist i tabel 9.

Tabel 9: Resultater for effekt af dupilumab ved uge 16 i studie omhandlende atopisk dermatitis hos unge (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) og 300 mg (≥ 60 kg) hver anden uge
Randomiserede patienter	85^a	82^a
IGA 0 eller 1 ^b , % responder ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % responder ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % responder ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % responder ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
NRS for kløe (≥ 4 -point forbedring), % responder ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) og 300 mg (≥60 kg) hver anden uge
CDLQI, (≥ 6-point forbedring), % respondenter	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥ 6-point forbedring), % respondenter	9,5 %	63,4 % ^c

^a fuldt analysegrundlag (*full analysis set*, FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^b respondent var defineret som en patient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "næsten ingen") med en reduktion ≥ 2 point på en 0-4 IGA skala.

^c patienter, som fik undsættende behandling eller manglede data, blev betragtet som ikke-respondenter (58,8 % og 20,7 % i henholdsvis placebo- og dupilumabarmen).

^d p-værdier <0,0001 (statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed)

^e nominal p-værdi < 0,0001

En større procentdel af de patienter, der blev randomiseret til placebo, havde behov for undsættende behandling (topikal behandling med kortikosteroid, systemiske kortikosteroider eller systemiske non-steroidale immunsuppressiva) sammenlignet med dupilumab-gruppen (henholdsvis 58,8 % og 20,7 %).

En betydeligt større andel af patienter randomiseret til dupilumab opnåede hurtig forbedring i NRS for kløe sammenlignet med placebo (defineret som ≥ 4-point forbedring så tidligt som uge 4; nominal p<0,001) og andelen af patienter med respons på NRS for kløe fortsatte med at stige i hele behandlingsperioden.

I gruppen med dupilumab blev patientrapporterede symptomer, indvirkningen af atopisk dermatitis på søvn og helbredsrelateret livskvalitet betydeligt forbedret som målt ved POEM- og CDLQI-score ved uge 16 sammenlignet med placebo.

Dupilumabs langtidsvirkning hos unge patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i tidligere kliniske studier med dupilumab, blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52.

Pædiatriske patienter (6-11 år)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter som samtidigt fik TKS, blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (AD-1652) hos 367 studiepersoner i alderen 6-11 år med svær AD defineret ved en IGA-score på 4 (skala fra 0 til 4), en EASI-score på ≥ 21 (skala fra 0 til 72) og minimum involvering af legemsoverfladeareal på ≥ 15 %. Egnede patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på lokalbehandling. Studiedeltagelse blev stratificeret i forhold til kropsvægt ved *baseline* (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Patienter i gruppen, der fik dupilumab en gang hver anden uge + TKS med en kropsvægt ved *baseline* på < 30 kg, fik en startdosis på 200 mg på dag 1 efterfulgt af 100 mg en gang hver anden uge fra uge 2 til uge 14, og patienter med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 30 kg fik en startdosis på 400 mg på dag 1 efterfulgt af 200 mg en gang hver anden uge fra uge 2 til uge 14. Patienter i gruppen, der fik dupilumab hver fjerde uge + TKS, fik en startdosis på 600 mg på dag 1 efterfulgt af 300 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12 uanset kropsvægt.

I studiet var gennemsnitsalderen 8,5 år, gennemsnitsvægten var 29,8 kg, 50,1 % af patienterne var piger, 69,2 % var hvide, 16,9 % var sorte og 7,6 % var asiatiske. Gennemsnitlig BSA-involvering ved *baseline* var 57,6 %, og 16,9 % havde tidligere fået systemiske non-steroidale immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI-score ved *baseline* var 37,9, og den gennemsnitlige ugentlige score for daglig kløe var 7,8 på en skala fra 0-10, den gennemsnitlige SCORAD-score ved *baseline* var 73,6, den gennemsnitlige POEM-score ved *baseline* var 20,9, og den gennemsnitlige CDLQI ved *baseline* var

15,1. Samlet set havde 91,7 % af studiepersonerne mindst en komorbid allergisk lidelse; 64,4 % havde fødevareallergi, 62,7 % havde andre allergier, 60,2 % havde allergisk rhinitis og 46,7 % havde astma.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri") en forbedring på mindst 2 point og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16.

Klinisk respons

Resultaterne efter *baseline* vægtstrata for de godkendte doseringsregimer er vist i tabel 10.

Tabel 10: Resultater for effekt for dupilumab med samtidig TKS ved uge 16 (FAS)^a i AD-1652

	Dupilumab 300 mg en gang hver fjerde uge ^d + TKS	Placebo +TKS	Dupilumab 200 mg en gang hver anden uge ^e + TKS	Placebo + TKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 eller 1 ^b , % respondenter ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % respondenter ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % respondenter ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % respondenter ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS for pruritus, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS for pruritus (≥4-point forbedring), % respondenter ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6-point forbedring), % respondenter	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥6-point forbedring), % respondenter	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^afuldt analysegrundlag (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^brespondent blev defineret som en patient med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri").

^cpatienter, som fik undsættende behandling eller med manglende data, blev betragtet som ikke-respondenter.

^dved dag 1 fik patienterne 600 mg dupilumab (se pkt. 5.2).

^eved dag 1 fik patienterne 400 mg (*baseline*-vægt ≥ 30 kg) dupilumab.

^fp-værdi < 0,0001 (statistisk signifikant vs placebo med justering for mangfoldighed)

^gnominel p-værdi < 0,0001

^hnominel p-værdi = 0,0002

En større andel af de patienter, der blev randomiseret til dupilumab + TKS opnåede forbedring af højeste værdi for pruritus NRS sammenlignet med placebo + TKS (defineret som ≥4-point forbedring ved uge 4).

I dupilumab-grupperne blev patientrapporterede symptomer, indvirkningen af atopisk dermatitis på søvn og helbredsrelateret livskvalitet signifikant forbedret som målt ved POEM- og CDLQI-score ved uge 16 sammenlignet med placebo.

Langtidsvirkningen og -sikkerheden af dupilumab + TKS hos pædiatriske patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i de tidligere kliniske studier med dupilumab + TKS, blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52. Nogle af de patienter, der fik dupilumab 300 mg en gang hver fjerde uge + TKS, oplevede yderligere kliniske fordele, når dosis blev eskaleret til dupilumab 200 mg en gang hver anden uge + TKS. Dupilumabs sikkerhedsprofil hos de patienter, der blev fulgt til og med uge 52, svarede til den observerede sikkerhedsprofil ved uge 16 i studierne AD-1526 og AD-1652.

Pædiatriske patienter (6 måneder til 5 år)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter som samtidigt fik TKS, blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (AD-1539) hos 162 studiepersoner i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær AD (ITT-population) defineret ved en IGA-score på ≥ 3 (skala fra 0 til 4), en EASI-score på ≥ 16 (skala fra 0 til 72) og minimum involvering af BSA på ≥ 10 . Ud af de 162 patienter havde 125 patienter svær AD defineret ved en IGA-score på 4. Egnede patienter, som deltog i studiet, havde tidligere udvist utilstrækkeligt respons på topikal behandling. Studiedeltagelse blev stratificeret i forhold til vægt ved *baseline* (≥ 5 til < 15 kg og ≥ 15 til < 30 kg).

Patienter i gruppen, der fik dupilumab en gang hver fjerde uge + TKS med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 5 til < 15 kg, fik en startdosis på 200 mg på dag 1 efterfulgt af 200 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12, og patienter med en kropsvægt ved *baseline* på ≥ 15 til < 30 kg, fik en startdosis på 300 mg på dag 1 efterfulgt af 300 mg en gang hver fjerde uge fra uge 4 til uge 12. Patienter kunne få undsættende behandling efter investigators skøn. Patienter, som fik undsættende behandling, blev betragtet som ikke-responder.

I studiet AD-1539 var gennemsnitsalderen 3,8 år, gennemsnitsvægten var 16,5 kg, 38,9 % var kvinder, 68,5 % var hvide, 18,5 % var sorte, og 6,2 % var asiatiske. Ved *baseline* var den gennemsnitlige involvering af BSA på 58,4 %, og 15,5 % af patienterne havde tidligere fået systemiske non-steroidale immunsuppressiva. Den gennemsnitlige EASI score ved *baseline* var desuden 34,1, og den gennemsnitlige ugentlige numeriske vurderingsskala for kløe ved *baseline* var 7,6 på en skala fra 0-10. Samlet set havde 81,4 % af patienterne mindst en komorbid allergisk lidelse; 68,3 % havde fødevarerallergi, 52,8 % havde andre allergier, 44,1 % havde allergisk rhinitis og 25,5 % havde astma.

Disse *baseline* sygdomskaraktistika var sammenlignelige mellem moderate til svære og svære AD-populationer.

Det co-primære endepunkt var andelen af patienter med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri", en forbedring på mindst 2 point) og andelen af patienter med EASI-75 (en forbedring på mindst 75 % i EASI), fra *baseline* til uge 16. Det primære endepunkt var andelen af patienter med en IGA på 0 ("eksemfri") eller 1 ("næsten eksemfri") i uge 16.

Klinisk respons

Resultater for virkning ved uge 16 i studiet AD-1539 er vist i tabel 11.

Tabel 11: Virkningsresultater for dupilumab med samtidig TKS ved uge 16 (FAS)^a i AD-1539

	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) en gang hver fjerde uge^d + TKS (ITT-population) (N = 83)^a	Placebo +TKS (ITT- population) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) en gang hver fjerde uge^d + TKS (svær AD- population) (N = 63)	Placebo + TKS (svær AD- population) (N = 62)
IGA 0 eller 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3% ^f	1,7 %
EASI-50, % respondenter ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3% ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0% ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9% ^h	0 %
EASI, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/-SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Værste kløe/NRS for kløe, LS gennemsnitlig % ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Værste kløe/NRS for kløe (≥ 4-point forbedring)* ^c	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
NRS for søvnkvalitet, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS for hudsmerte, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a fuldt analysesæt (FAS) inkluderer alle randomiserede patienter.

^b respondent blev defineret som en patient med IGA på 0 eller 1 ("eksemfri" eller "næsten eksemfri").

^c patienter, som fik undsættende behandling (henholdsvis 62 % og 19 % i placebo- og dupilumab-armen) eller med manglende data, blev betragtet som ikke-respondenter.

^d ved dag 1 fik patienterne 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) dupilumab.

^e p-værdier <0,0001, ^f nominal p-værdi, < 0,05, ^g nominal p-værdi < 0,0001, ^h nominal p-værdi < 0,005, ⁱ nominal p-værdi < 0,001

*Omsorgspersonen rapporterede resultat

En betydeligt større andel af patienter randomiseret til dupilumab + TKS opnåede hurtig forbedring i værste kløe/NRS for kløe sammenlignet med placebo + TKS (defineret som ≥ 4-point forbedring så tidligt som uge 3, nominal p < 0,005) og andelen af patienter med respons på værste kløe/NRS for kløe fortsatte med at stige i hele behandlingsperioden.

I dette studie forbedrede dupilumab signifikant helbredsrelateret livskvalitet, målt ved CDLQI (hos 85 patienter i alderen 4 til 5 år) og IDQOL (hos 77 patienter i alderen 6 måneder til 3 år). I ITT-populationen blev der observeret større LS-gennemsnitsændringer i CDLQI- og IDQOL-score fra *baseline* til uge 16 i henholdsvis dupilumab + TKS-gruppen (-10,0 og -10,9) sammenlignet med placebo + TKS-gruppen (-2,5 og -2,0), (p < 0,0001). Lignende forbedringer i både CDLQI og IDQOL blev observeret i den svære AD-population.

Langtidsvirkningen og -sikkerheden af dupilumab + TKS hos pædiatriske patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som havde deltaget i de tidligere kliniske studier med dupilumab + TKS, blev

vurderet i et åbent forlængelsesstudie (AD-1434). Virkningsdata fra studiet tyder på, at den kliniske fordel set i uge 16 blev opretholdt til og med uge 52. Dupilumabs sikkerhedsprofil hos de patienter, der blev fulgt til og med uge 52, svarede til den observerede sikkerhedsprofil ved uge 16 i AD-1539-studiet.

Atopisk dermatitis på hænder og fødder (voksne og unge)

Dupilumabs sikkerhed og virkning blev evalueret i et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelgruppebehandling (AD-1924) hos 133 voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis på hænder og fødder, defineret ved en IGA (hånd og fod)-score på ≥ 3 (skala fra 0 til 4) og en Numeric Rating Scale (NRS)-score for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder med maksimal kløeintensitet på ≥ 4 (skala fra 0 til 10). Egnede patienter havde tidligere utilstrækkeligt respons eller intolerance over for behandling af dermatitis på hænder og fødder med topikale AD-lægemidler.

I studiet AD-1924 var 38 % af patienterne mænd, 80 % var hvide, 72 % af forsøgspersonerne havde en IGA (hånd og fod)-score ved baseline på 3 (moderat atopisk dermatitis på hænder og fødder), og 28 % af patienterne havde en IGA (hånd og fod)-score ved baseline på 4 (svær atopisk dermatitis på hænder og fødder). Den ugentlige gennemsnitlige NRS-score for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder ved baseline var 7,1.

Det primære endepunkt var andelen af patienter med en IGA hånd- og fodscore på 0 ("eksemfri") eller 1 ("næsten eksemfri") ved uge 16. Det vigtigste sekundære endepunkt var reduktion af kløe målt ved NRS for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder (≥ 4 -point forbedring). Andre patienter rapporterede resultater, som omfattede vurdering af NRS for hudsmerte i hænder og fødder (0-10), NRS for søvnkvalitet (0-10), livskvalitet i Hand Eczema Questionnaire (0-117) (QoLHEQ) og arbejdsproduktivitet og -svækkelse (WPAI) (0-100 %).

Andelen af patienter med en IGA (hånd og fod) på 0 til 1 ved uge 16 var 40,3 % for dupilumab og 16,7 % for placebo (behandlingsforskel 23,6; 95 % CI: 8,84; 38,42). Andelen af patienter med forbedring (reduktion) af ugentlig gennemsnitlig NRS for højeste værdi for pruritus på hænder og fødder på ≥ 4 ved uge 16 var 52,2 % for dupilumab og 13,6 % for placebo (behandlingsforskel 38,6; 95 % CI: 24,06; 53,15).

Større forbedringer i NRS for hudsmerte i hænder og fødder, NRS for søvnkvalitet, QoLHEQ-score og WPAI for overordnet arbejdssvækkelse og nedsat rutineaktivitet fra baseline til uge 16 blev set i dupilumabgruppen sammenlignet med placebogruppen (LS gennemsnitlig ændring af dupilumab vs. placebo: henholdsvis -4,66 vs -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 vs -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 vs -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % vs -22,83 % [nominel $p < 0,001$] og -36,39 % vs -21,26 % [nominel $p < 0,001$]).

Voksne med atopisk dermatitis

For kliniske data hos voksne med atopisk dermatitis se venligst produktresuméet for dupilumab 300 mg.

Klinisk virkning og sikkerhed ved astma

Astmaudviklingsprogrammet omfattede tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier med parallelgruppebehandling (DRI12544, QUEST og VENTURE) af 24 til 52 ugers behandlingsvarighed og i alt 2.888 patienter (12 år og derover) blev inkluderet i studierne. Patienterne blev inkluderet uden krav om minimum *baseline*-niveau for eosinofiltal i blodet eller andre type 2-inflammatoriske biomarkører (f.eks. FeNO eller IgE). Behandlingsvejledningerne for astma definerer type 2-inflammation som eosinofili ≥ 150 celler/mikrol og/eller FeNO ≥ 20 ppb. I DRI12544 og QUEST omfattede den præspecificerede undergruppeanalyse eosinofiltal i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 og ≥ 50 ppb.

DRI12544 var et 24 ugers dosisbestemmende studie, der inkluderede 776 patienter (18 år og derover). Dupilumab blev sammenlignet med placebo hos voksne patienter med moderat til svær astma, som blev behandlet med mellem til høj dosis inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende betaagonist. Det primære endepunkt var ændring fra *baseline* til uge 12 i FEV₁ (l). Den årlige forekomst af svære astmaeksacerbationer i den placebokontrollerede behandlingsperiode af 24 ugers varighed blev ligeledes vurderet. Resultaterne blev evalueret i den samlede population (uafhængigt af *baseline*-niveau af minimum eosinofiltal eller andre type 2- inflammatoriske biomarkører) og i undergrupper på grundlag af *baseline*-niveau af eosinofiltal i blodet.

QUEST var et 52 ugers bekræftende studie, som inkluderede 1.902 patienter (12 år og derover). Dupilumab blev sammenlignet med placebo hos 107 unge og 1.795 voksne patienter med persisterende astma, som blev behandlet med mellem til høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) og et yderligere lægemiddel. Patienter, der havde behov for et tredje lægemiddel kunne også deltage i studiet. De primære endepunkter var antal tilfælde af svære eksacerbationer på årsbasis i løbet af den 52 ugers placebokontrollerede periode og ændring fra *baseline* i præ-bronkodilatator FEV₁ ved uge 12 i den samlede population (uafhængigt af *baseline*-niveau af minimum eosinofiltal eller andre type 2- inflammatoriske biomarkører og FeNO) og i undergrupper på grundlag af *baseline*-niveau af eosinofiltal i blodet og FeNO.

VENTURE var et 24 ugers oral kortikosteroid-reduktionsstudie med 210 astmapatienter, uafhængigt af *baseline*-niveau af type 2-inflammatoriske biomarkører, med et dagligt behov for orale kortikosteroider foruden regelmæssig anvendelse af høj dosis inhalationskortikosteroid plus et yderligere lægemiddel. Oral kortikosteroid-dosis blev optimeret under screeningperioden. Patienterne fortsatte med at tage deres eksisterende astmalægemiddel i løbet af studiet, men deres orale kortikosteroid-dosis blev reduceret hver 4. uge i reduktionsfasen (uge 4-20), så længe deres astmakontrol blev opretholdt. Det primære endepunkt var den procentvise reduktion af oral kortikosteroid-dosis vurderet i den samlede population og baseret på en sammenligning af oral kortikosteroid-dosis ved uge 20-24 (som opretholdt astmakontrol) med den tidligere optimerede (ved *baseline*) orale kortikosteroid-dosis.

Demografi og *baseline*-karakteristika i disse 3 studier er vist i nedenstående tabel 12.

Tabel 12: Demografi og *baseline*-karakteristika i astmastudier

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Kvinder	63,1	62,9	60,5
% Hvide	78,2	82,9	93,8
Varighed af astma (år), gennemsnit ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Har aldrig røget, (%)	77,4	80,7	80,5
Gennemsnitligt antal eksacerbationer i det foregående år ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Anvendelse af høj dosis inhaleret kortikosteroid (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Prædosis FEV ₁ (l) ved <i>baseline</i> ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gennemsnitlig forventet procentvis FEV ₁ ved <i>baseline</i> (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)

Gennemsnitlig ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>)-5 score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gennemsnitlig AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamnese med atopiske lidelser % i alt (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)
Gennemsnitlig FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Patienter i % med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Gennemsnitlig total IgE IE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gennemsnitlig eosinofiltal ved <i>baseline</i> (± SD) celler/mikrol	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Patienter i % med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhaleret kortikosteroid; FEV₁ = Forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund; ACQ-5 = *Asthma Control Questionnaire*-5; AQLQ = *Asthma Quality of Life Questionnaire*; AD = atopisk dermatitis; NP = nasal polypose; AR = allergisk rinitis; FeNO = udåndet, fraktioneret nitrogenoxid; EOS = eosinofiltal i blodet
^apopulationen i astmastudier med dupilumab omfattede patienter, der fik mellem og høj dosis inhalationskortikosteroid. Mellem dosis af inhalationskortikosteroid blev defineret som 500 mikrog fluticason eller tilsvarende pr. dag.

Eksacerbationer

I den samlede population i DRI12544- og QUEST-studiet oplevede studiepersoner, som fik enten dupilumab 200 mg eller 300 mg hver anden uge, signifikante reduktioner i hyppigheden af svære astmaeksacerbationer sammenlignet med placebo. Der sås en større reduktion i eksacerbationer hos studiepersoner med højere *baseline*-niveauer for type 2-inflammatoriske biomarkører som f.eks. eosinofilniveau i blodet eller FeNO (tabel 13 og tabel 14).

Tabel 13: Hyppighed af svære eksacerbationer i DRI12544 og QUEST (eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling	Eosinofiltal i blodet ved <i>baseline</i>							
	≥150 celler/mikrol				≥300 celler/mikrol			
	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppig- hedsratio (95 % KI)		N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppig- hedsratio (95 % KI)	
<i>Alle svære eksacerbationer</i>								
DRI12544-studiet								
Dupilumab 200 mg hver anden uge	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg hver anden uge	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		

QUEST-studiet								
Dupilumab 200 mg hver anden	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-værdi = 0,0003, ^bp-værdi = 0,0001, ^cp-værdi = 0,0116, ^dp-værdi = 0,0024, ^ep-værdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^fnominel p-værdi < 0,0001

Tabel 14: Hyppighed af svære eksacerbationer i QUEST defineret ud fra FeNO-undergrupper ved baseline

Behandling	Eksacerbationer pr. år			Reduktion i %
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppighedsratio (95 % KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg hver anden uge	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg hver anden uge	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^anominel p-værdi < 0,0001

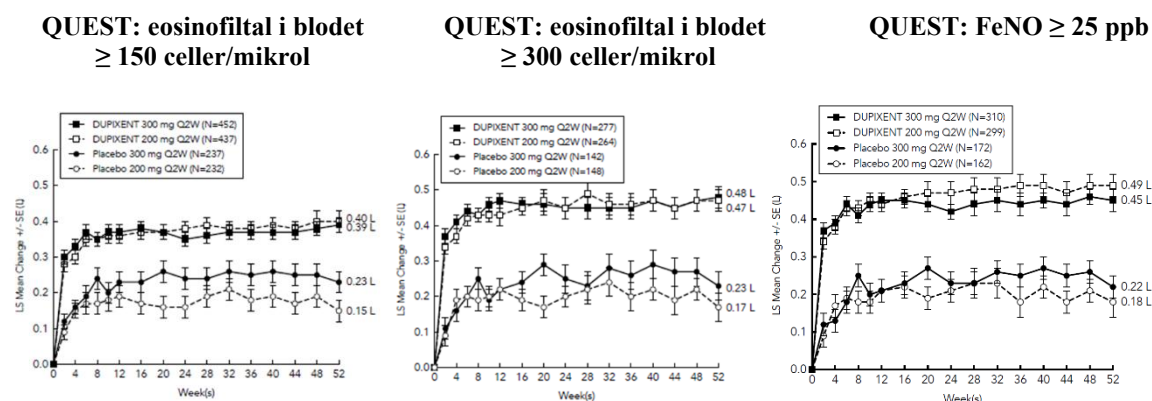
I den samlede analyse af DRI12544 og QUEST var hospitalsindlæggelser og/eller besøg på skadestuen på grund af svære eksacerbationer reduceret med 25,5 % og 46,9 % med henholdsvis 200 mg eller 300 mg hver anden uge.

