

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus süstlis
Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dupilumab 300 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg süstelahus pen-süstlis

Üks üheannuseline pen-süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

Dupilumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud täielikult humaniseeritud monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 4 mg polüsorbaati 80 ühes 300 mg annuses (2 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane steriilne lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi, pH tasemega ligikaudu 5,9.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud ja noorukid

Dupixent on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellele on näidustatud süsteemne ravi.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 11 aastat

Dupixent on näidustatud raske atoopilise dermatiidi raviks lastel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat, kellele on näidustatud süsteemne ravi.

Astma

Täiskasvanud ja noorukid

Dupixent on näidustatud täiendava ravimina säilitusraviks raske 2. tüüpi põletikulise astma korral, mida iseloomustab eosinofiilide arvu suurenemine veres ja/või fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) sisalduse tõus väljahingatavas õhus, vt lõik 5.1, täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellel ravivastus suures annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele koos teiste säilitusravi ravimitega on ebapiisav.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupixent on näidustatud täiendava ravimina säilitusraviks raske 2. tüüpi põletikulise astma korral, mida iseloomustab eosinofiilide arvu suurenemine veres ja/või fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) sisalduse tõus väljahingatavas õhus (vt lõik 5.1) 6...11-aastastel lastel, kellel ravivastus mõõdukas kuni suures annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele koos teiste säilitusravi ravimitega on ebapiisav.

Krooniline rinosinusiit ninapolüpoosiga

Dupixent on näidustatud täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav.

Prurigo nodularis

Dupixent on näidustatud mõõduka kuni raske *prurigo nodularis*'e raviks täiskasvanutel, kellele on näidustatud süsteemne ravi.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupixent on näidustatud eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg, kelle ravivastus tavapärase farmakoloogilise raviga on ebapiisav, kes seda ei talu või kellele see ei sobi (vt lõik 5.1).

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Dupixent on näidustatud täiendavaks säilitusraviks täiskasvanutel, kellel on ravile allumatu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, millele on iseloomulik eosinofiilide arvu suurenemine veres ravi ajal inhaleeritava kortikosteroidi (IKS), pikatoimelise beeta2-agonisti (*long-acting beta2-agonist*, LABA) ja pikatoimelise muskariini antagonistiga (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA) kombinatsiooniga või LABA ja LAMA kombinatsiooniga, kui IKS ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupixent on näidustatud mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (2-aastased ja vanemad), kellel on ebapiisav ravivastus H1 antihistamiinikumidele ja kes ei ole varem kroonilise spontaanse urtikaaria raviks IgE-vastast ravi saanud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks dupilumab on näidustatud (vt lõik 4.1).

Annustamine

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg, manustatuna subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi soovitatav annus noorukitele vanuses 12...17 aastat on tabelis 1.

Tabel 1: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga noorukitele vanuses 12...17 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi soovitatav annus lastele vanuses 6...11 aastat on tabelis 2.

Tabel 2: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal*, alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*patsientidele kehakaaluga 15 kg kuni vähem kui 60 kg võib arsti otsuse põhjal annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupilumabi soovitatav annus lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat on tabelis 3.

Tabel 3: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süstet)	300 mg igal neljandal nädalal

Dupilumabi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Kasutada võib paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid, kuid seda tuleb teha ainult probleemsetel kehaosadel, nt nägu, kael, kergesti hõõrduvad ja hauduvad (intertriginoossed) nahapiirkonnad ning genitaalid.

Tuleb kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kellel pärast 16-nädalast atoopilise dermatiidi ravi ei ole ilmnenud ravivastust. Mõnel esialgu osalise ravivastusega patsiendil võib seisund paraneda ravi jätkamisel üle 16 nädala. Kui on vajalik katkestada ravi dupilumabiga, saab patsiente siiski edukalt uuesti ravida.

Astma

Täiskasvanud ja noorukid

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat) on:

- suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva, ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena;
- kõikidele teistele patsientidele on algannus 400 mg (kaks 200 mg süstet), millele järgneb 200 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi soovitatav annus 6...11-aastastel lastel on näidatud tabelis 4.

Tabel 4: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks astmaga lastele vanuses 6...11 aastat

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal

	või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

Lastel (vanuses 6...11 aastat), kellel on astma koos kaasuva raske atoopilise dermatiidiga (heakskiidetud näidustus), on soovitatav annus toodud tabelis 2.

Patsiendid, keda samaaegselt ravitakse suukaudsete kortikosteroididega, võivad pärast dupilumabi kliinilise kasu ilmumist vähendada steroidi annust (vt lõik 5.1). Steroidide annust on soovitatav vähendada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb kaaluda vähemalt üks kord aastas, tuginedes arsti hinnangule patsiendi astma üle kontrolli saavutamise taseme kohta.

Krooniline rinosinusiit ninapolüpoosiga

Dupilumabi soovitatav algannus täiskasvanutel on 300 mg, millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Tuleb kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kellel ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi 24-nädalase raviga ei ole ilmnunud ravivastust. Mõnel esialgu osalise ravivastusega patsiendil võib seisund paraneda ravi jätkamisel üle 24 nädala.

Prurigo nodularis (sõlmeline sügatoibi)

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Dupilumabi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma.

Olemas on sõlmelise sügatoibi kliiniliste uuringute andmed kuni 24 nädalat ravitud patsientide kohta. Patsientide puhul, kellel ei ole saavutatud ravivastust pärast 24 nädalat kestnud sõlmelise sügatoibi ravi, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutele, noorukitele ning 1-aastastele ja vanematele lastele, kehakaaluga vähemalt 15 kg, on toodud tabelis 5.

Tabel 5: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutele, noorukitele ning 1-aastastele ja vanematele lastele

Kehakaal	Annus
15 kuni vähem kui 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
30 kuni vähem kui 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
40 kg või rohkem	300 mg igal nädalal

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanud patsientidel on 300 mg, mis manustatakse igal teisel nädalal.

Dupilumab on näidustatud pikaajaliseks raviks. Annustamist enam kui 52 nädala jooksul ei ole uuritud. Patsientidel, kellel puudub ravivastus pärast 52 nädalat kestnud KOK-i ravi, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Krooniline spontaanne urtikaaria

Täiskasvanud

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid (vanuses 6...17 aastat)

Dupilumabi soovitatav annus 6...17-aastastele lastele ja noorukitele on näidatud tabelis 6.

Tabel 6: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele vanuses 6 kuni 17 aastat*