Lungefunktion

Der blev observeret klinisk signifikante stigninger i præ-bronkodilatator FEV₁ ved uge 12 for DRI12544 og QUEST. Der sås større forbedringer i FEV₁ hos studiepersoner med højere *baseline*-niveauer for type 2-inflammatoriske biomarkører som f.eks. eosinofilniveau i blodet eller FeNO (tabel 15 og tabel 16).

Der blev observeret signifikante forbedringer i FEV₁ allerede ved uge 2 efter den første dosis dupilumab ved en dosis på både 200 mg og 300 mg, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 24 (DRI12544) og til og med uge 52 i QUEST-studiet (se Figur 1).

Figur 1: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ (l) over tid (eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb) i QUEST



Tabel 15: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12 i DRI12544 og QUEST (eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling	EOS i blodet ved <i>baseline</i>					
	≥ 150 celler/mikrol			≥ 300 celler/mikrol		
	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel versus placebo (95 % KI)	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> l (%)	LS gennemsnitlig forskel versus placebo (95 % KI)
DRI12544-studiet						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg hver anden uge	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-studiet						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg hver anden uge	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-værdi < 0,0001, ^bp-værdi = 0,0004, ^cp-værdi = 0,0008, ^dp-værdi = 0,0063, ^ep-værdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^fnominel p-værdi < 0,0001

Tabel 16: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12 og uge 52 i QUEST ud fra FeNO-undergrupper ved *baseline*

Behandling	Ved uge 12				Ved uge 52	
	N	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> 1 (%)	LS gennemsnitlig forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)	LS gennemsnitlig Δ fra <i>baseline</i> 1 (%)	LS gennemsnitlig forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)	
FeNO ≥ 25 ppb						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a	
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)		
FeNO ≥ 50 ppb						
Dupilumab 200 mg hver anden uge	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a	
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)		
Dupilumab 300 mg hver anden uge	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a	
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)		

^anominel p-værdi < 0,0001

Livskvalitet/patientrapporterede resultater ved astma

Præspecificerede sekundære endepunkter for ACQ-5- og AQLQ(S)-responsrater blev analyseret ved uge 24 (DRI12544 og VENTURE) og ved uge 52 (QUEST, tabel 17). Responsraten blev defineret som en forbedring i score på 0,5 eller derover (skala fra 0 til 6 for ACQ-5 og 1 til 7 for AQLQ(S)). Der blev observeret forbedringer i ACQ-5 og AQLQ(S) allerede ved uge 2, og de blev opretholdt i 24 uger i DRI12544-studiet og 52 uger i QUEST-studiet. Lignende resultater blev observeret i VENTURE-studiet.

Tabel 17: ACQ-5 og AQLQ(S) responsrater ved uge 52 i QUEST

PRO	Behandling	EOS ≥150 celler/mikrol		EOS ≥300 celler/mikrol		FeNO ≥25 ppb	
		N	Respons-rate %	N	Responsrate (%)	N	Responsrate (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg hver anden uge	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg hver anden uge	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg hver anden uge	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6

	Dupilumab 300 mg hver anden uge	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oral kortikosteroid-reduktionsstudie (VENTURE)

VENTURE-studiet undersøgte dupilumabs virkning på reduktion af vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider. Karakteristika ved *baseline* er vist i tabel 12. Alle patienter havde fået behandling med oral kortikosteroid i mindst 6 måneder forud for studiets begyndelse. Gennemsnitlig kortikosteroidanvendelse ved *baseline* var 11,75 mg i placebogruppen og 10,75 mg i gruppen, der fik dupilumab.

I dette studie af 24 ugers varighed var hyppigheden af astmaeksacerbationer (defineret som en midlertidig stigning i dosis af oral kortikosteroid i mindst 3 dage) reduceret med 59 % hos studiepersoner, der fik dupilumab sammenlignet med de studiepersoner, der fik placebo (hyppighed på årsbasis på 0,65 og 1,60 for henholdsvis dupilumab-gruppen og placebogruppen; hyppighedsratio 0,41 [95 % KI 0,26; 0,63]) og forbedret præ-bronkodilator FEV₁ fra *baseline* til uge 24 var større hos studiepersoner, der fik dupilumab end hos studiepersoner, der fik placebo (LS gennemsnitlig ændring for dupilumab *versus* placebo på 0,22 l [95 % KI: 0,09 til 0,34 l]). Virkning på lungefunktion, orale steroider og reduktion i eksacerbationer var ens uanset *baseline*-niveau af type 2-inflammatoriske biomarkører (f.eks. eosinofiltal i blodet, FeNO). ACQ-5 og AQLQ(S) blev ligeledes evalueret i VENTURE og viste resultater, der lignede resultaterne fra QUEST.

Resultaterne for VENTURE i forhold til biomarkører ved *baseline* er vist i tabel 18.

Tabel 18: Dupilumabs effekt på dosisreduktion af oral kortikosteroid, VENTURE (eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS i blodet ved <i>baseline</i> ≥ 150 celler/mikrol		EOS i blodet ved <i>baseline</i> ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg hver anden uge N=57	Placebo N=57
Primært endepunkt (uge 24)						
Procentvis reduktion i oral kortikosteroid fra <i>baseline</i>						
Gennemsnitlig samlet procentvis ændring fra <i>baseline</i> (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Forskel (% [95 % KI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Median % reduktion i daglig oral kortikosteroiddosis fra <i>baseline</i>	100	50	100	50	100	50
Procentvis reduktion fra <i>baseline</i>						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 25 %	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
Ingen reduktion eller stigning i oral kortikosteroiddosis, eller udgik af studiet						

Sekundært endepunkt (uge 24) ^a						
Andel af patienter, der opnåede reduktion af oral kortikosteroiddosis til <5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95 % KI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aestimeret baseret på logistisk regressionsmodel, ^bnominel p-værdi < 0,0001, ^cnominel p-værdi = 0,0001,

^dnominel p-værdi = 0,0002

Langtidsforlængelsesstudie (TRAVERSE)

Langtidssikkerheden af dupilumab hos 2.193 voksne og 89 unge med moderat til svær astma, inklusive 185 voksne med oral kortikosteroidafhængig astma, som tidligere havde deltaget i kliniske studier med dupilumab (DRI12544, QUEST, og VENTURE) blev vurderet i et åbent forlængelsesstudie (TRAVERSE) (se pkt. 4.8). Effekten blev målt som et sekundært endepunkt, var i overensstemmelse med de observerede resultater i hovedstudierne og vedligeholdt i op til 96 uger. Der var vedvarende reduktion i eksacerbationer samt forbedring af lungefunktion hos voksne med oral kortikosteroidafhængig astma, på trods af et fald eller ophør af oral kortikosteroid dosis i op til 96 uger.

Pædiatrisk studie (6-11 år; VOYAGE)

Dupilumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af 52 ugers varighed (VOYAGE) hos 408 patienter i alderen 6-11 år med moderat til svær astma, der fik mellem eller høj dosis inhalationskortikosteroid og et andet forebyggende lægemiddel eller udelukkende høj dosis inhalationskortikosteroid. Patienterne blev randomiseret til dupilumab (N=273) eller tilsvarende placebo (N=135) hver anden uge baseret på en kropsvægt på henholdsvis ≤ 30 kg eller > 30 kg. Effekten blev evalueret i populationer med type 2-inflammation defineret som eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb.

Det primære endepunkt var den årlige hyppighed af hændelser med svær eksacerbation i løbet af den 52 ugers placebokontrollerede periode, og det vigtigste sekundære endepunkt var ændringen fra *baseline* i procent forventet præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12. Yderligere sekundære endepunkter omfattede gennemsnitlig ændring fra *baseline* og responsrater i ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA score. Demografi og *baseline*-karakteristika for VOYAGE er vist i nedenstående tabel 19.

Tabel 19. Demografi og *baseline*-karakteristika for VOYAGE

Parameter	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 celler/mikrol (N = 259)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Kvinder	34,3	32,8
% Hvide	88,6	87,3
Gennemsnitlig kropsvægt (kg)	36,09	35,94
Gennemsnitligt antal eksacerbationer i det foregående år ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS-dosis (%) Mellem	55,7	54,4

Høj	43,4	44,4
Prædosis FEV ₁ (l) ved <i>baseline</i> (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Gennemsnitlig forventet procentvis FEV ₁ (%) (±SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Gennemsnitlig % reversibilitet (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Gennemsnitlig ACQ-7-IA score (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Gennemsnitlig PAQLQ(S)-IA score (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Anamnese med atopiske lidelser % i alt (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Gennemsnitlig total IgE IE/mL (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Gennemsnitlig FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Patienter i % med FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Gennemsnitlig eosinofiltal ved <i>baseline</i> (± SD) celler/mikrol	570 (380)	710 (360)
Patienter i % med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	94,6 74	0 100

ICS = inhaleret kortikosteroid; FEV₁ = Forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7-Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; AD = atopisk dermatitis; AR = allergisk rinitis; EOS = eosinofiltal i blodet; FeNO = udåndet, fraktioneret nitrogenoxid

Dupilumab reducerede signifikant den årlige forekomst af hændelser med svær astmaeksacerbation i løbet af den 52 ugers behandlingsperiode sammenlignet med placebo i populationen med type 2-inflammation og i populationen, der defineredes ved eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*. Der blev observeret klinisk signifikante forbedringer i procent ved forventet præ-bronkodilator FEV₁ ved uge 12. Der blev også observeret forbedringer for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA ved uge 24, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 52. Der blev observeret højere responsrater for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA ved uge 24 sammenlignet med placebo. Resultater for effekt for VOYAGE er vist i tabel 20.

I populationen med type 2-inflammation var LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ 0,22 l ved uge 12 i dupilumab-gruppen og 0,12 l i placebogruppen med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo på 0,10 l (95 % KI: 0,04; 0,16). Behandlingseffekten blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo ved uge 52 på 0,17 l (95 % KI: 0,09; 0,24).

I populationen, der var defineret ved eosinofiltal i blodet ved *baseline* på ≥ 300 celler/mikrol var LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* i præ-bronkodilator FEV₁ 0,22 l ved uge 12 i dupilumab-gruppen og 0,12 l i placebogruppen med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo på 0,10 l (95 % KI: 0,03; 0,17). Behandlingseffekten blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode med en LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo ved uge 52 på 0,17 l (95 % KI: 0,09; 0,26).

I begge primære effektpopulationer sås en hurtig forbedring i FEF₂₅₋₇₅ % og FEV₁/FVC (indtræden af ændring blev observeret allerede ved uge 2), og forbedringen blev opretholdt i den 52 uger lange behandlingsperiode, se tabel 20.

Tabel 20: Hyppighed af svære eksacerbationer, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i FEV₁, ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA responsrater i VOYAGE

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥20 ppb		
Svære eksacerbationer pr. år over 52 uger									
	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppigheds- ratio (95 % KI)	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppigheds -ratio (95 % KI)	N	Hyppighed (95 % KI)	Hyppighed s-ratio (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i procent forventet FEV ₁ ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskел <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskел <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i procent forventet FEF 25-75 % ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^c (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^c (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^c (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i FEV ₁ /FVC % ved uge 12									
	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)	N	LS gennem- snitlig Δ fra <i>baseline</i>	LS gennem- snitlig forskel <i>versus placebo</i> (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver	229	5,67	3,73 ^c (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^c (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^c (3,08; 6,81)

anden uge (≥30 kg)									
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA ved uge 24^a									
	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA ved uge 24^a									
	N	Responsrate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)	N	Respons- rate %	Odds ratio versus placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg hver anden uge (<30 kg)/ 200 mg hver anden uge (≥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)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

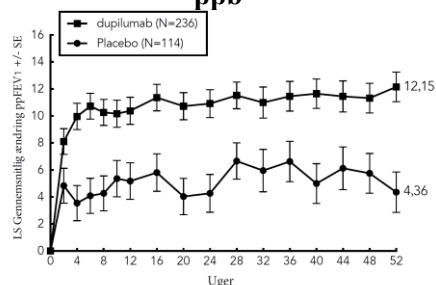
^aResponsraten blev defineret som en forbedring i score på 0,5 eller mere (skala fra 0-6 for ACQ-7-IA og 1-7 for PAQLQ(S))
^bp-værdi < 0,0001; ^cp-værdi < 0,001; ^dp-værdi < 0,01 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for mangfoldighed); ^enominel p-værdi < 0,0001; ^fnominel p-værdi < 0,01; ^gnominel p-værdi < 0,05

Der blev observeret signifikante forbedringer i procent i forventet FEV₁ allerede ved uge 2, og forbedringerne blev opretholdt til og med uge 52 i VOYAGE-studiet.

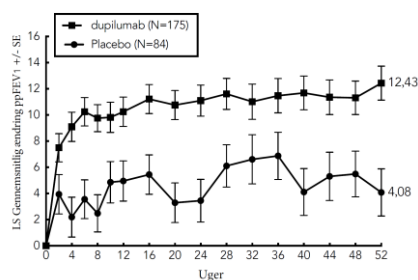
Forbedringer i procent i forventet FEV₁ over tid i VOYAGE er vist i figur 2.

Figur 2: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i procent ved forventet præ-bronkodilator FEV₁ (I) over tid i VOYAGE (*baseline* eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb, eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*)

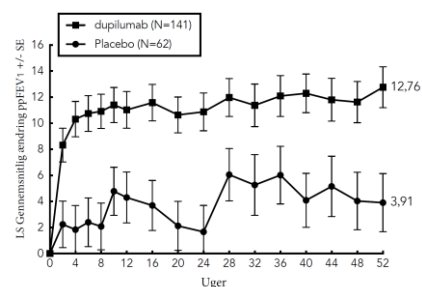
Eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb



Eosinofiltal i blodet ved *baseline* ≥ 300 celler/mikrol



FeNO ≥ 20 ppb ved *baseline*



I populationen med type 2-inflammation i VOYAGE blev det gennemsnitlige samlede årlige antal behandlingsforløb med systemisk kortikosteroid pga. astma reduceret med 59,3 % *versus* placebo (0,350 [95 % KI: 0,256; 0,477] *versus* 0,860 [95 % KI: 0,616; 1,200]). I populationen, der blev defineret som *baseline* eosinofiltal i blodet ≥ 300 celler/mikrol, blev det gennemsnitlige samlede årlige antal behandlingsforløb med systemisk kortikosteroid pga. astma reduceret med 66,0 % *versus* placebo (0,274 [95 % KI: 0,188; 0,399] *versus* 0,806 [95 % KI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab forbedrede den overordnede helbredstilstand målt med *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale* (EQ-VAS) i både populationen med type 2-inflammation og populationen med *baseline* eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/mikrol ved uge 52; LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo var henholdsvis 4,73 (95 % KI: 1,18; 8,28) og 3,38 (95 % KI: -0,66; 7,43).

Dupilumab reducerede påvirkningen af pædiatriske patienters astma på omsorgspersonens livskvalitet målt med *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) i både populationen med type 2-inflammation og populationen med *baseline* eosinofiltal i blodet på ≥ 300 celler/mikrol ved uge 52; LS gennemsnitlig forskel *versus* placebo var henholdsvis 0,47 (95 % KI: 0,22; 0,72) og 0,50 (95 % KI: 0,21; 0,79).

Langtidsforlængelsesstudie (EXCURSION)

Virkningen af dupilumab, målt som et sekundært endepunkt, blev vurderet hos 365 pædiatriske astmapatienter (i alderen 6 til 11 år) i langtids sikkerhedsstudiet (EXCURSION). Der var vedvarende reduktion i eksacerbationer, der krævede hospitalsindlæggelse og/eller besøg på skadestuen, og en reduktion i eksponering for systemisk oral kortikosteroid. Der blev observeret vedvarende forbedring af lungefunktionen på tværs af flere parametre herunder procent forventet FEV₁, procent forventet FVC, FEV₁/FVC-ratio og procent forventet FEF 25-75 %. Ydermere opnåede og/eller opretholdt 75 % af patienterne normal lungefunktion med procent forventet præ-bronkodilator FEV₁ > 80 % ved afslutningen af EXCURSION. Virkningen blev opretholdt i en kumulativ behandlingsperiode på op til 104 uger (VOYAGE og EXCURSION).

Klinisk virkning og sikkerhed ved Eosinofil øsofagitis

Pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med EoE

Dupilumabs virkning og sikkerhed blev vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med EoE i et todelt studie op til 52 uger (EoE KIDS Del A og Del B). Alle inkluderede patienter skulle have gennemgået en mislykket konventionel medicinsk behandling (protonpumpehæmmere). 77,5 % blev behandlet med en anden konventionel medicinsk behandling (topikale kortikosteroider indtaget gennem munden og sunket) før inklusion, og 53,5 % af patienterne var ikke tilstrækkeligt kontrolleret, intolerante eller kontraindiceret overfor topikal kortikosteroidbehandling indtaget gennem munden og sunket. Egnede patienter havde ≥ 15 intraepiteliale eosinofile pr. højeffektfelt (eos/hpf) på trods af et behandlingsforløb med en protonpumpehæmmer (PPI) enten før eller under screeningsperioden samt havde tegn og symptomer på EoE i anamnesen. Del A var et 16-ugers randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, multicenter, placebokontrolleret studie. Del B var en forlængelse af den aktive behandlingsperiode med evaluering af dupilumab-regimerne i yderligere 36 uger.

Del A evaluerede dupilumab *vs.* tilsvarende placebo ved doseringsregimer baseret på kropsvægt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge). Det anbefalede doseringsregime for dupilumab blev udvalgt til pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med en kropsvægt ≥ 40 kg (300 mg en gang om ugen), baseret på simuleringer med en populationsbaseret farmakokinetisk model for at matche eksponeringer hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 12-17 år med EoE, der fik 300 mg en gang om ugen, hvor histologisk og symptomatisk effekt blev observeret (se pkt. 5.1 og 5.2).

I alt 71 patienter blev inkluderet i Del A. Gennemsnitsalderen var 7 år (interval 1-11 år), medianvægten var 24,8 kg, 74,6 % af patienterne var mænd, 87,3 % var hvide, 9,9 % var sorte og 1,4 % var asiatiske. I alt 55 patienter fra Del A fortsatte i Del B.

Det primære effektendepunkt i Del A var andelen af patienter der opnåede histologisk remission, defineret som det maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal på ≤ 6 eos/hpf i uge 16. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter der opnåede et maksimalt øsofagealt intraepiteliale eosinofiltal på < 15 eos/hpf og ændring fra *baseline* i følgende: maksimalt øsofagealt intraepiteliale eosinofiltal (eos/hpf), absolut ændring i Gennemsnitlig Gradescore (*Mean Grade Score*) i det histologiske scoresystem (*Histology Scoring System*, EoEHSS), absolut ændring i Gennemsnitlig Stadiescore (*Mean Stage Score*) fra EoEHSS og absolut ændring i EoE-Endoskopisk Referencescore (*Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS). Indvirkningen på tegn på EoE blev målt ved observerede rapporterede udfald; Pædiatrisk EoE tegn/symptom spørgeskema til omsorgsperson (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) vurderede andelen af dage med et eller flere tegn på EoE og Pædiatrisk Eosinofil Øsofagitis symptom Score (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) vurderede hyppighed og sværhedsgrad af tegnene på EoE.

Resultater for virkning i Del A er vist i tabel 21 nedenfor.

Tabel 21: Resultater for effekt af dupilumab ved uge 16 hos studiepersoner i alderen 1-11 år med EoE (EoE KIDS Del A)

	Dupilumab ^a N = 37	Placebo N = 34	Forskel <i>versus</i> placebo (95 % KI)
Primært endepunkt			
Andel af studiepersoner, der opnår histologisk remission (maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Sekundære endepunkter			
Andel af studiepersoner, der opnår maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> i det maksimale øsofageale intraepiteliale eosinofiltal, LS gennemsnit (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Gradescore (0-3 ^d), LS gennemsnit (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoEHSS Gennemsnitlig Stadiescore (0-3 ^d), LS gennemsnit (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Absolut ændring fra <i>baseline</i> i EoE-EREFS (0-18 ^e), LS gennemsnit (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT blev vurderet ved trinvis doseringsregimer baseret på kropsvægt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge).

^b Den procentvise ændring i histologisk remission blev estimeret ved hjælp af *Mantel-Haenszel* metoden, justeret for *baseline*-vægtgrupper (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg og ≥ 30 til < 60 kg).

^c Forskellen i den absolutte ændring eller den procentvise ændring blev estimeret ved hjælp af ANCOVA-modellen med *baseline* målinger som kovarianter og behandlingen, *baseline*-vægtgruppe (≥ 5 to < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg og ≥ 30 til < 60 kg), blev stratificeret som faste faktorer.

^d EoEHSS scorer i intervallet from 0 til 3; højere scorer indikerer højere sværhedsgrad og omfang af histologiske abnormiteter.

° EoE-EREFS samlede scorer i intervallet fra 0 til 18; højere scorer indikerer dårligere endoskopiske inflammatoriske og remodellerings fund.

I Del A opnåede en større andel af de patienter, der blev randomiserede til dupilumab, histologisk remission (maksimalt øsofagealt intraepitelt eosinofiltal på ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen af studiepersoner med histologisk remission observeret efter 16 ugers behandling i Del A blev bibeholdt i 52 uger i Del B.

Numerisk forbedring i andelen af dage med ét eller flere tegn på EoE (PESQ-C) blev observeret efter 16 ugers behandling med dupilumab i Del A og blev bibeholdt i 52 uger i Del B.

Der blev observeret en nominelt signifikant forbedring i hyppigheden og sværhedsgraden af tegn på EoE (PEESS-Caregiver) efter 16 ugers behandling i Del A. PEESS-Caregiver blev ikke målt i Del B.

Voksne og unge med Eosinofil øsofagitis

For kliniske data for voksne og unge med Eosinofil øsofagitis, henvises til produktresuméet for dupilumab 300 mg.

Klinisk virkning ved kronisk spontan urticaria (CSU)

Udviklingsprogrammet for kronisk spontan urticaria (CSU) omfattede tre randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, multicenter, placebokontrollerede, 24-ugers behandlingsstudier (CUPID studie A, CUPID studie B og CUPID studie C). I alle studier af CSU blev dupilumab anvendt sammen med H1-antihistaminer. Effekten af dupilumab hos patienter med CSU understøttes af CUPID studie A og C, som inkluderede voksne og pædiatriske (i alderen 6 til 17 år) patienter, som var symptomatiske på trods af brug af H1-antihistaminer, og som var naive over for anti-IgE-behandlinger. Sikkerheden af dupilumab hos patienter med CSU understøttes af CUPID studie A, B og C. I CUPID-studierne modtog patienter i dupilumab-gruppen subkutane injektioner af 600 mg dupilumab på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge. Unge patienter, der vejede < 60 kg, modtog 400 mg dupilumab på dag 1, efterfulgt af 200 mg hver anden uge.

CUPID A-studiet og C-studiet

CUPID A- og C-studiet evaluerede virkningen af dupilumab hos deltagere med CSU, som var symptomatiske på trods af brug af H1-antihistaminer, og som var naive over for anti-IgE-behandling. Disse studier inkluderede 289 patienter i alderen 6 år og ældre, som blev randomiseret til at modtage dupilumab hver anden uge (N=144) eller placebo (N=145) som tillæg til igangværende antihistaminbehandling.

Det primære effektendepunkt var ændringen i urticaria-aktivitetsscore over 7 dage (UAS7) ved uge 24 i forhold til *baseline*. Sygdommens sværhedsgrad blev målt ved en ugentlig urticaria-aktivitetsscore (UAS7, interval 0-42), som er en sammensætning af den ugentlige score for sværhedsgraden af kløe (ISS7, interval 0-21) og den ugentlige score for antal nælder (HSS7, interval 0-21).

Det vigtigste sekundære endepunkt var ændring fra *baseline* i score for sværhedsgraden af kløe over 7 dage (ISS7) ved uge 24. ISS7-scoren blev defineret som summen af de daglige scorer for sværhedsgraden af kløe (ISS) registreret på samme tidspunkt af dagen over en 7-dages periode, med et interval fra 0 til 21. Yderligere sekundære endepunkter omfattede ændringen fra *baseline* i sværhedsgraden af antal nælder over 7 dage (HSS7) ved uge 24 og andelen af patienter, der opnåede $UAS7 \leq 6$ og $UAS7=0$ ved uge 24.

De demografiske og *baseline* karakteristika for CUPID A-studiet og C-studiet er angivet i tabel 22 nedenfor.

Tabel 22: Demografiske og *baseline*-karakteristika for CUPID A-studiet og C-studiet

Parameter	CUPID studie A (N=138)	CUPID studie C (N=151)	Samlet (N=289)
Gennemsnitsalder (år) (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Mænd	34,1	29,8	31,8
Gennemsnitligt BMI (kg/m ²) (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Gennemsnitlig sygdomsvarighed (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Gennemsnitlig UAS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Svær CSU-aktivitet (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Gennemsnitlig ISS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Gennemsnitlig HSS7-score ved <i>baseline</i> (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Gennemsnitlig UCT-score ved <i>baseline</i> (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Median total IgE (IE/ml) ved <i>baseline</i>	101,0	107,3	103,0

Resultaterne for primære og sekundære endepunkter i CUPID A-studiet og C-studiet er præsenteret i tabel 23.

Tabel 23: Resultater for de primære og sekundære endepunkter i CUPID A-studiet og C-studiet

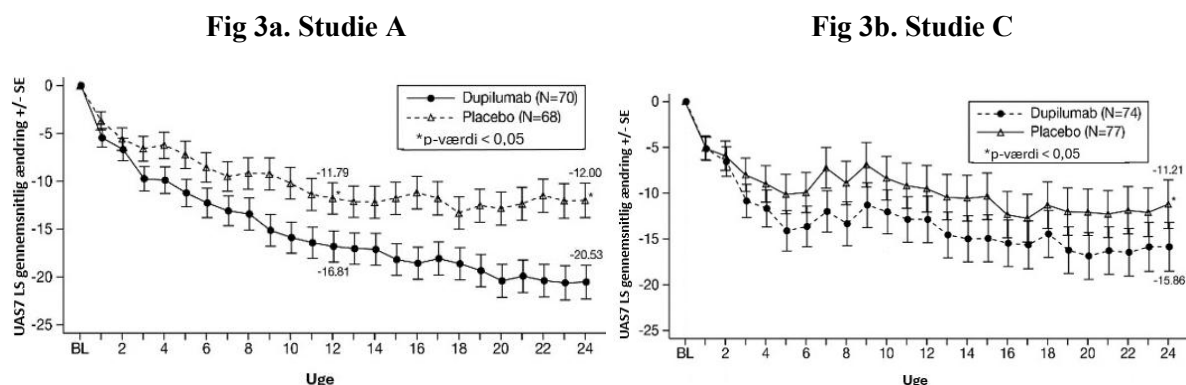
	CUPID A-studiet			CUPID C-studiet		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Forskel (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Forskel (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Primært endepunkt						
Ændring fra <i>baseline</i> i UAS7 ved uge 24 ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Sekundære endepunkter						
Ændring fra <i>baseline</i> i ISS7 ved uge 24 ^a	-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)
Ændring fra <i>baseline</i> i HSS7 ved uge 24 ^a	-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)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Odds ratio (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Odds ratio (95% KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Andel af patienter med UAS7 ≤ 6 ved uge 24 ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Andel af patienter med UAS7 = 0 ved uge 24 ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

^a De præsenterede værdier er LS-gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* (SE) for kontinuerlige variable og antal og procent af respondenter for binære variable.

^b Ændringen er LS-gennemsnitlig ændring for kontinuerlige variable og *odds ratio* for binære variable.

Dupilumab-behandling førte til en forbedring over tid i UAS7 gennem 24-ugers behandlingsperioden (figur 3).

Figur 3: LS-gennemsnitlig ændring fra *baseline* i UAS7 op til uge 24 i CUPID A-studiet og C-studiet - ITT populationen



Tilsvarende forbedring i HSS7 og ISS7 blev observeret over 24 uger.

Pædiatrisk population

Atopisk dermatitis

Dupilumabs sikkerhed og virkning er påvist hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover med atopisk dermatitis. Brugen i denne aldersgruppe understøttes af studie AD-1526, som omfattede 251 unge i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis, af studie AD-1652, der omfattede 367 pædiatriske patienter i alderen 6 til 11 år med svær atopisk dermatitis og af studie AD-1539, som omfattede 162 børn i alderen 6 måneder til 5 år med moderat til svær atopisk dermatitis (hvoraf 125 havde svær atopisk dermatitis). Langtidsbrug understøttes af studie AD-1434, som omfattede 823 pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 17 år, herunder 275 unge, 368 børn i alderen 6 til 11 år og 180 børn i alderen 6 måneder til 5 år. Sikkerhed og virkning var generelt sammenlignelig mellem børn i alderen 6 måneder til 5 år, 6 til 11 år, unge (12 til 17 år) og voksne patienter med atopisk dermatitis (se pkt. 4.8). Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 6 måneder med atopisk dermatitis er ikke klarlagt.

Astma

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med moderat til svær astma blev inkluderet i QUEST-studiet og fik enten 200 mg (N=21) eller 300 mg (N=18) dupilumab (eller tilsvarende placebo enten 200 mg [N=34] eller 300 mg [N=34]) hver anden uge. Der blev observeret virkning på svære astmaeksacerbationer og lungefunktion hos både unge og voksne. For dosis på både 200 mg og 300 mg hver anden uge blev der observeret signifikante forbedringer af FEV₁ (LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* ved uge 12) (henholdsvis 0,36 l og 0,27 l). For dosis på 200 mg hver anden uge oplevede patienterne en reduktion i hyppigheden af svære eksacerbationer, som var overensstemmende med voksne. Sikkerhedsprofilen hos unge var overvejende den samme som hos voksne.

I alt 89 unge i alderen 12-17 år med moderat til svær astma deltog i det åbne langtidsstudie (TRAVERSE). I dette studie, blev effekt målt som et sekundært endepunkt, lignede resultater observeret hovedstudierne og blev opretholdt i op til 96 uger.

I alt 408 børn i alderen 6-11 år med moderat til svær astma deltog i VOYAGE studiet, som undersøgte doser på 100 mg hver anden uge og 200 mg hver anden uge. Virkningen af dupilumab 300 mg hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år er ekstrapoleret fra virkningen af 100 mg og 200 mg hver anden uge i VOYAGE og 200 mg og 300 mg hver anden uge hos voksne og unge (QUEST). De patienter, der gennemførte behandlingsperioden i VOYAGE studiet, kunne deltage i det åbne forlængelsesstudie (EXCURSION). I dette studie blev atten patienter (≥ 15 kg til < 30 kg) ud af 365 patienter eksponeret for 300 mg hver fjerde uge, og sikkerhedsprofilen svarede til den sikkerhedsprofil, der blev set i VOYAGE. Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 6 år med astma er ikke undersøgt.

Eosinofil øsofagitis

Dupilumabs sikkerhed og virkning er påvist til behandling af EoE hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år. Anvendelsen af dupilumab i denne population understøttes af tilstrækkelige og velkontrollerede studier og yderligere farmakokinetiske data. I alt 72 pædiatriske patienter i alderen 12-17 år fik dupilumab 300 mg en gang om ugen eller placebo i 24 uger (TREET Del A og B). Af disse blev 37 patienter behandlet med dupilumab i Del A og B; 34 fortsatte behandlingen med 300 mg en gang om ugen i yderligere 28 uger (TREET Del C). I alt 71 pædiatriske patienter i alderen 1-11 år fik enten dupilumab 100 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver anden uge eller placebo i 16 uger (EoE KIDS Del A). Af disse var der 37 patienter behandlet med dupilumab i Del A, som alle fortsatte behandling med disse dupilumabregimer i yderligere 36 uger (EoE KIDS Del B). Anvendelsen af dupilumab 300 mg en gang om ugen til patienter i alderen 1-11 år med EoE, med en kropsvægt ≥ 40 kg understøttes også af en farmakokinetisk populationsanalyse [se pkt. 5.1]. Sikkerheden og effekten af dupilumab hos voksne og pædiatriske patienter var sammenlignelig [se pkt. 4.8 og 5.1].

Kronisk spontan urticaria

Sikkerheden og effekten af dupilumab til behandling af CSU er blevet fastlagt hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år.

Sikkerheden og effekten hos pædiatriske patienter < 2 år med CSU er ikke blevet fastlagt [se pkt. 4.2].

I alt 12 unge i alderen 12-17 år med CSU blev indskrevet i CUPID A, B- og C-studierne og fik enten 200 mg dupilumab hver anden uge (30 kg til < 60 kg), 300 mg hver anden uge (≥ 60 kg) eller placebo. Dupilumabs virkning til behandling af CSU hos unge er baseret på ekstrapolering af virkningen hos voksne med denne tilstand. Den anbefalede dosis hos voksne og unge er baseret på kropsvægt.

I alt 20 pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU blev inkluderet i CUPID-studierne (A og C) og PKM16982. 18 børn fik dupilumab [200 mg hver fjerde uge (5 kg til < 15 kg), 300 mg hver fjerde uge (15 kg til < 30 kg) eller 200 mg hver anden uge (30 kg til < 60 kg)], og 2 fik placebo. Effekten af dupilumab til behandling af CSU hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år er baseret på ekstrapolering af effekt hos voksne med denne tilstand. Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter er baseret på kropsvægt.

Effekten af dupilumab til behandling af CSU hos børn i alderen 2 til 11 år understøttes yderligere af studie PKM16982, som inkluderede 15 patienter, der fik 200 mg hver fjerde uge (N=1), 300 mg hver fjerde uge (N=6) eller 200 mg hver anden uge (N=8).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Dupixent til behandling af astma i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse). Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dupilumab i alle undergrupperne af den pædiatriske population til behandling af nasal polypose, prurigo nodularis, kronisk obstruktiv lungesygdom og bulløs pemfigoid (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dupilumabs farmakokinetik er ens hos patienter med atopisk dermatitis, astma, EoE og CSU.

Absorption

Efter en enkelt subkutan dosis af 75-600 mg dupilumab til voksne var den gennemsnitlige tid til maksimal koncentration i serum ($t_{\max}$) 3-7 dage. Den absolutte biotilgængelighed af dupilumab efter en subkutan dosis er ens for AD-, astma-, og CSU-patienter og mellem 61 % og 64 % bestemt ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse.

Steady state-koncentrationer blev opnået ved uge 16 efter administration af en startdosis på 600 mg og en dosis på 300 mg hver anden uge. De gennemsnitlige laveste *steady state*-koncentrationer $\pm$ standardafvigelse på tværs af kliniske studier varierede fra $69,2 \pm 36,9$ mikrog/ml til $80,2 \pm 35,3$ mikrog/ml for doser på 300 mg administreret hver anden uge og fra $29,2 \pm 18,7$ til $36,5 \pm 22,2$ mikrog/ml for doser på 200 mg administreret hver anden uge til voksne.

Fordeling

Et fordelingsvolumen for dupilumab på cirka 4,6 liter blev estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse, hvilket angav, at dupilumab hovedsageligt fordeles i det vaskulære system.

Biotransformation

Der blev ikke udført specifikke undersøgelser af stofskifte, da dupilumab er et protein. Dupilumab forventes at nedbrydes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Elimination af dupilumab medieres af parallelle lineære og non-lineære *pathways*. Ved højere koncentrationer sker eliminering hovedsageligt gennem en non-saturabel proteolytisk *pathway*, mens den ikke-lineære, saturable IL-4R α target-medierede elimination dominerer ved lavere koncentrationer. Efter den sidste *steady state*-dosis af dupilumab på 300 mg om ugen, 300 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver fjerde uge og 200 mg hver fjerde uge, var de gennemsnitlige tider til reduktion af dupilumab faldet til under den nedre grænse for detektion, estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse fra 9-13 uger hos voksne og unge, og er cirka 1,5 gange og 2,5 gange længere hos henholdsvis pædiatriske patienter i alderen 6 til 11 år og pædiatriske patienter under 6 år.

Linearitet/non-linearitet

På grund af non-linear *clearance* stiger dupilumab-eksponering, målt ved arealet under koncentrationstidskurven, mere end proportionalt med dosen efter enkeltvis subkutane doser på 75-600 mg.

Særlige populationer

Køn

Køn viste sig ikke at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk analyse af populationen.

Ældre

Ud af de 1.539 patienter med atopisk dermatitis, inklusive patienter med atopisk dermatitis på hænder og fødder, som blev eksponeret for dupilumab i et fase 2-, dosisbestemmende studie eller fase 3-, placebokontrollerede studier, var i alt 71 patienter 65 år eller derover. Selvom der ikke blev set nogen forskelle i sikkerhed eller effekt mellem ældre og yngre voksne patienter med atopisk dermatitis, var antallet af patienter på 65 år eller derover ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter.

Alder viste sig ikke at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk populationsanalyse. Der var dog kun 61 patienter over 65 år inkluderet i denne analyse.

Af de 1.977 astmapatienter, som fik dupilumab, var i alt 240 patienter 65 år eller derover, og 39 patienter var 75 år eller derover. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Af de 198 patienter med CSU, som blev eksponeret for dupilumab, var i alt 30 patienter 65 år og ældre, herunder 7 patienter 75 år og ældre. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe var den samme som i den samlede studiepopulation.

Race

Race blev ikke fundet at være forbundet med nogen klinisk meningsfuld effekt på systemisk eksponering for dupilumab bestemt ved farmakokinetisk populationsanalyse.

Nedsat leverfunktion

Dupilumab, som et monoklonalt antistof, forventes ikke at omdannes betydeligt i leveren. Der er ikke blevet udført nogen kliniske studier til evaluering af effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af dupilumab.

Nedsat nyrefunktion

Dupilumab, som et monoklonalt antistof, forventes ikke at udskilles betydeligt gennem nyrerne. Der er ikke blevet udført nogen kliniske studier for at evaluere effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af dupilumab. Farmakokinetisk populationsanalyse identificerede ikke mild eller moderat nedsat nyrefunktion som at have en klinisk meningsfuld indflydelse på den systemiske eksponering af dupilumab. Meget begrænsede data er tilgængelige hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion.

Kropsvægt

De laveste koncentrationer af dupilumab var lavere hos studiepersoner med højere kropsvægt uden nogen meningsfuld påvirkning på effekt.

Pædiatriske patienter

Atopisk dermatitis

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse, påvirkede alder ikke dupilumab-clearance hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år. Hos pædiatriske patienter fra 6 måneder til 5 år steg clearance med alderen, men er tilpasset det anbefalede dosisregime.

Farmakokinetikken af dupilumab hos pædiatriske patienter (< 6 måneder) eller hos pædiatriske patienter med en kropsvægt på < 5 kg med atopisk dermatitis er ikke blevet undersøgt.

Hos unge i alderen 12-17 år med atopisk dermatitis, som fik doser hver anden uge på enten 200 mg (<60 kg) eller 300 mg (≥60 kg), var den gennemsnitlige laveste *steady state*-koncentration af dupilumab 54,5±27,0 mikrog/ml.

Hos børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis, der fik en dosis hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 kg) i AD-1652, var gennemsnitlig laveste *steady state*-koncentrationer ± standardafgivelse 76,3±37,2 mikrog/ml. Ved uge 16 i AD-1434 var gennemsnitlig laveste *steady state*-koncentrationer ± standardafgivelse hos børn i alderen 6-11 år, som påbegyndte dosering en gang hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 kg), og hvis dosis blev øget til dosering hver anden uge med 200 mg (≥ 15 til < 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg), 108±53,8 mikrog/ml. Hos børn i alderen 6-11 år, der får 300 mg hver fjerde uge, resulterer startdoser på 300 mg på dag 1 og dag 15 i lignende *steady state*-eksponering som en startdosis på 600 mg på dag 1 baseret på farmakokinetiske simulationer.

Hos børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis, der fik en dosis hver fjerde uge med 300 mg (≥ 15 til < 30 kg) eller 200 mg (≥ 5 til < 15 kg), var gennemsnitlig ± SD *steady-state* koncentration henholdsvis 110±42,8 mikrog/ml og 109±50,8 mikrog/ml.

Astma

Dupilumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (< 6 år) med astma er ikke undersøgt.

I alt 107 unge i alderen 12-17 år med astma blev inkluderet i QUEST-studiet. De gennemsnitlige laveste $\pm$ SD *steady state*-koncentrationer af dupilumab var henholdsvis $107 \pm 51,6$ mikrog/ml og $46,7 \pm 26,9$ mikrog/ml for doser på 300 mg eller 200 mg hver anden uge. Der blev ikke observeret aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle hos unge patienter efter korrektion for legemsvægt.

I VOYAGE studiet blev dupilumabs farmakokinetik undersøgt hos 270 patienter med moderat til svær astma efter subkutan administration af enten 100 mg hver anden uge (til 91 børn, der vejede < 30 kg) eller 200 mg hver anden uge (til 179 børn, der vejede ≥ 30 kg). Fordelingsvolumen for dupilumab på ca. 3,7 l blev estimeret ved farmakokinetisk populationsanalyse. *Steady state* koncentrationer blev nået ved uge 12. Gennemsnitlig $\pm$ SD laveste *steady-state* koncentration var henholdsvis $58,4 \pm 28,0$ mikrog/ml og $85,1 \pm 44,9$ mikrog/ml. Simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 30 kg og ≥ 30 kg til < 60 kg resulterede i forventede laveste *steady state* koncentrationer, der var sammenlignelige med de observerede laveste koncentrationer ved doser på henholdsvis 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg) og 100 mg hver anden uge (< 30 kg). Derudover resulterede simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 60 kg i forventede laveste *steady state* koncentrationer, som svarede til de forventede laveste *steady state* koncentrationer, der blev påvist at være effektive hos voksne og unge. Efter den sidste *steady state* dosis var den gennemsnitlige tid, det tog for dupilumab-koncentrationer at falde til under den nedre detektionsgrænse, estimeret efter farmakokinetiske populationsanalyser, 14 til 18 uger for 100 mg hver anden uge, 200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge.

Eosinofil øsofagitis

I et klinisk studie (EoE KIDS Del A), blev dupilumabs farmakokinetik undersøgt hos 36 børn i alderen 1-11 år med EoE, der fik dupilumab [≥ 5 til < 15 kg (100 mg hver anden uge), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg hver anden uge), og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg hver anden uge)]. Den gennemsnitlige $\pm$ SD laveste *steady state* koncentration af dupilumab var $163 \pm 60,8$ mikrog/ml.

Der blev udført simuleringer for pædiatriske patienter i alderen 1-11 år med en farmakokinetisk populationsmodel, for at forudsige laveste koncentrationer af dupilumab ved *steady state* som følgende: ≥ 15 til < 30 kg der fik 200 mg hver anden uge (170 ± 78 mikrog/ml); ≥ 30 til < 40 kg der fik 300 mg hver anden uge (158 ± 63 mikrog/ml); eller ≥ 40 kg der fik 300 mg en gang om ugen (276 ± 99 mikrog/ml). De laveste *steady state* koncentrationer blev også simuleret for voksne og pædiatriske patienter i alderen 12-17 år og patienter fra ≥ 30 til < 40 kg, der fik 300 mg hver anden uge (159 ± 61 mikrog/ml).

Kronisk spontan urticaria

Anvendelsen af dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge til pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU med en kropsvægt < 60 kg understøttes af en populationsfarmakokinetisk analyse.

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter (< 2 år) med CSU er ikke fastslået.

I alt blev 12 unge i alderen 12-17 år med CSU indskrevet i CUPID A-, B- og C-studierne. De observerede laveste *steady-state*-koncentrationer hos de 5 unge patienter med CSU, der fik dupilumab 300 mg hver anden uge eller 200 mg hver anden uge i 24 uger, lå inden for intervallet af de individuelle laveste *steady-state*-koncentrationer hos voksne patienter med CSU, der fik dupilumab 300 mg hver anden uge i 24 uger.

I alt 20 børn i alderen 2 til 11 år med CSU blev inkluderet i PKM16982 og CUPID-studierne (A og C). Ved uge 24 var den observerede gennemsnitlige *steady-state* dalkoncentration $\pm$ SD på $91,1 \pm 39,4$ mikrog/ml hos de 18 pædiatriske patienter i alderen 2 til 11 år med CSU, som fik dupilumab 200 mg hver fjerde uge, 300 mg hver fjerde uge eller 200 mg hver anden uge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser (herunder endepunkter for sikkerhedsfarmakologi) samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Dupilumabs mutagene potentiale er ikke blevet evalueret, men monoklonale antistoffer forventes ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Karcinogenicitetsstudier er ikke blevet udført med dupilumab. En evaluering af de tilgængelige data relateret til IL-4R α -hæmning og toksikologiske data fra dyremodeller med surrogat-antistoffer angiver ikke et øget karcinogent potentiale for dupilumab.

Under et studie af reproduktionstoksikologi hos aber med anvendelse af et surrogat-antistof specifikt for IL-4R α blev der ikke set nogen abnormiteter hos fostre ved saturable doser af IL-4R α .

Et udvidet udviklingsstudie før og efter fødslen viste ingen bivirkninger hos hunner og deres afkom i op til 6 måneder post-partum/efter-fødslen.

Fertilitetsundersøgelser udført hos han- og hunmus med anvendelse af et surrogat-antistof mod IL-4R α viste ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-argininmonohydrochlorid
L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre, koncentreret (E260)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Om nødvendigt kan den fyldte injektionssprøjte eller fyldte pen tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage, eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Dupixent 200 mg injektionssvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1,14 ml opløsning i en silikonebehandlet type-1 fyldt injektionssprøjte af gennemsigtigt glas med kanylebeskyttelseshylster med en fast 12,7 mm (½ tommer) 27 gauge fastgjort kanyle af rustfri stål.

Pakningsstørrelse:

- 1 fyldt injektionssprøjte
- 2 fyldte injektionssprøjter
- Multipakning med 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter

Dupixent 200 mg injektionssvæske, opløsning i fyldt pen

1,14 ml opløsning i en silikonebehandlet type-1 injektionssprøjte af gennemsigtigt glas i en fyldt pen med en fast 12,7 mm (½ tommer) 27 gauge fastgjort kanyle af rustfrit stål.

Den fyldte pen fås enten med en rund hætte og et ovalt vindue omkranset med en pil eller med en firkantet hætte med riller og et ovalt vindue uden en pil.

Pakningsstørrelse:

- 1 fyldt pen
- 2 fyldte penne
- 6 fyldte penne
- Multipakning indeholdende 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Udførlige instruktioner for administration af Dupixent i fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen findes i slutningen af indlægssedlen.

Opløsningen skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler, må opløsningen ikke anvendes.

Efter den fyldte 200 mg injektionssprøjte eller pen tages ud af køleskabet, skal den have lov til at nå stuetemperatur op til 25 °C ved at vente 30 min. inden injektion af Dupixent.

Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen må ikke udsættes for varme eller direkte sollys og må ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Efter brug skal den fyldte injektionssprøjte eller pen lægges i en beholder til skarpe genstande og bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser. Beholderen må ikke genbruges.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. september 2017
Dato for seneste fornyelse: 2. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
New York 12144
USA

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgien

BioAtrium AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrig

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTONEN**
Fylt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 300 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattri-hydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster
2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1229/005 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster

EU/1/17/1229/006 2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTONEN TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)
Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 300 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

Multipakning: 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/008 6 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger af 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ INTERMEDIÆR EMBALLAGE TIL MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)
Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 300 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster
2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster
Komponenter i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/008 6 fyldte injektionssprøjter (3 pakninger af 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKETTETEKST
Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 300 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Dupixent 300 mg injektionsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/2 ml

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTONEN**
Fyldt pen 300 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattri-hydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt pen
2 fyldte penne
6 fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1229/017 1 fyldt pen

EU/1/17/1229/018 2 fyldte penne

EU/1/17/1229/020 6 fyldte penne

EU/1/17/1229/026 1 fyldt pen

EU/1/17/1229/027 2 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

|

|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTONEN**
Fyldt pen 300 mg – Multipakning (med Blue Box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

Multipakning 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/028 6 fyldte penne (2 pakninger af 3)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ INDRE EMBALLAGE**
Fyldt pen 300 mg - Multipakning (uden Blue Box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml opløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattri-hydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

3 fyldte penne
Komponenter i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: / /

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/028 6 fyldte penne (2 pakninger af 3)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 300 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKETTETEKST
Fyldt pen 300 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Dupixent 300 mg injektionsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/2 ml

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTONEN**
Fylt injektionssprøjte med kanylbeskyttelseshylster 200 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt injektionssprøjte med kanylbeskyttelseshylster
2 fyldte injektionssprøjter med kanylbeskyttelseshylster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1229/009 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster

EU/1/17/1229/010 2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDRE KARTONEN TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)
Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 200 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

Multipakning: 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/012 6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster (3 pakninger af 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ INTERMEDIÆR KARTONEN TIL MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)
Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 200 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster
2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster
Komponenter i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/012 6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelseshylster (3 pakninger af 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET****Fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster 200 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Dupixent 200 mg injektionsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/1,14 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE EMBALLAGE
Fylt pen 200 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fylt pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fylt pen indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

1 fylt pen
2 fyldte penne
6 fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1229/013 1 fyldt pen

EU/1/17/1229/014 2 fyldte penne

EU/1/17/1229/016 6 fyldte penne

EU/1/17/1229/023 1 fyldt pen

EU/1/17/1229/024 2 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDERKARTONEN**
Fylدت pen 200 mg – Multipakning (med Blue Box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fylدت pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fylدت pen indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

Multipakning 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug inden for 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: ///

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/025 6 fyldte penne (2 pakninger af 3)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLIVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ INDRE EMBALLAGE**
Fylدت pen 200 mg - Multipakning (uden Blue Box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fylدت pen
dupilumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fylدت pen indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml opløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion

3 fylدte penne
Komponenter i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan brug
Må ikke omrystes
Åbn her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Dupixent kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 14 dage, når den er beskyttet mod lys.

Brug indenfor 14 dage efter udtagning fra køleskabet eller kassér.

Dato taget ud af køleskab: / /

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1229/025 6 fyldte penne (2 pakninger af 3)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dupixent 200 mg pen

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET**

Fyldt pen 200 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Dupixent 200 mg injektionsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

3. UDLØBSDATO

EXP

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/1,14 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte dupilumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent
3. Sådan skal du bruge Dupixent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Dupixent?

Dupixent indeholder det aktive stof dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistof (en type specialiseret protein), som blokerer virkningen af proteiner kaldet interleukiner (IL)-4 og IL-13. De spiller begge to en stor rolle med hensyn til at forårsage tegn og symptomer på atopisk eksem, astma, kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eosinofil øsofagitis (EoE), kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kronisk spontan nældefeber (CSU).

Det anvendes Dupixent til

Dupixent anvendes til at behandle voksne og unge på 12 år og derover med moderat til svær atopisk eksem, også kaldet atopisk dermatitis. Dupixent anvendes også til at behandle børn i alderen 6 måneder til 11 år med svær atopisk eksem. Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler til eksem, som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også sammen med andre astmalægemidler til vedligeholdelsesbehandling af svær astma hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og derover, når astmaen ikke kan kontrolleres med det sædvanlige astmalægemiddel (f.eks. kortikosteroid).

Dupixent anvendes også sammen med andre lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af CRSwNP hos voksne, når sygdommen ikke kan kontrolleres med deres nuværende CRSwNP-lægemiddel. Dupixent kan også reducere behovet for operation og behovet for brug af systemisk kortikosteroid.

Dupixent anvendes også til at behandle voksne med moderat-til-svær prurigo nodularis (PN), også kendt som kronisk nodulær prurigo (CNPG). Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler mod PN, og som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også til at behandle voksne, unge og børn fra 1 år og derover, der vejer mindst 15 kg, med eosinofil øsofagitis (EoE).

Dupixent anvendes også sammen med andre lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hos voksne med ukontrolleret KOL.

Dupixent anvendes også til behandling af voksne, unge og børn på 2 år og derover med moderat til svær kronisk spontan nældefeber (CSU), der ikke er kontrolleret med antihistaminer, og som ikke har modtaget immunglobulin E-blokkere for deres CSU.

Sådan virker Dupixent

Anvendelse af Dupixent til atopisk eksem (atopisk dermatitis) kan forbedre hudens tilstand og reducere kløe. Dupixent har også vist at forbedre symptomer på smerte, angst og depression i forbindelse med atopisk eksem. Dupixent hjælper desuden med at forbedre dine søvnforstyrrelser og den generelle livskvalitet.

Dupixent hjælper med at forebygge svære astmaanfald (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at reducere din dosis af et andet lægemiddel, kaldet oral kortikosteroid, som du tager for at kontrollere din astma. På samme tid kan Dupixent forebygge svære astmaanfald og forbedre din vejrtrækning.

Dupixent hjælper med at forebygge moderate eller svære anfald af KOL (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at forbedre generelle symptomer på KOL.

Brug af Dupixent til CSU kan forbedre din huds tilstand ved at reducere kløe og nældefeber.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent

Brug ikke Dupixent

- hvis du er allergisk over for dupilumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dupilumab (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at du kan være allergisk, eller ikke er sikker, skal du søge råd hos din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du bruger Dupixent.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Dupixent:

Dupixent **er ikke et anfaldslægemiddel** og bør ikke anvendes til behandling af pludselige astma- eller KOL-anfald.

Hver gang du får en ny pakke Dupixent, er det vigtigt, at du noterer lægemidlets navn, datoen for injektion og batchnummeret (som står på emballagen efter "Lot") og opbevarer disse oplysninger et sikkert sted.

Allergiske reaktioner

- I sjældne tilfælde kan Dupixent forårsage alvorlige bivirkninger, herunder allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, anafylaktisk reaktion og angioødem. Disse reaktioner kan opstå fra minutter til op til syv dage efter administration af Dupixent. Du skal se efter tegn på disse tilstande (dvs. vejrtrækningsproblemer, hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge, besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk), feber, generel utilpashed, hævede lymfekirtler, nældefeber, kløe, ledsmerter, hududslæt), mens du tager Dupixent. Sådanne tegn er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Stop brug af Dupixent og fortæl din læge eller søg lægehjælp med det samme, hvis du bemærker tegn på en allergisk reaktion.

Eosinofile tilstande

- I sjældne tilfælde kan personer, der tager astmalægemiddel, udvikle en betændelseslignende tilstand (inflammation) i blodkarrene eller i lungerne på grund af et forhøjet antal af bestemte hvide blodlegemer (eosinofili).
- Man ved ikke, om denne tilstand forårsages af Dupixent. Tilstanden forekommer som regel, men ikke altid, hos personer, der enten skal stoppe med at tage deres steroidlægemiddel eller sænke dosis af deres steroidlægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler en kombination af symptomer som f.eks. influenzalignende sygdom, snurrende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, forværrede problemer med lungerne og/eller udslæt.

Parasitinfektion (tarmparasitter)

- Dupixent kan svække din modstandsevne over for infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, inden du begynder behandling med Dupixent.
- Tjek med din læge, hvis du har diarré, luft i maven, mavebesvær, fedtet afføring og dehydrering, som kan være tegn på en parasitisk infektion.
- Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du rejser til et sådant område, skal du spørge din læge til råds.

Astma

Hvis du har astma og tager astmalægemiddel, skal du ikke ændre eller stoppe dit astmalægemiddel uden at tale med din læge. Tal med din læge, inden du stopper Dupixent, eller hvis din astma forbliver ukontrolleret eller forværres under behandling med dette lægemiddel.

Øjenproblemer

Tal med din læge, hvis du har nogen nye eller forværrede øjenproblemer, herunder øjensmerter eller synsændringer.

Børn og unge

- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 år med astma.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med CRSwNP er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med PN er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg, med EoE er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med KOL er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er endnu ikke kendt.

Brug af andre lægemidler sammen med Dupixent

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået, eller det er tid til, at du skal have en vaccination.

Andre astmalægemidler

Du må ikke stoppe behandlingen eller nedsætte dosis af dit astmalægemiddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

- Disse lægemidler (især typen, der kaldes kortikosteroider) skal nedtrappes gradvist.
- Det skal ske under direkte overvågning af din læge og afhænger af, hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Effekten af dette lægemiddel hos gravide kvinder kendes ikke. Det tilrådes derfor at undgå at bruge Dupixent under graviditet, medmindre din læge råder dig til at bruge lægemidlet.
- Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen, inden du bruger dette lægemiddel. Du og din læge bør beslutte, om du skal amme eller bruge Dupixent. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Dupixent vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dupixent indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 300 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dupixent indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 300 mg dosis (2 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Dupixent

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Dupixent får du

Din læge vil beslutte, hvilken dosis, der er rigtig for dig.

Anbefalet dosis til voksne med atopisk dermatitis

Til patienter med atopisk dermatitis er den anbefalede dosis Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til unge med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til unge (12-17 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Anbefalet dosis til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uge* , begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg hver anden uge

* Dosis kan øges til 200 mg hver anden uge afhængigt af lægens vurdering.

Anbefalet dosis til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg hver fjerde uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg hver fjerde uge

Anbefalet dosis til voksne og unge med astma (12 år eller derover)

Til patienter med svær astma, som tager orale kortikosteroider, eller til patienter med svær astma og samtidig moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med samtidig svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som injektion under huden.

Til alle andre patienter med svær astma er den anbefalede dosis Dupixent:

- En startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg)
- Efterfulgt af 200 mg hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til børn med astma

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med astma er afhængig af kropsvægten:

Patientens kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uge
30 kg til under 60 kg	200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge
60 kg eller derover	200 mg hver anden uge

Til patienter i alderen 6-11 år med astma og samtidig svær atopisk dermatitis vil lægen beslutte hvilken dosis, der er den rigtige.

Anbefalet dosis til voksne med kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)

Den anbefalede startdosis ved CRSwNP er 300 mg efterfulgt af 300 mg hver anden uge og gives som en injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne med prurigo nodularis (PN)

Til patienter med prurigo nodularis, er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som en injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne, unge og børn (fra 1 år og derover) med eosinofil øsofagitis (EoE)

Patientens kropsvægt	Dosis
≥ 15 kg til < 30 kg	200 mg hver anden uge
≥ 30 kg til < 40 kg	300 mg hver anden uge
≥ 40 kg	300 mg hver uge

Anbefalet dosis til voksne med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Den anbefalede dosis af Dupixent ved KOL er 300 mg en gang hver anden uge givet ved injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne med kronisk spontan nældefeber (CSU)

Den anbefalede dosis af Dupixent til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge.

Anbefalet dosis til børn og unge i alderen 6-17 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn og unge (i alderen 6-17 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt*.

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Anbefalet dosis til børn i alderen 2-5 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn (i alderen 2-5 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt:

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

Injektion af Dupixent

Dupixent gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og din læge eller sygeplejerske skal beslutte, om du selv skal injicere Dupixent.

Før du selv kan injicere Dupixent skal du have modtaget grundig undervisning af din læge eller sygeplejerske. En omsorgsperson kan også give dig din injektion med Dupixent efter passende undervisning af en læge eller sygeplejerske.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder én dosis Dupixent (300 mg). Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes.

Læs omhyggeligt ”Brugsanvisning” i slutningen af denne indlægsseddel, inden du bruger Dupixent.

Hvis du har brugt for meget Dupixent

Hvis du har brugt for meget Dupixent, eller dosen er blevet givet for tidligt, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Dupixent

Hvis du har glemt at injicere en dosis af Dupixent, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Derudover,

Hvis din dosis er planlagt til **ugentligt**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent snarest muligt og opstart et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker at give din injektion af Dupixent.

Hvis din dosis er planlagt til **hver anden uge** og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.

- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du vente med at give injektionen af Dupixent til den næste planlagte dosering.

Hvis din dosis er planlagt til **hver fjerde uge** og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du starte et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker at give din injektion af Dupixent.

Hvis du holder op med at bruge Dupixent

Stop ikke brugen af Dupixent uden først at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dupixent kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder sjældne allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, serumsyge reaktion og serumsygelignende reaktion.

Tegnene kan inkludere:

- vejrtrækningsproblemer
- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk)
- feber
- generel utilpashed
- hævede lymfekirtler
- nældefeber
- kløe
- ledsmerter
- hududslæt

Hvis du udvikler en allergisk reaktion, skal du stoppe brugen af Dupixent og tale med din læge med det samme.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. lokaliseret rødme, hævelse, kløe, smerter, blå mærker)
- røde og kløende øjne
- øjeninfektion
- forkølelsessår (på læber og hud)
- en stigning i en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili)
- ledsmerter (artragi)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- kløende, røde og hævede øjenlåg
- betændelse i øjenoverfladen, nogle gange med sløret syn (keratitis)
- udslæt eller rødme i ansigtet
- tørre øjne

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomheds-) reaktioner
- sår på det klare lag forrest i øjet, sommetider med sløret syn (ulcerativ keratitis)

Yderligere bivirkninger hos børn i alderen 6-11 år med astma

Almindelig: børneorm (enterobiasis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan den fyldte injektionssprøjte tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at lægemidlet ser grumset ud, er misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dupixent indeholder

- Aktivt stof: dupilumab.
- Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).
- Øvrige indholdsstoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Dupixent er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, som leveres i en fyldt injektionssprøjte af glas med kanylebeskyttelsehylster.

Dupixent 300 mg fås i en pakning indeholdende 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter eller i en multipakning med 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrig

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Frankrig

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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: +371 616 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

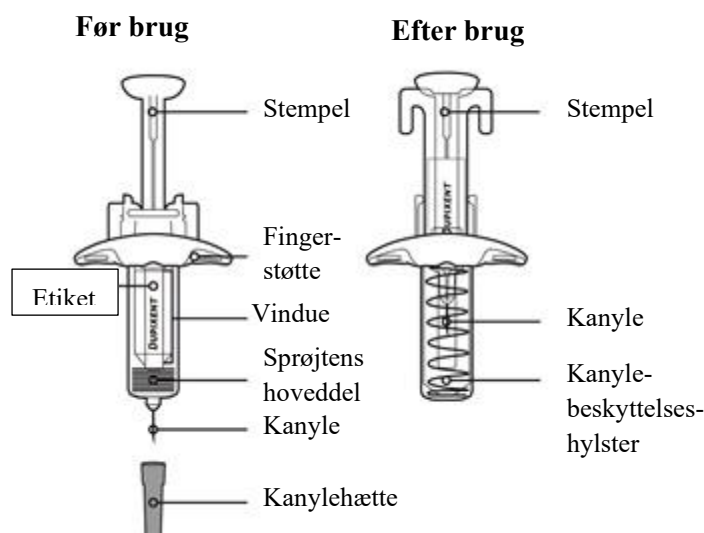
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Den indeholder 300 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger injektionssprøjten.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Bed dine sundhedspersoner om at vise dig den korrekte måde at bruge injektionssprøjten på, inden du foretager den første injektion.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård overflade eller beskadiget.
- **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis kanylehætten mangler, eller den ikke sidder godt fast.
- **Rør ikke** stemplet, før du er klar til at injicere.
- **Der må ikke injiceres** gennem tøjet.
- **Fjern ikke** eventuelle luftbobler i injektionssprøjten.
- Hver fyldt injektionssprøjte er udstyret med et kanylebeskyttelseshylster, der aktiveres automatisk for at afskærme kanylen, efter du har foretaget en injektion, så du kan forebygge utilsigtede skader fra kanylen.
- **Træk aldrig** stemplet tilbage.
- **Genbrug ikke** injektionssprøjten.

Opbevaring

- Injektionssprøjte(r)n(e) skal opbevares utilgængeligt for børn.
- Ubrugte injektionssprøjter skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2-8 °C.

- **Dupixent må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- **Injektionssprøjten** må ikke på noget tidspunkt rystes.
- **Injektionssprøjten** må ikke opvarmes.
- **Nedfrys ikke** injektionssprøjten.
- **Anbring ikke** injektionssprøjten i direkte sollys.

Trin 1: Fjern

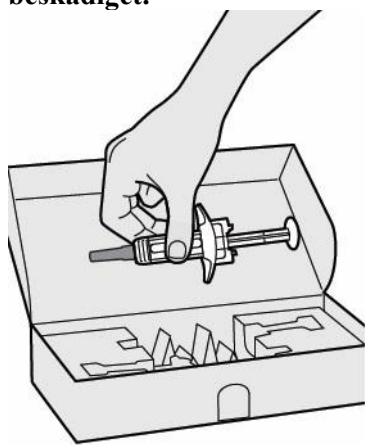
Tag injektionssprøjten ud af kartonen ved at holde midt på injektionssprøjtes hoveddel.



Træk ikke kanylehætten af, før du er klar til injektion.



Brug ikke injektionssprøjten, hvis den har været tabt på et hårdt underlag eller er blevet beskadiget.



Trin 2: Forberedelse

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt injektionssprøjte
- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin 12)

**Ikke inkluderet i kartonen*

Se på etiketten:

- Tjek udløbsdatoen.
- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.



Brug ikke injektionssprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



Trin 3: Kontrollér

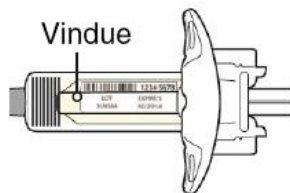
Se på lægemidlet gennem injektionssprøjtens vindue:

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble; det er normalt.



Injektionssprøjten må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.



Trin 4: Vent 45 minutter

Læg injektionssprøjten på en flad overflade i mindst 45 minutter og lad den nå stuetemperatur af sig selv.



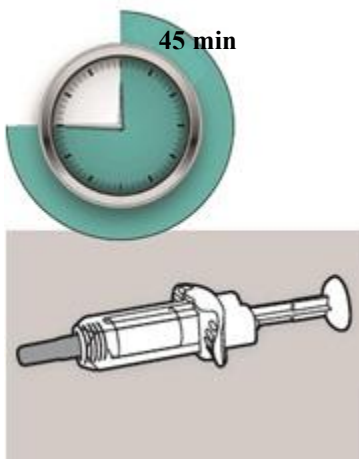
Opvarm ikke injektionssprøjten i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.



Anbring ikke injektionssprøjten i direkte sollys.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



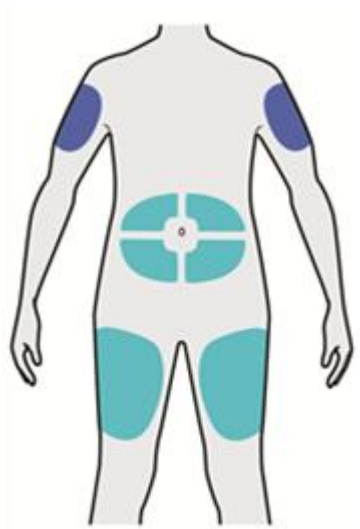
Trin 5: Vælg

Vælg injektionsstedet.

- Du kan foretage injektionen i låret eller på maven (abdomen), undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- Hvis en anden person giver dig injektionen, kan de desuden bruge din overarm.
- Skift injektionssted ved hver injektion.



Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



-  - Selvinjektion eller injektion af omsorgsperson
-  - Injektion kun af omsorgsperson

Trin 6: Rengør

Vask hænder.

Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.

Lad huden tørre inden injektionen.



Rør ikke ved injektionsstedet igen eller pust ikke på det inden injektion.



Trin 7: Træk tilbage

Hold midt på injektionssprøjtes hoveddel med kanylen pegende væk fra dig og træk kanylehætten af.

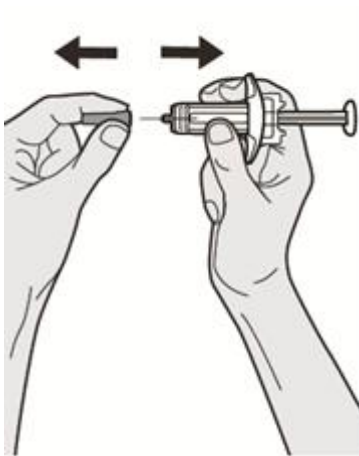


Sæt ikke kanylehætten på igen.



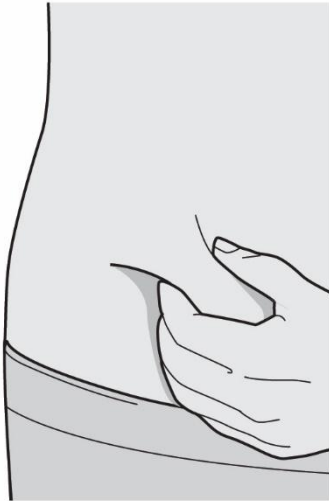
Rør ikke kanylen.

Injicer lægemidlet umiddelbart efter, du har taget kanylehætten af.



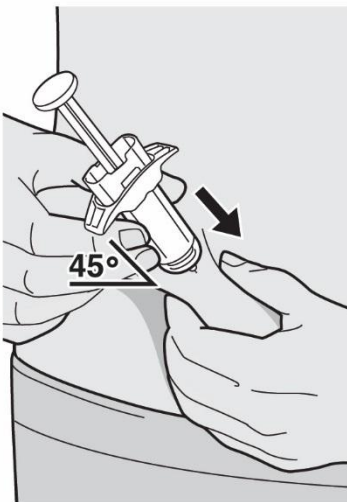
Trin 8: Klem

Klem en hudfold på injektionsstedet som vist på billedet.



Trin 9: Indfør

Indfør kanylen helt i hudfolden i en vinkel på cirka 45°.



Trin 10: Tryk ned

Løsne grebet om folden.

Tryk langsomt og støt stemplet helt ned, så langt det kan komme, indtil injektionssprøjten er tom.

Bemærk: Du vil mærke lidt modstand. Det er normalt.



Trin 11: Slip og fjern

Løft tommelfingeren fra stemplet, så kanylen dækkes af kanylebeskyttelseshylsteret. Fjern derefter injektionssprøjten fra injektionsstedet.

Pres et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.



Sæt ikke kanylehætten på igen.



Lad være med at gnide huden efter injektionen.



Trin 12: Bortskaf

Bortskaf injektionssprøjten og kanylehætten i en beholder til skarpe genstande.



Sæt ikke kanylehætten på igen.

Beholderen skal altid opbevares utilgængeligt for børn.



Indlægsseddel: Information til brugeren

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen dupilumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent
3. Sådan skal du bruge Dupixent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Dupixent?

Dupixent indeholder det aktive stof dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistof (en type specialiseret protein), som blokerer virkningen af proteiner kaldet interleukiner (IL)-4 og IL-13. De spiller begge to en stor rolle med hensyn til at forårsage tegn og symptomer på atopisk eksem, astma, kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eosinofil øsophagitis (EoE), kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kronisk spontan nældefeber (CSU).

Det anvendes Dupixent til

Dupixent anvendes til at behandle voksne og unge på 12 år og derover med moderat til svær atopisk eksem, også kaldet atopisk dermatitis. Dupixent anvendes også til at behandle børn i alderen 6 måneder til 11 år med svær atopisk eksem (se afsnittet Børn og unge). Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler til eksem, som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også sammen med andre astmalægemidler til vedligeholdelsesbehandling af svær astma hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og derover, når astmaen ikke kan kontrolleres med det sædvanlige astmalægemiddel (f.eks. kortikosteroid).

Dupixent anvendes også sammen med andre lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af CRSwNP hos voksne, når sygdommen ikke kan kontrolleres med deres nuværende CRSwNP-lægemiddel. Dupixent kan også reducere behovet for operation og behovet for brug af systemisk kortikosteroid.

Dupixent anvendes også til at behandle voksne med moderat-til-svær prurigo nodularis (PN), også kendt som kronisk nodulær prurigo (CNPG). Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler mod PN, og som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også til at behandle voksne, unge og børn fra 1 år og derover, der vejer mindst 15 kg, med eosinofil øsofagitis (EoE).

Dupixent anvendes også sammen med andre lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hos voksne med ukontrolleret KOL.

Dupixent anvendes også til behandling af voksne, unge og børn på 2 år og derover med moderat til svær kronisk spontan nældefeber (CSU), der ikke er kontrolleret med antihistaminer, og som ikke har modtaget immunglobulin E-blokkere for deres CSU.

Sådan virker Dupixent

Anvendelse af Dupixent til atopisk eksem (atopisk dermatitis) kan forbedre hudens tilstand og reducere kløe. Dupixent har også vist at forbedre symptomer på smerte, angst og depression i forbindelse med atopisk eksem. Dupixent hjælper desuden med at forbedre dine søvnforstyrrelser og den generelle livskvalitet.

Dupixent hjælper med at forebygge svære astmaanfald (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at reducere din dosis af et andet lægemiddel, kaldet oral kortikosteroid, som du tager for at kontrollere din astma. På samme tid kan Dupixent forebygge svære astmaanfald og forbedre din vejrtrækning.

Dupixent hjælper med at forebygge moderate eller svære anfald af KOL (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at forbedre generelle symptomer på KOL.

Brug af Dupixent til CSU kan forbedre din huds tilstand ved at reducere kløe og nældefeber.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent

Brug ikke Dupixent

- hvis du er allergisk over for dupilumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dupilumab (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at du kan være allergisk, eller ikke er sikker, skal du søge råd hos din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du bruger Dupixent.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Dupixent:

Dupixent **er ikke et anfaldslægemiddel** og bør ikke anvendes til behandling af pludselige astma- eller KOL-anfald.

Hver gang du får en ny pakke Dupixent, er det vigtigt, at du noterer lægemidlets navn, datoen for injektion og batchnummeret (som står på emballagen efter "Lot") og opbevarer disse oplysninger et sikkert sted.

Allergiske reaktioner

- I sjældne tilfælde kan Dupixent forårsage alvorlige bivirkninger, herunder allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, anafylaktisk reaktion og angioødem. Disse reaktioner kan opstå fra minutter til op til syv dage efter administration af Dupixent. Du skal se efter tegn på disse tilstande (dvs. vejrtrækningsproblemer, hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge, besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk), feber, generel utilpashed, hævede lymfekirtler, nældefeber, kløe, ledsmerter, hududslæt), mens du tager Dupixent. Sådanne tegn er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Stop brug af Dupixent og fortæl din læge eller søg lægehjælp med det samme, hvis du bemærker tegn på en allergisk reaktion.

Eosinofile tilstande

- I sjældne tilfælde kan personer, der tager astmalægemedel, udvikle en betændelseslignende tilstand (inflammation) i blodkarrene eller i lungerne på grund af et forhøjet antal af bestemte hvide blodlegemer (eosinofili).
- Man ved ikke, om denne tilstand forårsages af Dupixent. Tilstanden forekommer som regel, men ikke altid, hos personer, der enten skal stoppe med at tage deres steroidlægemedel eller sænke dosis af deres steroidlægemedel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler en kombination af symptomer som f.eks. influenzalignende sygdom, snurrende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, forværrede problemer med lungerne og/eller udslæt.

Parasitinfektion (tarmparasitter)

- Dupixent kan svække din modstandsevne over for infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, inden du begynder behandling med Dupixent.
- Tjek med din læge, hvis du har diarré, luft i maven, mavebesvær, fedtet afføring og dehydrering, som kan være tegn på en parasitisk infektion.
- Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du rejser til et sådant område, skal du spørge din læge til råds.

Astma

Hvis du har astma og tager astmalægemedel, skal du ikke ændre eller stoppe dit astmalægemedel uden at tale med din læge. Tal med din læge, inden du stopper Dupixent, eller hvis din astma forbliver ukontrolleret eller forværres under behandling med dette lægemiddel.

Øjenproblemer

Tal med din læge, hvis du har nogen nye eller forværrede øjenproblemer, herunder øjensmerter eller synsændringer.

Børn og unge

- Dupixent fyldt pen er ikke beregnet til brug hos **børn under 2 år**.
- Hvis barnet er 6 måneder til under 2 år, skal du kontakte lægen, som vil udskrive Dupixent fyldt injektionssprøjte.
- Hos børn fra 6 måneder til under 12 år bør dupilumab gives af en omsorgsperson.
- Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at dupilumab gives af en voksen eller under opsyn af en voksen.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 år med astma.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med CRSwNP er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med PN er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg, med EoE er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med KOL er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er endnu ikke kendt.

Brug af andre lægemidler sammen med Dupixent

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået, eller det er tid til, at du skal have en vaccination.

Andre astmalægemedler

Du må ikke stoppe behandlingen eller nedsætte dosis af dit astmalægemeddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

- Disse lægemidler (især typen, der kaldes kortikosteroider) skal nedtrappes gradvist.
- Det skal ske under direkte overvågning af din læge og afhænger af, hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Effekten af dette lægemiddel hos gravide kvinder kendes ikke. Det tilrådes derfor at undgå at bruge Dupixent under graviditet, medmindre din læge råder dig til at bruge lægemidlet.
- Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen, inden du bruger dette lægemiddel. Du og din læge bør beslutte, om du skal amme eller bruge Dupixent. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Dupixent vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dupixent indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 300 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dupixent indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 4 mg polysorbat 80 pr. 300 mg dosis (2 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Dupixent

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Dupixent får du

Din læge vil beslutte, hvilken dosis, der er rigtig for dig.

Anbefalet dosis til voksne med atopisk dermatitis

Til patienter med atopisk dermatitis er den anbefalede dosis Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til unge med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til unge (12-17 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Anbefalet dosis til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uge* , begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg hver anden uge

* Dosis kan øges til 200 mg hver anden uge afhængigt af lægens vurdering.

Anbefalet dosis til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg hver fjerde uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg hver fjerde uge

Anbefalet dosis til voksne og unge med astma (12 år og derover)

Til patienter med svær astma, som tager orale kortikosteroider, eller til patienter med svær astma og samtidig moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med samtidig svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som injektion under huden.

Til alle andre patienter med svær astma er den anbefalede dosis Dupixent:

- En startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg)
- Efterfulgt af 200 mg hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til børn med astma

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med astma er afhængig af kropsvægten:

Patientens kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uge
30 kg til under 60 kg	200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge
60 kg eller derover	200 mg hver anden uge

Til patienter i alderen 6-11 år med astma og samtidig svær atopisk dermatitis vil lægen beslutte hvilken dosis, der er den rigtige.

Anbefalet dosis til voksne med kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)

Den anbefalede startdosis ved CRSwNP er 300 mg efterfulgt af 300 mg hver anden uge og gives som en injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne med prurigo nodularis (PN)

Til patienter med prurigo nodularis er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som en injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne, unge og børn (fra 1 år og derover) med eosinofil øsofagitis (EoE)

Patientens kropsvægt	Dosis
≥ 15 kg til < 30 kg	200 mg hver anden uge
≥ 30 kg til < 40 kg	300 mg hver anden uge
≥ 40 kg	300 mg hver uge

Anbefalet dosis til voksne med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Den anbefalede dosis af Dupixent ved KOL er 300 mg en gang hver anden uge givet ved injektion under huden.

Anbefalet dosis til voksne med kronisk spontan nældefeber (CSU)

Den anbefalede dosis af Dupixent til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge.

Anbefalet dosis til børn og unge i alderen 6-17 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn og unge (i alderen 6-17 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt*.

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Anbefalet dosis til børn i alderen 2-5 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn (i alderen 2-5 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt:

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

Injektion af Dupixent

Dupixent gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og din læge eller sygeplejerske skal beslutte, om du selv skal injicere Dupixent.

Før du selv kan injicere Dupixent skal du have modtaget grundig undervisning af din læge eller sygeplejerske. En omsorgsperson kan også give dig din injektion med Dupixent efter passende undervisning af en læge eller sygeplejerske.

Hver fyldt pen indeholder én dosis Dupixent (300 mg). Den fyldte pen må ikke rystes.

Læs omhyggeligt ”Brugsanvisning” i slutningen af denne indlægsseddel, inden du bruger Dupixent.

Hvis du har brugt for meget Dupixent

Hvis du har brugt for meget Dupixent, eller dosen er blevet givet for tidligt, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Dupixent

Hvis du har glemt at injicere en dosis af Dupixent, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Derudover,

Hvis din dosis er planlagt til **ugentligt**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent snarest muligt og opstart et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker at give din injektion af Dupixent.

Hvis din dosis er planlagt til **hver anden uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du vente med at give injektionen af Dupixent til den næste planlagte dosering.

Hvis din dosis er planlagt til **hver fjerde uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du starte et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker din injektion af Dupixent.

Hvis du holder op med at bruge Dupixent

Stop ikke brugen af Dupixent uden først at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dupixent kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder sjældne allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, serumsyge reaktion og serumsygelignende reaktion.

Tegnene kan inkludere:

- vejrtrækningsproblemer
- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk)
- feber
- generel utilpashed
- hævede lymfekirtler
- nældefeber
- kløe
- ledsmerter
- hududslæt

Hvis du udvikler en allergisk reaktion, skal du stoppe brugen af Dupixent og tale med din læge med det samme.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. lokaliseret rødme, hævelse, kløe, smerter, blå mærker)

- røde og kløende øjne
- øjeninfektion
- forkølelsessår (på læber og hud)
- en stigning i en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili)
- ledsmerter (artralgi)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- kløende, røde og hævede øjenlåg
- betændelse i øjenoverfladen, nogle gange med sløret syn (keratitis)
- udslæt eller rødme i ansigtet
- tørre øjne

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomheds-) reaktioner
- sår på det klare lag forrest i øjet, sommetider med sløret syn (ulcerativ keratitis)

Yderligere bivirkninger hos børn i alderen 6-11 år med astma

Almindelig: børneorm (enterobiasis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan den fyldte pen tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at lægemidlet ser grumset ud, er misfarvet eller indeholder partikler. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dupixent indeholder

- Aktivt stof: dupilumab.
- Hver fyldt pen indeholder 300 mg dupilumab i 2 ml injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).
- Øvrige indholdsstoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Dupixent er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, som leveres i en fyldt pen.

Den fyldte pen fås enten med en rund hætte og et ovalt vindue omkranset med en pil eller med en firkantet hætte med riller og et ovalt vindue uden en pil. De to fyldte penne fungerer på samme måde, selvom der er små forskelle i deres udseende.

Dupixent 300 mg fås som en fyldt pen i pakninger indeholdende 1, 2 eller 6 fyldte penne eller i en multipakning indeholdende 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrig

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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.: 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

Frankrig

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

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: +371 616 47 50

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

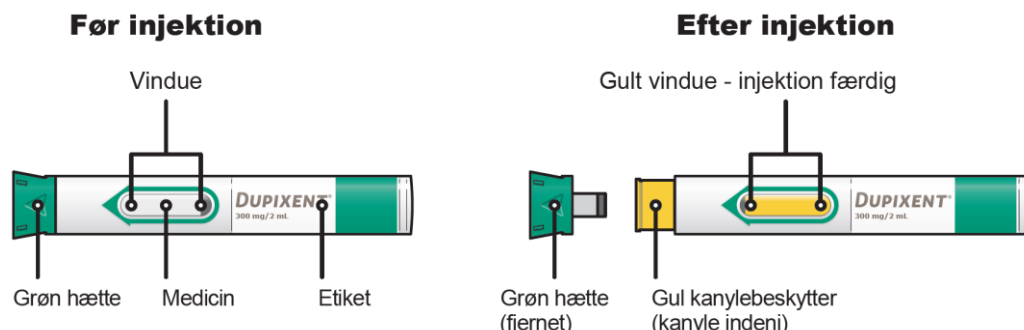
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt pen er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt pen til engangsbrug. Den indeholder 300 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson. Dupixent fyldt pen er kun beregnet til voksne og børn på 2 år og derover.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger den fyldte pen.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den er beskadiget.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den grønne hætte mangler eller ikke sidder ordentligt på.
- **Du må ikke** trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene.
- **Der må ikke** injiceres gennem tøjet.
- **Fjern først** den grønne hætte, lige inden du skal foretage injektionen.
- **Forsøg ikke** at sætte den grønne hætte tilbage på den fyldte pen.
- **Genbrug ikke** den fyldte pen.

Opbevaring

- De fyldte penne skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De ubrugte fyldte penne skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2-8 °C.
- De fyldte penne skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
- De fyldte penne **må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- Den fyldte pen **må ikke** på noget tidspunkt rystes.
- Den fyldte pen **må ikke** opvarmes.
- Nedfrys **ikke** den fyldte pen.
- Anbring **ikke** den fyldte pen i direkte sollys.

A: Forberedelse

A1. Find udstyret frem

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt pen
- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin D)

**Ikke inkluderet i kartonen*

A2. Se på etiketten

- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.

Se på etiketten



A3. Tjek udløbsdatoen

- Tjek udløbsdatoen.



Brug ikke den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.

Udløbsdato



A4. Kontrollér lægemidlet

Se på lægemidlet gennem den fyldte pens vindue.

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

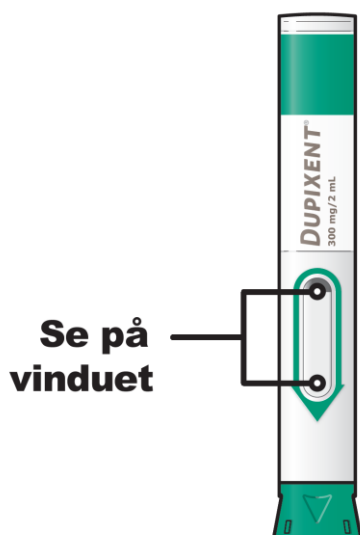
Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble, det er normalt.



Den fyldte pen må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.



Den fyldte pen må ikke bruges, hvis farven i vinduet er gul.



A5: Vent 45 minutter

Læg den fyldte pen på en flad overflade i mindst 45 minutter og lad den nå stuetemperatur (under 25°C) af sig selv.

⚠ Opvarm ikke den fyldte pen i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.

⚠ Anbring ikke den fyldte pen i direkte sollys.

⚠ Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



B. Vælg injektionssted

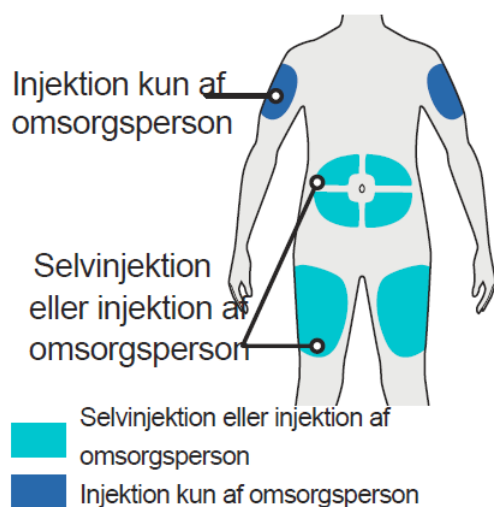
B1. De anbefalede injektionssteder er:

- **Lår**
- **Mave** undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- **Overarm** Hvis en anden person giver dig injektionen, kan ydersiden af overarmen også anvendes som injektionssted.

Skift injektionssted ved hver Dupixent-injektion.

⚠ Der må ikke injiceres gennem tøj.

⚠ Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



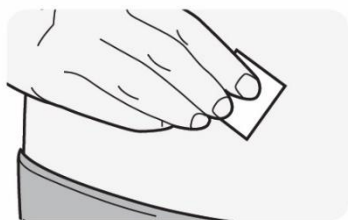
B2. Vask hænder



B3. Klargør injektionsstedet

- Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden injektionen.

⚠ Rør ikke ved injektionsstedet igen og pust ikke på det inden injektion.



C. Sådan foretager du injektionen

C1. Fjern den grønne hætte

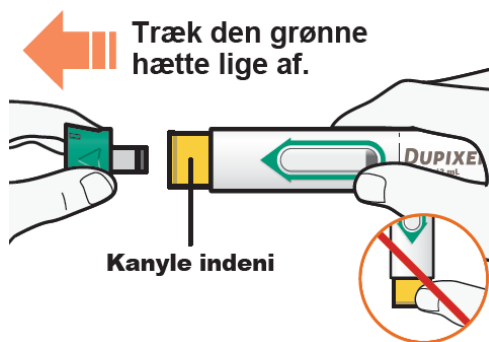
Træk den grønne hætte lige af.

Vrid ikke den grønne hætte af.

Fjern først den grønne hætte, lige inden du skal foretage injektionen.

Du må ikke trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

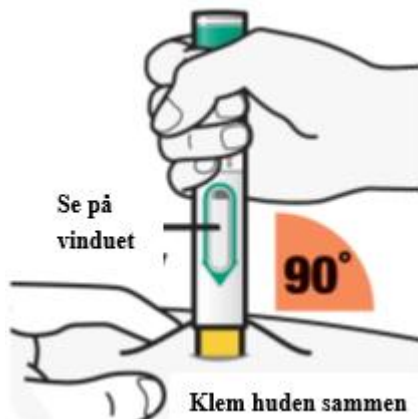
⚠ Du må ikke sætte den grønne hætte tilbage på den fyldte pen, når du først har taget den af.



C2. Klem huden sammen og placer

- Klem huden sammen før og under injektionen.
- Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.
- Når du placerer den gule kanylebeskytter mod huden, skal du sørge for, at du kan se vinduet.
- Placer den gule kanylebeskytter på huden i en vinkel på cirka 90°.

⚠ Du må ikke trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

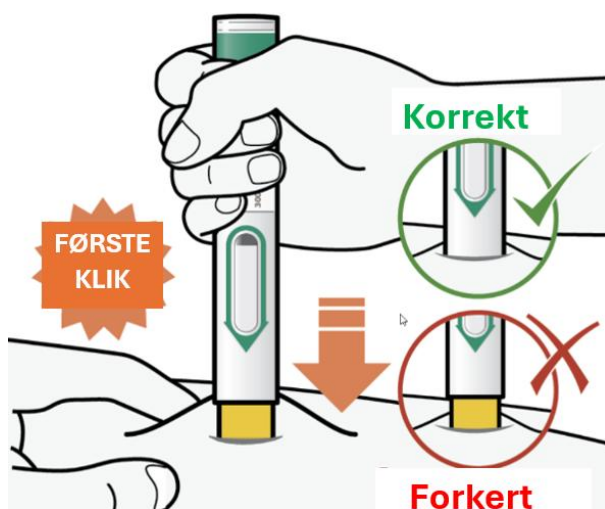


C3. Tryk ned

Tryk den fyldte pen fast mod huden, indtil du ikke kan se den gule kanylebeskytter og hold den der.

- Du vil høre et “klik”, når injektionen begynder.
- Vinduet vil begynde at skifte farve til gul.

Injektionen kan tage op til 20 sekunder.



Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

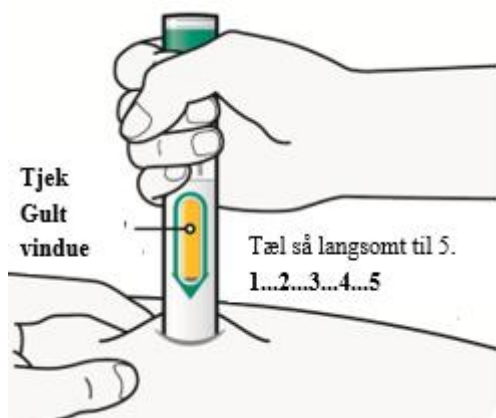
C4. Hold pennen fast

Bliv ved med at holde den fyldte pen fast mod huden.

- Du hører muligvis endnu et klik.
- Tjek at hele vinduet nu er gult.
- Tæl derefter langsomt til 5.
- Løft derefter pennen væk fra huden. Nu er injektionen færdig.

Hvis vinduet ikke bliver helt gult, skal du fjerne pennen og ringe til lægen eller sygeplejersken.

⚠ Du må ikke give dig selv en ekstra dosis uden først at tale med lægen eller sygeplejersken.

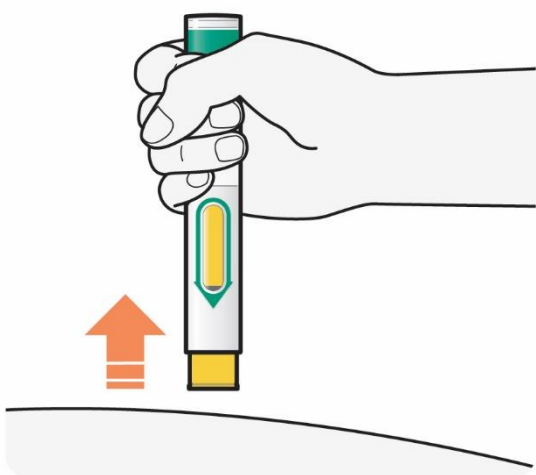


Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

C5. Fjern pennen

- Løft pennen lige op og væk fra huden efter injektionen er gennemført. Kassér pennen med det samme som beskrevet i trin D.
- Dub et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.

 **Lad være med at gnide huden efter injektionen.**

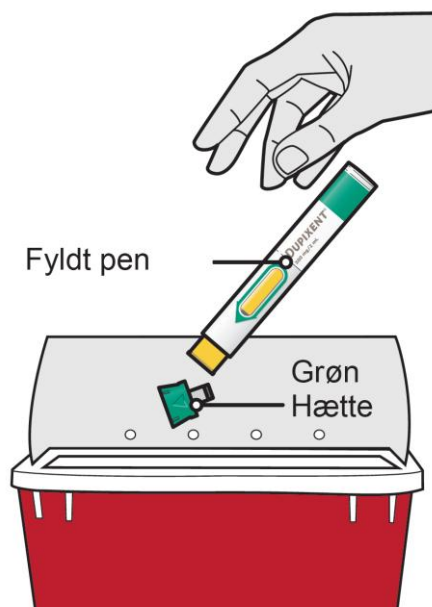


D. Bortskaf

- Bortskaf den fyldte pen, (kanyle indeni) og den grønne hætte i en beholder til skarpe genstande straks efter brug

De fyldte penne (indeholder en kanyle) og grønne hætter **må ikke** smides ud (bortskaffes) med husholdningsaffaldet.

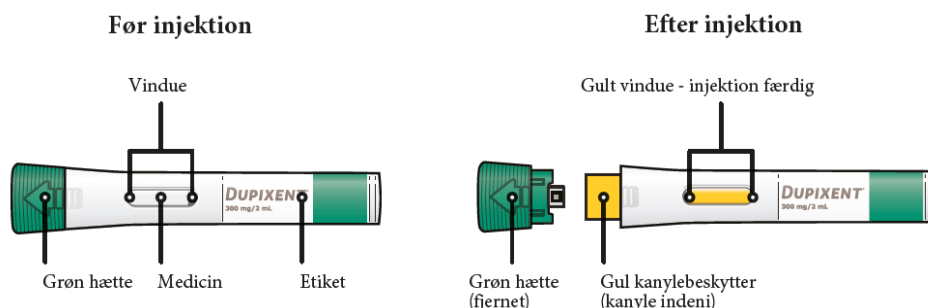
 **Sæt ikke den grønne hætte på igen.**



Dupixent 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt pen er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt pen til engangsbrug. Den indeholder 300 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson. Dupixent fyldt pen er kun beregnet til voksne og børn på 2 år og derover.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger den fyldte pen.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den er beskadiget.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den grønne hætte mangler eller ikke sidder ordentligt på.
- **Du må ikke** trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene.
- **Der må ikke** injiceres gennem tøjet.
- **Fjern først** den grønne hætte, lige inden du skal foretage injektionen.
- **Forsøg ikke** at sætte den grønne hætte tilbage på den fyldte pen.
- **Genbrug ikke** den fyldte pen.

Opbevaring

- De fyldte penne skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De ubrugte fyldte penne skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2 – 8 °C.
- De fyldte penne skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
- De fyldte penne **må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- Den fyldte pen **må ikke** på noget tidspunkt rystes.
- Den fyldte pen **må ikke** opvarmes.
- Nedfrys **ikke** den fyldte pen.
- Anbring **ikke** den fyldte pen i direkte sollys.

A: Forberedelse

A1. Find udstyret frem

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt pen

- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin D)

**Ikke inkluderet i kartonen*

A2. Se på etiketten

- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.

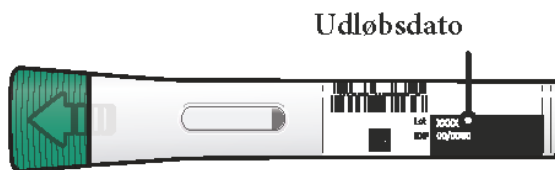


A3. Tjek udløbsdatoen

- Tjek udløbsdatoen.

⚠️ Brug ikke den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.

⚠️ Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



A4. Kontrollér lægemidlet

Se på lægemidlet gennem den fyldte pens vindue.

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble, det er normalt.

⚠️ Den fyldte pen må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.

⚠️ Den fyldte pen må ikke bruges, hvis farven i vinduet er gul.



A5: Vent 45 minutter

Læg den fyldte pen på en flad overflade i mindst 45 minutter og lad den nå stuetemperatur (under 25 °C) af sig selv.

⚠ Opvarm ikke den fyldte pen i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.

⚠ Anbring ikke den fyldte pen i direkte sollys.

⚠ Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



B. Vælg injektionssted

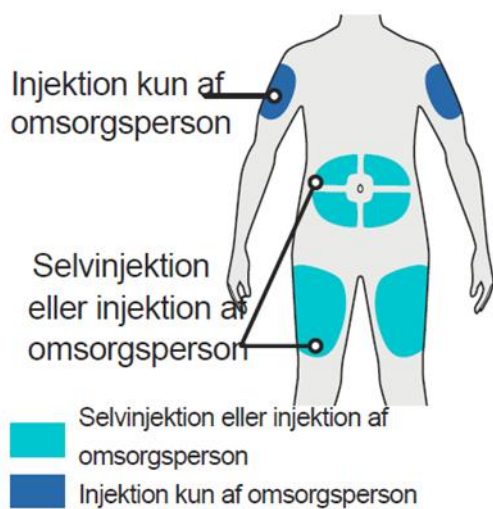
B1. De anbefalede injektionssteder er:

- **Lår**
- **Mave** undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- **Overarm** Hvis en anden person giver dig injektionen, kan ydersiden af overarmen også anvendes som injektionssted.

Skift injektionssted ved hver Dupixent-injektion.

⚠ Der må ikke injiceres gennem tøj.

⚠ Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



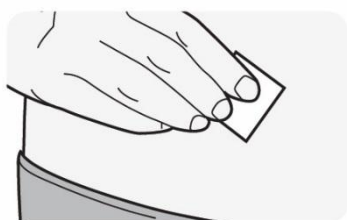
B2. Vask hænder



B3. Klargør injektionsstedet

- Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden injektionen.

⚠ Rør ikke ved injektionsstedet igen og pust ikke på det inden injektion.



C. Sådan foretager du injektionen

C1. Fjern den grønne hætte

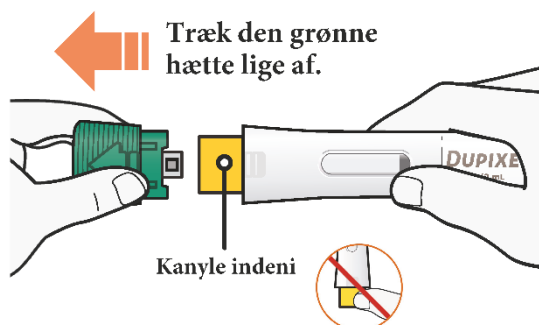
Træk den grønne hætte lige af.

Vrid ikke den grønne hætte af.

Fjern først den grønne hætte, lige inden du skal foretage injektionen.

Du må ikke trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

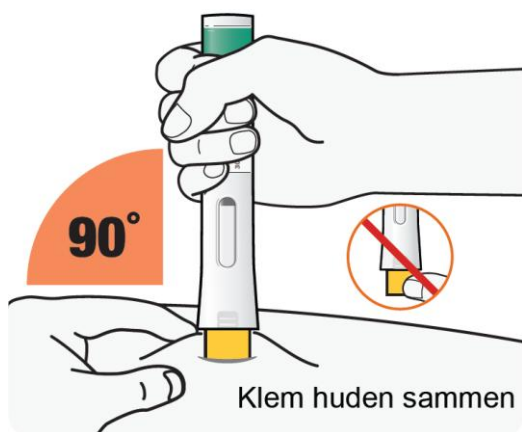
⚠ Du må ikke sætte den grønne hætte tilbage på den fyldte pen, når du først har taget den af.



C2. Klem huden sammen og placer

- Klem huden sammen før og under injektionen.
- Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.
- Når du placerer den gule kanylebeskytter mod huden, skal du sørge for, at du kan se vinduet.
- Placer den gule kanylebeskytter på huden i en vinkel på cirka 90°.

⚠ Du må ikke trykke på eller røre den gule kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

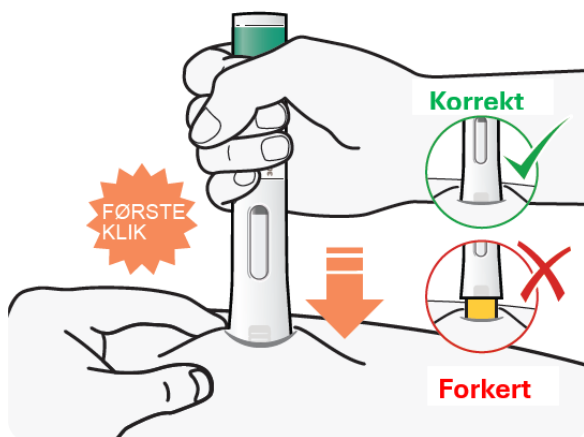


C3. Tryk ned

Tryk den fyldte pen fast mod huden, indtil du ikke kan se den gule kanylebeskytter og hold den der.

- Du vil høre et “klik”, når injektionen begynder.
- Vinduet vil begynde at skifte farve til gul.

Injektionen kan tage op til 15 sekunder.



Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

C4. Hold pennen fast

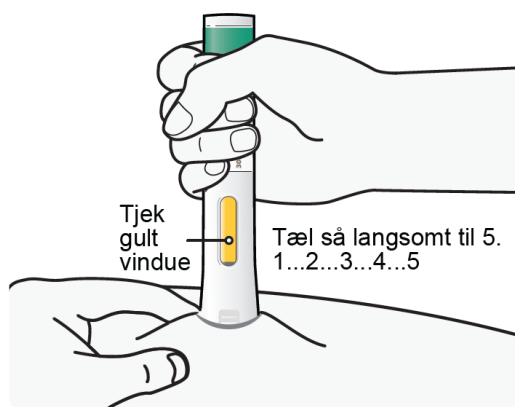
Bliv ved med at holde den fyldte pen fast mod huden.

- Du hører muligvis endnu et klik.
- Tjek at hele vinduet nu er gult.
- Tæl derefter langsomt til 5.
- Løft derefter pennen væk fra huden. Nu er injektionen færdig.

Hvis vinduet ikke bliver helt gult, skal du fjerne pennen og ringe til lægen eller sygeplejersken.



Du må ikke give dig selv en ekstra dosis uden først at tale med lægen eller sygeplejersken.



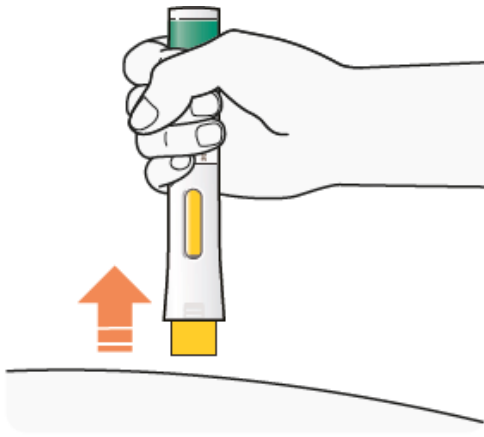
Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

C5. Fjern pennen

- Løft pennen lige op og væk fra huden efter injektionen er gennemført. Kassér pennen med det samme som beskrevet i trin D.
- Dub et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.



Lad være med at gnide huden efter injektionen.



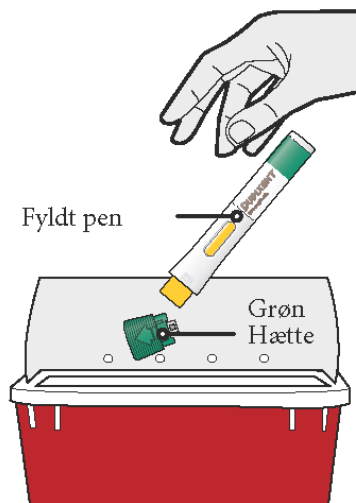
D. Bortskaf

- Bortskaf den fyldte pen, (kanyle indeni) og den grønne hætte i en beholder til skarpe genstande straks efter brug.

De fyldte penne (indeholder en kanyle) og grønne hætter **må ikke** smides ud (bortskaffes) med husholdningsaffaldet.



Sæt ikke den grønne hætte på igen.



Indlægsseddel: Information til brugeren

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte dupilumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent
3. Sådan skal du bruge Dupixent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Dupixent?

Dupixent indeholder det aktive stof dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistof (en type specialiseret protein), som blokerer virkningen af proteiner kaldet interleukiner (IL)-4 og IL-13. De spiller begge to en stor rolle med hensyn til at forårsage tegn og symptomer på atopisk dermatitis, astma, eosinofil øsofagitis (EoE) og kronisk spontan nældefeber (CSU).

Det anvendes Dupixent til

Dupixent anvendes til at behandle voksne og unge på 12 år og derover med moderat til svær atopisk eksem, også kaldet atopisk dermatitis. Dupixent anvendes også til at behandle børn i alderen 6 måneder til 11 år med svær atopisk eksem. Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler til eksem, som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også sammen med andre astmalægemidler til vedligeholdelsesbehandling af svær astma hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og derover, når astmaen ikke kan kontrolleres med det sædvanlige astmalægemiddel (f.eks. kortikosteroid).

Dupixent anvendes også til at behandle voksne, unge og børn fra 1 år og derover, der vejer mindst 15 kg, med eosinofil øsofagitis (EoE).

Dupixent anvendes også til behandling af voksne, unge og børn på 2 år og derover med moderat til svær kronisk spontan nældefeber (CSU), der ikke er kontrolleret med antihistaminer, og som ikke har modtaget immunglobulin E-blokkere for deres CSU.

Sådan virker Dupixent

Anvendelse af Dupixent til atopisk eksem (atopisk dermatitis) kan forbedre hudens tilstand og reducere kløe. Dupixent har også vist at kunne forbedre symptomer på smerte, angst og depression i

forbindelse med atopisk eksem. Dupixent kan desuden hjælpe med at forbedre dine søvnforstyrrelser og den generelle livskvalitet.

Dupixent hjælper med at forebygge svære astmaanfald (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at reducere din dosis af et andet lægemiddel, kaldet oral kortikosteroid, som du tager for at kontrollere din astma. På samme tid kan Dupixent forebygge svære astmaanfald og forbedre din vejtrækning.

Brug af Dupixent til CSU kan forbedre din huds tilstand ved at reducere kløe og nældefeber.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent

Brug ikke Dupixent

- hvis du er allergisk over for dupilumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dupilumab (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at du kan være allergisk, eller ikke er sikker, skal du søge råd hos din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du bruger Dupixent.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Dupixent:

Dupixent **er ikke et anfaldslægemiddel** og bør ikke anvendes til behandling af pludselige astmaanfald.

Hver gang du får en ny pakke Dupixent, er det vigtigt, at du noterer lægemidlets navn, datoen for injektion og batchnummeret (som står på emballagen efter "Lot") og opbevarer disse oplysninger et sikkert sted.

Allergiske reaktioner

- I sjældne tilfælde kan Dupixent forårsage alvorlige bivirkninger, herunder allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, anafylaktisk reaktion og angioødem. Disse reaktioner kan opstå fra minutter til op til syv dage efter Dupixent administration. Du skal se efter tegn på disse tilstande (dvs. vejtrækningsproblemer, hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge, besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk), feber, generel utilpashed, hævede lymfekirtler, nældefeber, kløe, ledsmerter, hududslæt), mens du tager Dupixent. Sådanne tegn er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Stop brug af Dupixent og fortæl din læge eller søg lægehjælp med det samme, hvis du bemærker tegn på en allergisk reaktion.

Eosinofile tilstande

- I sjældne tilfælde kan personer, der tager astmalægemiddel, udvikle en betændelseslignende tilstand (inflammation) i blodkarrene eller i lungerne på grund af et forhøjet antal af bestemte hvide blodlegemer (eosinofili).
- Man ved ikke, om denne tilstand forårsages af Dupixent. Tilstanden forekommer som regel, men ikke altid, hos personer, der enten skal stoppe med at tage deres steroidlægemiddel eller sænke dosis af deres steroidlægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler en kombination af symptomer som f.eks. influenzalignende sygdom, snurrende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, forværrede problemer med lungerne og/eller udslæt.

Parasitinfektion (tarmparasitter)

- Dupixent kan svække din modstandsevne over for infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, inden du begynder behandling med Dupixent.
- Tjek med din læge, hvis du har diarré, luft i maven, mavebesvær, fedtet afføring og dehydrering, som kan være tegn på en parasitinfektion.
- Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du rejser til et sådant område, skal du spørge din læge til råds.

Astma

Hvis du har astma og tager astmalægemiddel, skal du ikke ændre eller stoppe dit astmalægemiddel uden at tale med din læge. Tal med din læge, inden du stopper Dupixent, eller hvis din astma forbliver ukontrolleret eller forværres under behandling med dette lægemiddel.

Øjenproblemer

Tal med din læge, hvis du har nogen nye eller forværrede øjenproblemer, herunder øjensmerter eller synsændringer.

Børn og unge

- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 år med astma.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg, med EoE er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er endnu ikke kendt.

Brug af andre lægemidler sammen med Dupixent

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået, eller det er tid til, at du skal have en vaccination.

Andre astmalægemidler

Du må ikke stoppe behandlingen eller nedsætte dosis af dit astmalægemiddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

- Disse lægemidler (især typen, der kaldes kortikosteroider) skal nedtrappes gradvist.
- Det skal ske under direkte overvågning af din læge og afhænger af, hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Effekten af dette lægemiddel hos gravide kvinder kendes ikke. Det tilrådes derfor at undgå at bruge Dupixent under graviditet, medmindre din læge råder dig til at bruge lægemidlet.
- Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen, inden du bruger dette lægemiddel. Du og din læge bør beslutte, om du skal amme eller bruge Dupixent. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Dupixent vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dupixent indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 200 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dupixent indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 2,28 mg polysorbat 80 pr. 200 mg dosis (1,14 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Dupixent

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Dupixent får du

Din læge vil beslutte, hvilken dosis, der er rigtig for dig.

Anbefalet dosis til unge med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til unge (12-17 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Anbefalet dosis til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uge* , begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg hver anden uge

* Dosis kan øges til 200 mg hver anden uge afhængigt af lægens vurdering.

Anbefalet dosis til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg hver fjerde uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg hver fjerde uge

Anbefalet dosis til voksne og unge med astma (12 år eller derover)

Til de fleste patienter med svær astma er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg)
- Efterfulgt af 200 mg givet hver anden uge som injektion under huden.

Til patienter med svær astma, som tager orale kortikosteroider, eller til patienter med svær astma og samtidig moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med samtidig svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)

- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til børn med astma

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med astma er afhængig af kropsvægten:

Patientens kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uge
30 kg til under 60 kg	200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge
60 kg eller derover	200 mg hver anden uge

Til patienter i alderen 6-11 år med astma og samtidig svær atopisk dermatitis vil lægen beslutte hvilken dosis, der er den rigtige.

Anbefalet dosis til voksne, unge og børn (fra 1 år og derover) med eosinofil øsofagitis (EoE)

Patientens kropsvægt	Dosis
≥ 15 kg til < 30 kg	200 mg hver anden uge
≥ 30 kg til < 40 kg	300 mg hver anden uge
≥ 40 kg	300 mg hver uge

Anbefalet dosis til voksne med kronisk spontan nældefeber (CSU)

Den anbefalede dosis af Dupixent til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge.

Anbefalet dosis til børn og unge i alderen 6-17 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn og unge (i alderen 6-17 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt*.

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Anbefalet dosis til børn i alderen 2-5 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn (i alderen 2-5 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt:

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

Injektion af Dupixent

Dupixent gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og din læge eller sygeplejerske skal beslutte, om du selv skal injicere Dupixent.

Før du selv kan injicere Dupixent, skal du have modtaget grundig undervisning af din læge eller sygeplejerske. En omsorgsperson kan også give dig din injektion med Dupixent efter passende undervisning af en læge eller sygeplejerske.

Hver injektionssprøjte indeholder én dosis Dupixent (200 mg). Injektionssprøjten må ikke rystes.

Læs omhyggeligt ”Brugsanvisning” i slutningen af denne indlægsseddel, inden du bruger Dupixent.

Hvis du har brugt for meget Dupixent

Hvis du har brugt for meget Dupixent, eller dosen er blevet givet for tidligt, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Dupixent

Hvis du har glemt at injicere en dosis af Dupixent, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Derudover,

Hvis din dosis er planlagt til **ugentligt**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent snarest muligt og opstart et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker at give din injektion af Dupixent.

Hvis din dosis er planlagt til **hver anden uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du vente med at give injektionen af Dupixent til den næste planlagte dosering.

Hvis din dosis er planlagt til **hver fjerde uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du starte et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker din injektion af Dupixent.

Hvis du holder op med at bruge Dupixent

Stop ikke brugen af Dupixent uden først at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dupixent kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder sjældne allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, serumsyge reaktion og serumsygelignende reaktion.

Tegnene kan inkludere:

- vejrtrækningsproblemer
- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk)
- feber
- generel utilpashed
- hævede lymfekirtler
- nældefeber
- kløe
- ledsmerter
- hududslæt

Hvis du udvikler en allergisk reaktion, skal du stoppe brugen af Dupixent og tale med din læge med det samme.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. lokaliseret rødme, hævelse, kløe, smerter, blå mærker)
- røde og kløende øjne
- øjeninfektion
- forkølelsessår (på læber og hud)
- en stigning i en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili)
- ledsmerter (artralgi)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- kløende, røde og hævede øjenlåg
- betændelse i øjenoverfladen, nogle gange med sløret syn (keratitis)
- udslæt eller rødme i ansigtet
- tørre øjne

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomheds-) reaktioner
- sår på det klare lag forrest i øjet, sommetider med sløret syn (ulcerativ keratitis)

Yderligere bivirkninger hos børn i alderen 6-11 år med astma

Almindelig: børneorm (enterobiasis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan den fyldte injektionssprøjte tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at lægemidlet ser grumset ud, er misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dupixent indeholder

- Aktivt stof: dupilumab.
- Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).
- Øvrige indholdsstoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Dupixent er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, som leveres i en fyldt injektionssprøjte af glas med kanylebeskyttelseshylster.

Dupixent 200 mg fås i en pakning indeholdende 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter eller i en multipakning med 6 (3 pakninger af 2) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Frankrig

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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: +371 616 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

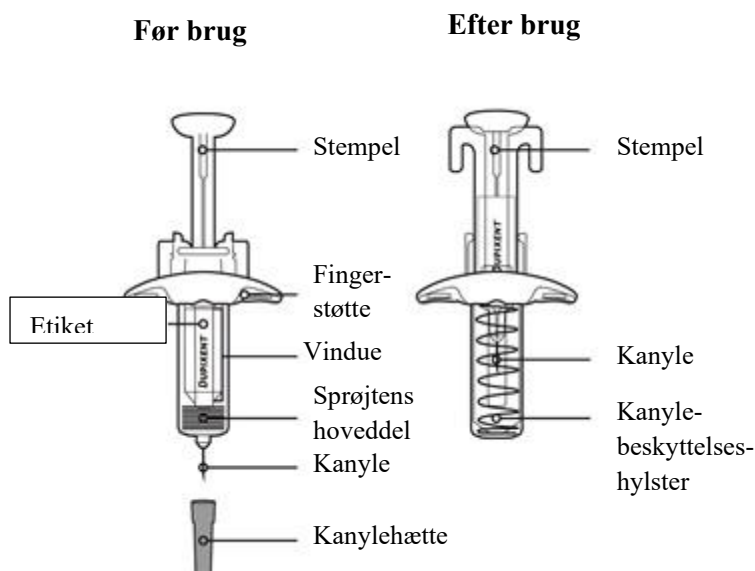
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshylster er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Den indeholder 200 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger injektionssprøjten.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Bed dine sundhedspersoner om at vise dig den korrekte måde at bruge injektionssprøjten på, inden du foretager den første injektion.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård overflade eller beskadiget.
- **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis kanylehætten mangler, eller den ikke sidder godt fast.
- **Rør ikke** stemplet, før du er klar til at injicere.
- **Der må ikke injiceres** gennem tøjet.
- **Fjern ikke** eventuelle luftbobler i injektionssprøjten.
- Hver fyldt injektionssprøjte er udstyret med et kanylebeskyttelseshylster, der aktiveres automatisk for at afskærme kanylen, efter du har foretaget en injektion, så du kan forebygge utilsigtede skader fra kanylen.
- **Træk aldrig** stemplet tilbage.
- **Genbrug ikke** injektionssprøjten.

Opbevaring

- Injektionssprøjte(r)n(e) skal opbevares utilgængeligt for børn.

- Ubrugte injektionssprøjter skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2-8 °C.
- **Dupixent må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- **Injektionssprøjten** må ikke på noget tidspunkt rystes.
- **Injektionssprøjten** må ikke opvarmes.
- **Nedfrys ikke** injektionssprøjten.
- **Anbring ikke** injektionssprøjten i direkte sollys.

Trin 1: Fjern

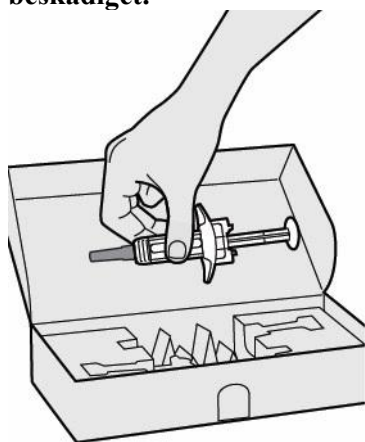
Tag injektionssprøjten ud af kartonen ved at holde midt på injektionssprøjtes hoveddel.



Træk ikke kanylehætten af, før du er klar til injektion.



Brug ikke injektionssprøjten, hvis den har været tabt på et hårdt underlag eller er blevet beskadiget.



Trin 2: Forberedelse

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt injektionssprøjte
- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin 12)

**Ikke inkluderet i kartonen*

Se på etiketten:

- Tjek udløbsdatoen.
- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.



Brug ikke injektionssprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



Trin 3: Kontrollér

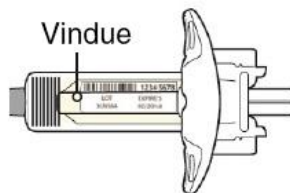
Se på lægemidlet gennem injektionssprøjtens vindue:

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble; det er normalt.



Injektionssprøjten må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.



Trin 4: Vent 30 minutter

Læg injektionssprøjten på en flad overflade i mindst 30 minutter og lad den nå stuetemperatur af sig selv.



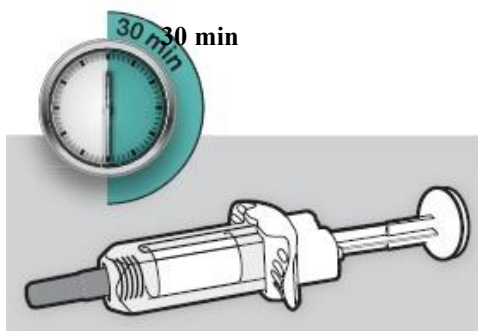
Opvarm ikke injektionssprøjten i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.



Anbring ikke injektionssprøjten i direkte sollys.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



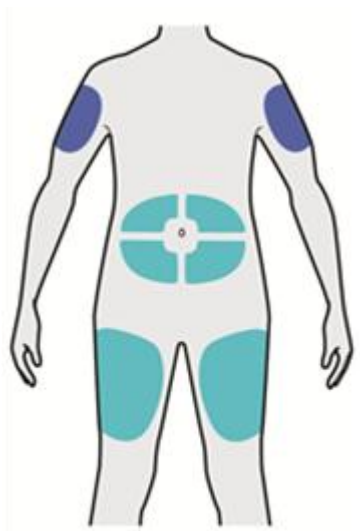
Trin 5: Vælg

Vælg injektionsstedet.

- Du kan foretage injektionen i låret eller på maven (abdomen), undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- Hvis en anden person giver dig injektionen, kan de desuden bruge din overarm.
- Skift injektionssted ved hver injektion.



Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



-  Selvinjektion eller injektion af omsorgsperson
-  Injektion kun af omsorgsperson

Trin 6: Rengør

Vask hænder.

Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.

Lad huden tørre inden injektionen.



Rør ikke ved injektionsstedet igen eller pust ikke på det inden injektion.



Trin 7: Træk tilbage

Hold midt på injektionssprøjten hoveddel med kanylen pegende væk fra dig og træk kanylehætten af.

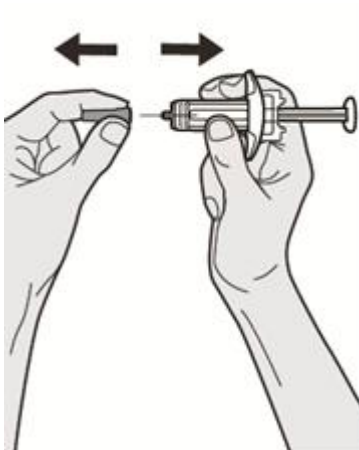


Sæt ikke kanylehætten på igen.



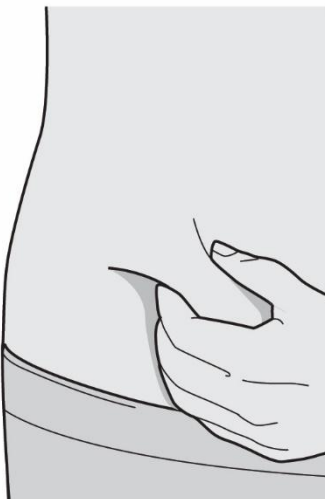
Rør ikke kanylen.

Injicer lægemidlet umiddelbart efter, du har taget kanylehætten af.



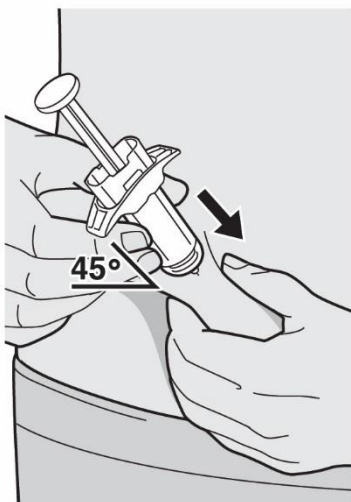
Trin 8: Klem

Klem en hudfold på injektionsstedet som vist på billedet.



Trin 9: Indfør

Indfør kanylen helt i hudfolden i en vinkel på cirka 45°.



Trin 10: Tryk ned

Løsn grebet om folden.

Tryk langsomt og støt stemplet helt ned, så langt det kan komme, indtil injektionssprøjten er tom.

Bemærk: Du vil mærke lidt modstand. Det er normalt.



Trin 11: Slip og fjern

Løft tommelfingeren fra stemplet, så kanylen dækkes af kanylebeskyttelseshylsteret. Fjern derefter injektionssprøjten fra injektionsstedet.

Pres et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.



Sæt ikke kanylehætten på igen.



Lad være med at gnide huden efter injektionen.



Trin 12: Bortskaf

Bortskaf injektionssprøjten og kanylehætten i en beholder til skarpe genstande.



Sæt ikke kanylehætten på igen.

Beholderen skal altid opbevares utilgængeligt for børn.



Indlægsseddel: Information til brugeren

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen dupilumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent
3. Sådan skal du bruge Dupixent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Dupixent?

Dupixent indeholder det aktive stof dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistof (en type specialiseret protein), som blokerer virkningen af proteiner kaldet interleukiner (IL)-4 og IL-13. De spiller begge to en stor rolle med hensyn til at forårsage tegn og symptomer på atopisk dermatitis, astma, eosinofil øsofagitis (EoE) og kronisk spontan nældefeber (CSU).

Det anvendes Dupixent til

Dupixent anvendes til at behandle voksne og unge på 12 år og derover med moderat til svær atopisk eksem, også kaldet atopisk dermatitis. Dupixent anvendes også til at behandle børn i alderen 6 måneder til 11 år med svær atopisk eksem (se afsnittet Børn og unge). Dupixent kan bruges samtidig med lægemidler til eksem, som du smører på huden, eller det kan bruges alene.

Dupixent anvendes også sammen med andre astmalægemidler til vedligeholdelsesbehandling af svær astma hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og derover, når astmaen ikke kan kontrolleres med det sædvanlige astmalægemiddel (f.eks. kortikosteroid).

Dupixent anvendes også til at behandle voksne, unge og børn fra 1 år og derover, der vejer mindst 15 kg, med eosinofil øsofagitis (EoE).

Dupixent anvendes også til behandling af voksne, unge og børn på 2 år og derover med moderat til svær kronisk spontan nældefeber (CSU), der ikke er kontrolleret med antihistaminer, og som ikke har modtaget immunglobulin E-blokkere for deres CSU.

Sådan virker Dupixent

Anvendelse af Dupixent til atopisk eksem (atopisk dermatitis) kan forbedre hudens tilstand og reducere kløe. Dupixent har også vist at kunne forbedre symptomer på smerte, angst og depression i

forbindelse med atopisk eksem. Dupixent kan desuden hjælpe med at forbedre dine søvnforstyrrelser og den generelle livskvalitet.

Dupixent hjælper med at forebygge svære astmaanfald (eksacerbationer) og kan hjælpe dig til nemmere at trække vejret. Dupixent kan også hjælpe med at reducere din dosis af et andet lægemiddel, kaldet oral kortikosteroid, som du tager for at kontrollere din astma. På samme tid kan Dupixent forebygge svære astmaanfald og forbedre din vejtrækning.

Brug af Dupixent til CSU kan forbedre din huds tilstand ved at reducere kløe og nældefeber.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dupixent

Brug ikke Dupixent

- hvis du er allergisk over for dupilumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dupilumab (angivet i punkt 6).

Hvis du tror, at du kan være allergisk, eller ikke er sikker, skal du søge råd hos din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, inden du bruger Dupixent.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Dupixent:

Dupixent **er ikke et anfaldslægemiddel** og bør ikke anvendes til behandling af pludselige astmaanfald.

Hver gang du får en ny pakke Dupixent, er det vigtigt, at du noterer lægemidlets navn, datoen for injektion og batchnummeret (som står på emballagen efter "Lot") og opbevarer disse oplysninger et sikkert sted.

Allergiske reaktioner

- I sjældne tilfælde kan Dupixent forårsage alvorlige bivirkninger, herunder allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, anafylaktisk reaktion og angioødem. Disse reaktioner kan opstå fra minutter til op til syv dage efter administration af Dupixent. Du skal se efter tegn på disse tilstande (dvs. vejtrækningsproblemer, hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge, besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk), feber, generel utilpashed, hævede lymfekirtler, nældefeber, kløe, ledsmerter, hududslæt), mens du tager Dupixent. Sådanne tegn er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Stop brug af Dupixent og fortæl din læge eller søg lægehjælp med det samme, hvis du bemærker tegn på en allergisk reaktion.

Eosinofile tilstande

- I sjældne tilfælde kan personer, der tager astmalægemiddel, udvikle en betændelseslignende tilstand (inflammation) i blodkarrene eller i lungerne på grund af et forhøjet antal af bestemte hvide blodlegemer (eosinofili).
- Man ved ikke, om denne tilstand forårsages af Dupixent. Tilstanden forekommer som regel, men ikke altid, hos personer, der enten skal stoppe med at tage deres steroidlægemiddel eller sænke dosis af deres steroidlægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du får en kombination af symptomer som f.eks. influenzalignende sygdom, snurrende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, forværrede problemer med lungerne og/eller udslæt.

Parasitinfektion (tarmparasitter)

- Dupixent kan svække din modstandsevne over for infektioner forårsaget af parasitter. Hvis du allerede har en parasitinfektion, skal den behandles, inden du begynder behandling med Dupixent.
- Tjek med din læge, hvis du har diarré, luft i maven, mavebesvær, fedtet afføring og dehydrering, som kan være tegn på en parasitinfektion.
- Hvis du bor i et område, hvor disse infektioner er almindelige, eller hvis du rejser til et sådant område, skal du spørge din læge til råds.

Astma

Hvis du har astma og tager astmalægemiddel, skal du ikke ændre eller stoppe dit astmalægemiddel uden at tale med din læge. Tal med din læge, inden du stopper Dupixent, eller hvis din astma forbliver ukontrolleret eller forværres under behandling med dette lægemiddel.

Øjenproblemer

Tal med din læge, hvis du har nogen nye eller forværrede øjenproblemer, herunder øjensmerter eller synsændringer.

Børn og unge

- Dupixent fyldt pen er ikke beregnet til brug til **børn under 2 år**.
- Hvis barnet er 6 måneder til under 2 år, skal du kontakte lægen, som vil udskrive Dupixent fyldt injektionssprøjte.
- Hos børn fra 6 måneder til under 12 år bør dupilumab gives af en omsorgsperson.
- Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at dupilumab gives af en voksen eller under opsyn af en voksen.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 måneder med atopisk dermatitis.
- Dupixents sikkerhed og virkning er endnu ikke kendt hos børn under 6 år med astma.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 1 år, eller med en kropsvægt < 15 kg, med EoE er endnu ikke kendt.
- Dupixents sikkerhed og virkning hos børn under 2 år med CSU er endnu ikke kendt.

Brug af andre lægemidler sammen med Dupixent

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået, eller det er tid til, at du skal have en vaccination.

Andre astmalægemidler

Du må ikke stoppe behandlingen eller nedsætte dosis af dit astmalægemiddel, medmindre du har aftalt det med lægen.

- Disse lægemidler (især typen, der kaldes kortikosteroider) skal nedtrappes gradvist.
- Det skal ske under direkte overvågning af din læge og afhænger af, hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Effekten af dette lægemiddel hos gravide kvinder kendes ikke. Det tilrådes derfor at undgå at bruge Dupixent under graviditet, medmindre din læge råder dig til at bruge lægemidlet.
- Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen, inden du bruger dette lægemiddel. Du og din læge bør beslutte, om du skal amme eller bruge Dupixent. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Dupixent vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dupixent indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 200 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dupixent indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 2,28 mg polysorbat 80 pr. 200 mg dosis (1,14 ml). Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Dupixent

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Dupixent får du

Din læge vil beslutte, hvilken dosis, der er rigtig for dig.

Anbefalet dosis til unge med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til unge (12-17 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser (hver anden uge)
under 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg

Anbefalet dosis til børn i alderen 6-11 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) på dag 1 efterfulgt af 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uge* , begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg hver anden uge

* Dosis kan øges til 200 mg hver anden uge afhængigt af lægens vurdering.

Anbefalet dosis til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn i alderen 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitis er afhængig af kropsvægten.

Patientens kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg hver fjerde uge
15 kg til under 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg hver fjerde uge

Anbefalet dosis til voksne og unge med astma (12 år eller derover)

Til de fleste patienter med svær astma er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 400 mg (to injektioner på hver 200 mg)
- Efterfulgt af 200 mg givet hver anden uge som injektion under huden.

Til patienter med svær astma, som tager orale kortikosteroider, eller til patienter med svær astma og samtidig moderat til svær atopisk dermatitis eller voksne med samtidig svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper er den anbefalede dosis af Dupixent:

- En startdosis på 600 mg (to injektioner på hver 300 mg)
- Efterfulgt af 300 mg hver anden uge som injektion under huden.

Anbefalet dosis til børn med astma

Den anbefalede dosis af Dupixent til børn (6-11 år) med astma er afhængig af kropsvægten:

Patientens kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uge
30 kg til under 60 kg	200 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge
60 kg eller derover	200 mg hver anden uge

Til patienter i alderen 6-11 år med astma og samtidig svær atopisk dermatitis vil lægen beslutte hvilken dosis, der er den rigtige.

Anbefalet dosis til voksne, unge og børn (fra 1 år og derover) med eosinofil øsofagitis (EoE)

Patientens kropsvægt	Dosis
≥ 15 kg til < 30 kg	200 mg hver anden uge
≥ 30 kg til < 40 kg	300 mg hver anden uge
≥ 40 kg	300 mg hver uge

Anbefalet dosis til voksne med kronisk spontan nældefeber (CSU)

Den anbefalede dosis af Dupixent til voksne patienter er en startdosis på 600 mg (to 300 mg injektioner), efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge.

Anbefalet dosis til børn og unge i alderen 6-17 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn og unge (i alderen 6-17 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt*.

Kropsvægt	Startdosis	Efterfølgende doser
15 til mindre end 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion på dag 1, efterfulgt af 300 mg på dag 15)	300 mg hver fjerde uge, begyndende 4 uger efter dag 15 dosis
30 til mindre end 60 kg	400 mg (to 200 mg injektioner)	200 mg en gang hver anden uge
60 kg eller derover	600 mg (to 300 mg injektioner)	300 mg en gang hver anden uge

*For patienter, der vejer 5 til mindre end 15 kg, er den anbefalede dosis 200 mg hver fjerde uge.

Anbefalet dosis til børn i alderen 2-5 år med kronisk spontan nældefeber (CSU):

Den anbefalede dosis Dupixent til børn (i alderen 2-5 år) med kronisk spontan nældefeber er baseret på kropsvægt:

Kropsvægt	Startdosis og efterfølgende doser
5 til mindre end 15 kg	200 mg hver fjerde uge
15 til mindre end 30 kg	300 mg hver fjerde uge

Injektion af Dupixent

Dupixent gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og din læge eller sygeplejerske skal beslutte, om du selv skal injicere Dupixent.

Før du selv kan injicere Dupixent, skal du have modtaget grundig undervisning af din læge eller sygeplejerske. En omsorgsperson kan også give dig din injektion med Dupixent efter passende undervisning af en læge eller sygeplejerske.

Hver fyldt pen indeholder én dosis Dupixent (200 mg). Den fyldte pen må ikke rystes.

Læs omhyggeligt ”Brugsanvisning” i slutningen af denne indlægsseddel, inden du bruger Dupixent.

Hvis du har brugt for meget Dupixent

Hvis du har brugt for meget Dupixent, eller dosen er blevet givet for tidligt, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Dupixent

Hvis du har glemt at injicere en dosis af Dupixent, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Derudover,

Hvis din dosis er planlagt til **ugentligt**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent snarest muligt og opstart et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker at give din injektion af Dupixent.

Hvis din dosis er planlagt til **hver anden uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du vente med at give injektionen af Dupixent til den næste planlagte dosering.

Hvis din dosis er planlagt til **hver fjerde uge**, og du glemmer at tage Dupixent:

- Giv injektionen af Dupixent inden for 7 dage fra den glemte dosis og fortsæt med dit normale doseringsskema.
- Hvis den glemte dosis ikke gives inden for 7 dage, skal du starte et nyt doseringsskema fra det tidspunkt, hvor du husker din injektion af Dupixent.

Hvis du holder op med at bruge Dupixent

Stop ikke brugen af Dupixent uden først at tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dupixent kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder sjældne allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, serumsyge reaktion og serumsygelignende reaktion. Tegnene kan inkludere:

- vejrtrækningsproblemer
- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- besvimelse, svimmelhed, føle sig ør (lavt blodtryk)
- feber
- generel utilpashed
- hævede lymfekirtler

- nældefeber
- kløe
- ledsmerter
- hududslæt

Hvis du udvikler en allergisk reaktion, skal du stoppe brugen af Dupixent og tale med din læge med det samme.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. lokaliseret rødme, hævelse, kløe, smerter, blå mærker)
- røde og kløende øjne
- øjeninfektion
- forkølelsessår (på læber og hud)
- en stigning i en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili)
- ledsmerter (artralgi)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævelse af ansigt, læber, mund, svælg eller tunge (angioødem)
- kløende, røde og hævede øjenlåg
- betændelse i øjenoverfladen, nogle gange med sløret syn (keratitis)
- udslæt eller rødme i ansigtet
- tørre øjne

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomheds-) reaktioner
- sår på det klare lag forrest i øjet, sommetider med sløret syn (ulcerativ keratitis)

Yderligere bivirkninger hos børn i alderen 6-11 år med astma

Almindelig: børneorm (enterobiasis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan den fyldte pen tages ud af køleskabet og opbevares i pakningen i op til 14 dage ved stuetemperatur på op til 25 °C, mens den er beskyttet mod lys. Datoen hvorpå den tages ud af køleskabet skal skrives på det dertil beregnede sted på yderkartonen. Pakningen skal kasseres, hvis den opbevares uden for køleskabet i mere end 14 dage eller hvis udløbsdatoen er overskredet.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at lægemidlet ser grumset ud, er misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dupixent indeholder

- Aktivt stof: dupilumab.
- Hver fyldt pen indeholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).
- Øvrige indholdsstoffer: L-argininmonohydrochlorid, L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmono-hydrat, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, eddikesyre, koncentreret (E260), saccharose, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Dupixent er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, som leveres i en fyldt pen.

Den fyldte pen fås enten med en rund hætte og et ovalt vindue omkranset med en pil eller med en firkantet hætte med riller og et ovalt vindue uden en pil. De to fyldte penne fungerer på samme måde, selvom der er små forskelle i deres udseende.

Dupixent fås som 200 mg fyldte penne i en pakning indeholdende 1, 2 eller 6 fyldte penne eller i en multipakning indeholdende 6 (2 pakninger af 3) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller:

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrig

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +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

Frankrig
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 616 47 50

Denne indlægsseddel blev senest ændret

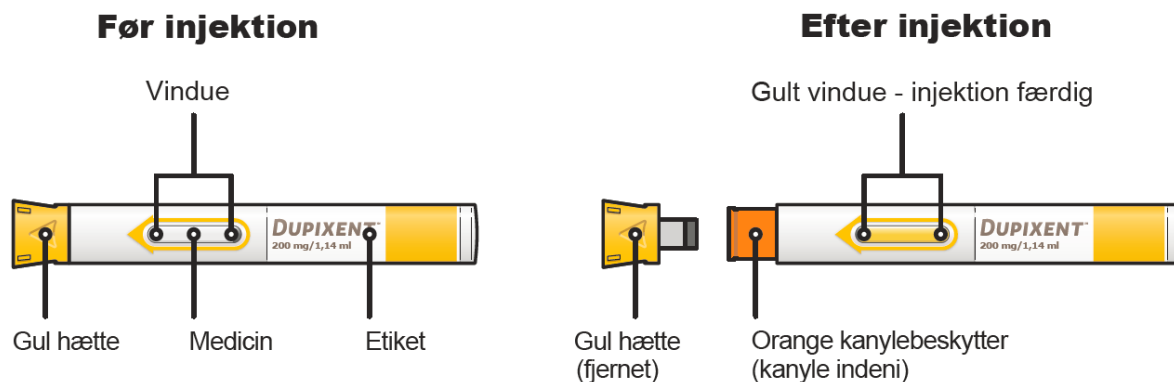
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt pen er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt pen til engangsbrug. Den indeholder 200 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson. Dupixent fyldt pen er kun beregnet til voksne og børn på 2 år og derover.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger den fyldte pen.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den er beskadiget.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den gule hætte mangler eller ikke sidder ordentligt på.
- **Du må ikke** trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene.
- **Der må ikke** injiceres gennem tøjet.
- **Fjern først** den gule hætte, lige inden du skal foretage injektionen.
- **Forsøg ikke** at sætte den gule hætte tilbage på den fyldte pen.
- **Genbrug ikke** den fyldte pen.

Opbevaring

- De fyldte penne skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De ubrugte fyldte penne skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2-8 °C.
- De fyldte penne skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
- De fyldte penne **må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- Den fyldte pen **må ikke** på noget tidspunkt rystes.
- Den fyldte pen **må ikke** opvarmes.
- Nedfrys **ikke** den fyldte pen.
- Anbring **ikke** den fyldte pen i direkte sollys.

A: Forberedelse

A1. Find udstyret frem

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt pen
- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin D)

**Ikke inkluderet i kartonen*

A2. Se på etiketten

- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.

Se på etiketten



A3. Tjek udløbsdatoen

- Tjek udløbsdatoen.



Brug ikke den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.

Udløbsdato



A4. Kontrollér lægemidlet

Se på lægemidlet gennem den fyldte pens vindue.

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble, det er normalt.



Den fyldte pen må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.

⚠ Den fyldte pen må ikke bruges, hvis farven i vinduet er gul.



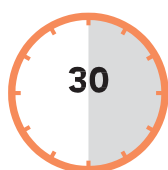
A5: Vent 30 minutter

Læg den fyldte pen på en flad overflade i mindst 30 minutter og lad den nå stuetemperatur (under 25°C) af sig selv.

⚠ Opvarm ikke den fyldte pen i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.

⚠ Anbring ikke den fyldte pen i direkte sollys.

⚠ Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



Minutter

B. Vælg injektionssted

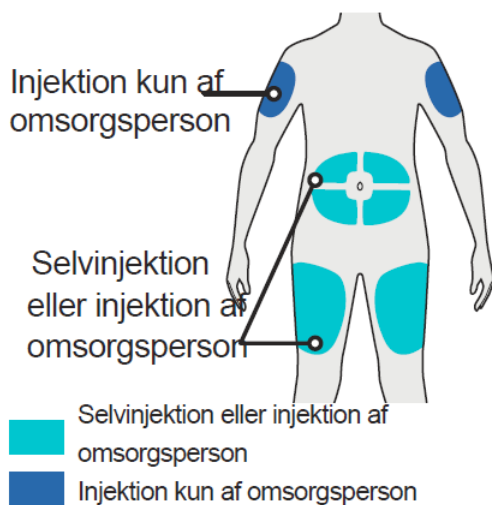
B1. De anbefalede injektionssteder er:

- **Lår**
- **Mave** undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- **Overarm** Hvis en anden person giver dig injektionen, kan ydersiden af overarmen også anvendes som injektionssted.

Skift injektionssted ved hver Dupixent-injektion.

⚠ Der må ikke injiceres gennem tøjet.

⚠ Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



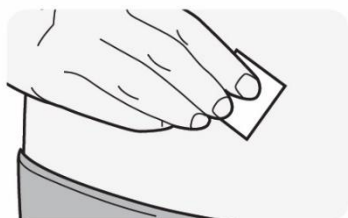
B2. Vask hænder



B3. Klargør injektionsstedet

- Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden injektionen.

⚠ Rør ikke ved injektionsstedet igen og pust ikke på det inden injektion.



C. Sådan foretager du injektionen

C1. Fjern den gule hætte

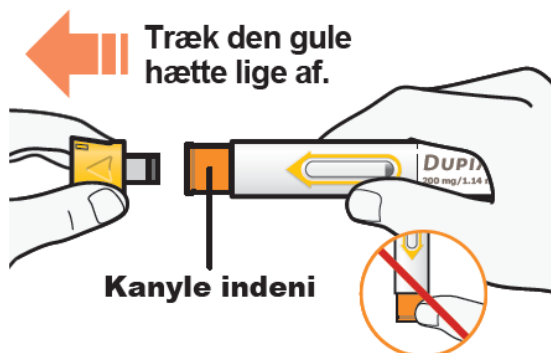
Træk den gule hætte lige af.

Vrid ikke den gule hætte af.

Fjern først den gule hætte, lige inden du skal foretage injektionen.

Du må ikke trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

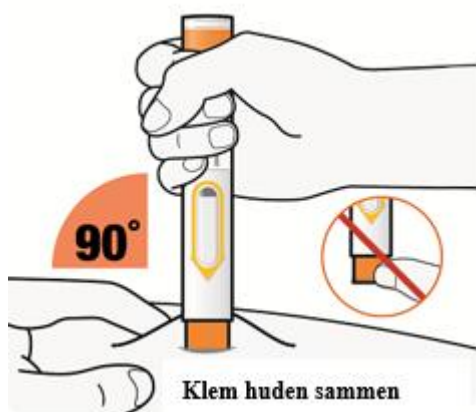
⚠ Du må ikke sætte den gule hætte tilbage på den fyldte pen, når du først har taget den af.



C2. Klem huden sammen og placer

- Klem huden sammen før og under injektionen.
- Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.
- Når du placerer den orange kanylebeskytter mod huden, skal du sørge for, at du kan se vinduet.
- Placer den orange kanylebeskytter på huden i en vinkel på cirka 90°.

⚠ Du må ikke trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

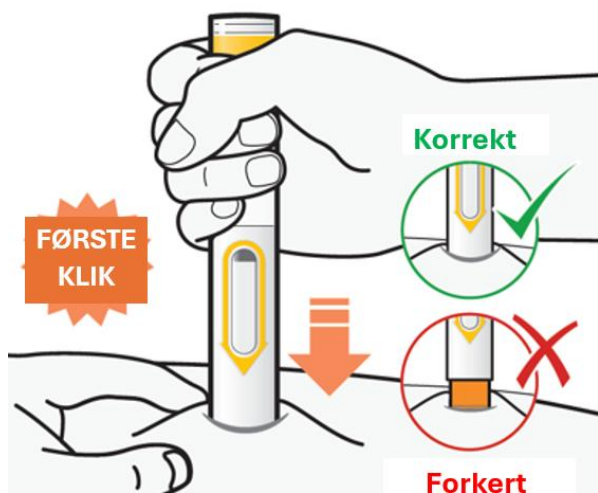


C3. Tryk ned

Tryk den fyldte pen fast mod huden, indtil du ikke kan se den orange kanylebeskytter og hold den der.

- Du vil høre et “klik”, når injektionen begynder.
- Vinduet vil begynde at skifte farve til gul.

Injektionen kan tage op til 20 sekunder.



Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

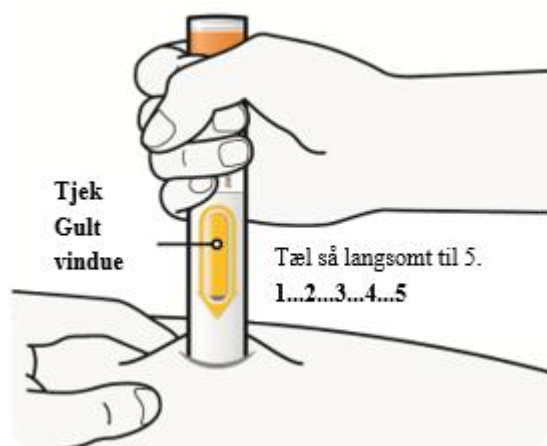
C4. Hold pennen fast

Bliv ved med at holde den fyldte pen fast mod huden.

- Du hører muligvis endnu et klik.
- Tjek at hele vinduet nu er gult.
- Tæl derefter langsomt til 5.
- Løft derefter pennen væk fra huden. Nu er injektionen færdig.

Hvis vinduet ikke bliver helt gult, skal du fjerne pennen og ringe til lægen eller sygeplejersken.

⚠ Du må ikke give dig selv en ekstra dosis uden først at tale med lægen eller sygeplejersken.

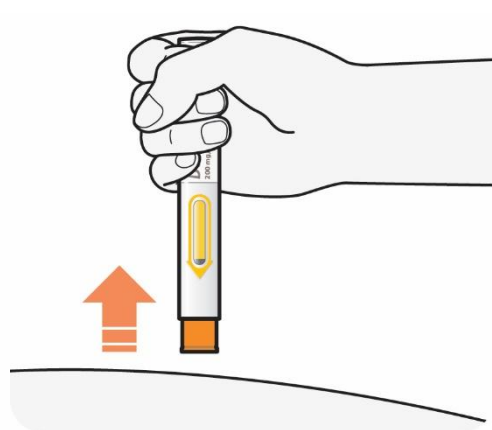


Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

C5. Fjern pennen

- Løft pennen lige op og væk fra huden efter injektionen er gennemført. Kassér pennen med det samme som beskrevet i trin D.
- Dub et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.

 Lad være med at gnide huden efter injektionen.

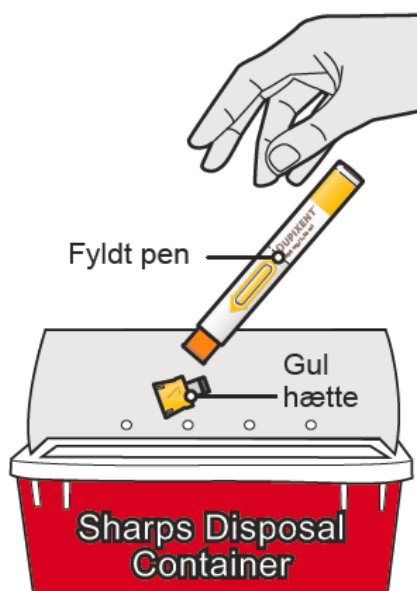


D. Bortskaf

- Bortskaf den fyldte pen, (kanyler indeni) og den gule hætte i en beholder til skarpe genstande straks efter brug

De fyldte penne (indeholder en kanyler) og gule hætter **må ikke** smides ud (bortskaffes) med husholdningsaffaldet.

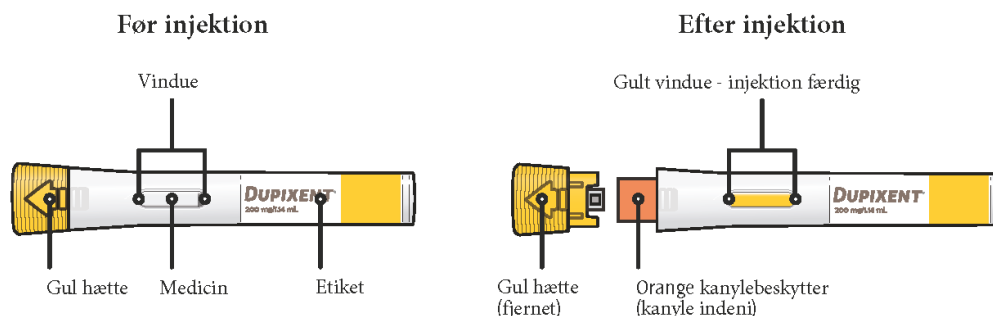
 Sæt ikke den gule hætte på igen.



Dupixent 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen Dupilumab

Brugsanvisning

Delene i Dupixent fyldt pen er vist på dette billede.



Vigtige oplysninger

Denne anordning er en fyldt pen til engangsbrug. Den indeholder 200 mg Dupixent til injektion under huden (subkutan injektion).

Du må ikke forsøge at give dig selv eller en anden person injektionen, medmindre du har fået undervisning af dine sundhedspersoner. Hos unge på 12 år og derover anbefales det, at Dupixent gives af en voksen eller under opsyn af en voksen. Hos børn under 12 år bør Dupixent gives af en omsorgsperson. Dupixent fyldt pen er kun beregnet til voksne og børn på 2 år og derover.

- Læs nøje hele brugsanvisningen, inden du bruger den fyldte pen.
- Tjek med dine sundhedspersoner, hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- Skift injektionssted ved hver injektion.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den er beskadiget.
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den gule hætte mangler eller ikke sidder ordentligt på.
- **Du må ikke** trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene.
- **Der må ikke** injiceres gennem tøjet.
- **Fjern først** den gule hætte, lige inden du skal foretage injektionen.
- **Forsøg ikke** at sætte den gule hætte tilbage på den fyldte pen.
- **Genbrug ikke** den fyldte pen.

Opbevaring

- De fyldte penne skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De ubrugte fyldte penne skal opbevares i den oprindelige karton i køleskab ved 2 – 8 °C.
- De fyldte penne skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
- De fyldte penne **må ikke** opbevares ved stuetemperatur (< 25 °C) i mere end 14 dage. Hvis du permanent skal fjerne kartonen fra køleskabet, skal du skrive datoen, hvorpå den tages ud af køleskabet, på det dertil beregnede sted på yderkartonen og bruge Dupixent inden for 14 dage.
- Den fyldte pen **må ikke** på noget tidspunkt rystes.
- Den fyldte pen **må ikke** opvarmes.
- Nedfrys **ikke** den fyldte pen.
- Anbring **ikke** den fyldte pen i direkte sollys.

A: Forberedelse

A1. Find udstyret frem

Sørg for, at du har følgende:

- Dupixent fyldt pen
- 1 alkoholserviet*
- 1 stykke vat eller gaze*
- en beholder til skarpe genstande* (se trin D)

**Ikke inkluderet i kartonen*

A2. Se på etiketten

- Tjek at du har det korrekte produkt og den korrekte dosis.



A3. Tjek udløbsdatoen

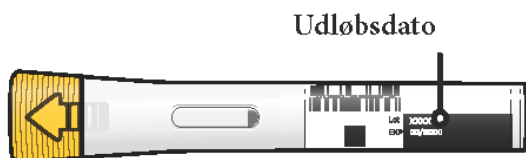
- Tjek udløbsdatoen.



Brug ikke den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.



Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



A4. Kontrollér lægemidlet

Se på lægemidlet gennem den fyldte pens vindue.

Kontrollér om væsken er klar og farveløs til svagt gul.

Bemærk: Du vil muligvis se en luftboble, det er normalt.



Den fyldte pen må ikke bruges, hvis væsken er misfarvet eller grumset, eller hvis den indeholder flager eller partikler.



Den fyldte pen må ikke bruges, hvis farven i vinduet er gul.



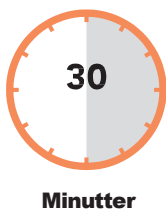
A5: Vent 30 minutter

Læg den fyldte pen på en flad overflade i mindst 30 minutter og lad den nå stuetemperatur (under 25°C) af sig selv.

⚠ Opvarm ikke den fyldte pen i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.

⚠ Anbring ikke den fyldte pen i direkte sollys.

⚠ Dupixent må ikke opbevares ved stuetemperatur i mere end 14 dage.



B. Vælg injektionssted

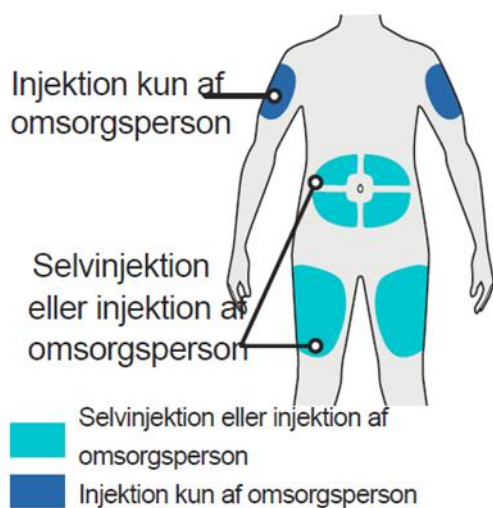
B1. De anbefalede injektionssteder er:

- **Lår**
- **Mave** undtagen i de 5 cm omkring navlen.
- **Overarm** Hvis en anden person giver dig injektionen, kan ydersiden af overarmen også anvendes som injektionssted.

Skift injektionssted ved hver Dupixent-injektion.

⚠ Der må ikke injiceres gennem tøjet.

⚠ Undlad at injicere i hud, som er øm, beskadiget eller har blå mærker eller ar.



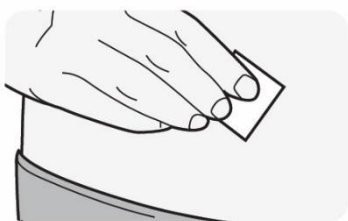
B2. Vask hænder



B3. Klargør injektionsstedet

- Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden injektionen.

⚠ Rør ikke ved injektionsstedet igen og pust ikke på det inden injektion.



C. Sådan foretager du injektionen

C1. Fjern den gule hætte

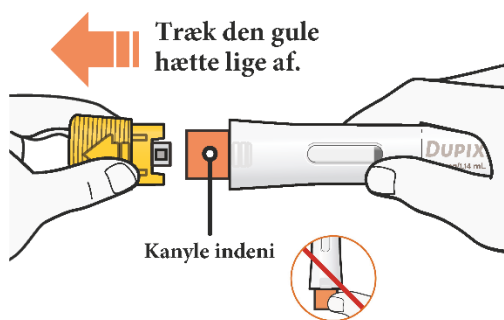
Træk den gule hætte lige af.

Vrid ikke den gule hætte af.

Fjern først den gule hætte, lige inden du skal foretage injektionen.

Du må ikke trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

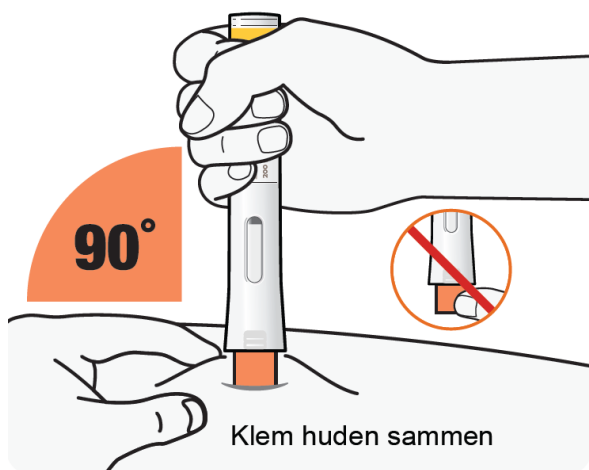
⚠ Du må ikke sætte den gule hætte tilbage på den fyldte pen, når du først har taget den af.



C2. Klem huden sammen og placer

- Klem huden sammen før og under injektionen.
- Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.
- Når du placerer den orange kanylebeskytter mod huden, skal du sørge for, at du kan se vinduet.
- Placer den orange kanylebeskytter på huden i en vinkel på cirka 90°.

⚠ Du må ikke trykke på eller røre den orange kanylebeskytter med fingrene. Kanylen er indeni.

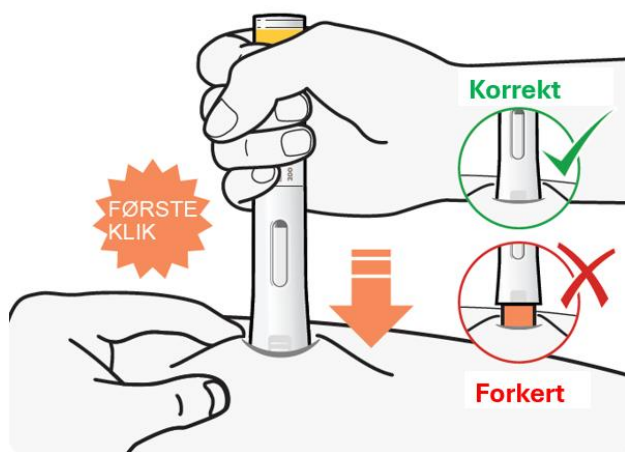


C3. Tryk ned

Tryk den fyldte pen fast mod huden, indtil du ikke kan se den orange kanylebeskytter og hold den der.

- Du vil høre et “klik”, når injektionen begynder.
- Vinduet vil begynde at skifte farve til gul.

Injektionen kan tage op til 15 sekunder.



Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

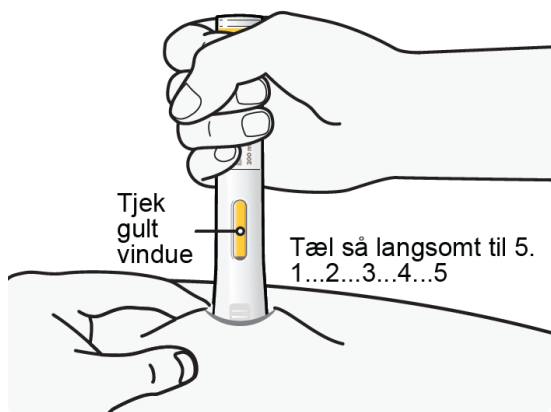
C4. Hold pennen fast

Bliv ved med at holde den fyldte pen fast mod huden.

- Du hører muligvis endnu et klik.
- Tjek at hele vinduet nu er gult.
- Tæl derefter langsomt til 5.
- Løft derefter pennen væk fra huden. Nu er injektionen færdig.

Hvis vinduet ikke bliver helt gult, skal du fjerne pennen og ringe til lægen eller sygeplejersken.

⚠ Du må ikke give dig selv en ekstra dosis uden først at tale med lægen eller sygeplejersken.

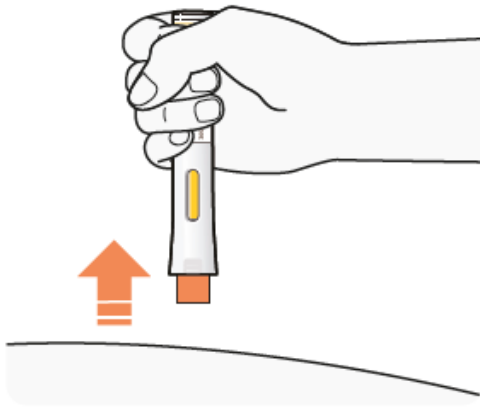


Det er ikke nødvendigt at klemme huden sammen for voksne og unge på 12 år og derover.

C5. Fjern pennen

- Løft pennen lige op og væk fra huden efter injektionen er gennemført. Kassér pennen med det samme som beskrevet i trin D.
- Dub et stykke vat eller gaze forsigtigt mod injektionsstedet, hvis der kommer blod.

⚠ Lad være med at gnide huden efter injektionen.



D. Bortskaf

- Bortskaf den fyldte pen, (kanyle indeni) og den gule hætte i en beholder til skarpe genstande straks efter brug.

De fyldte penne (indeholder en kanyle) og gule hætter **må ikke** smides ud (bortskaffes) med husholdningsaffaldet.



Sæt ikke den gule hætte på igen.

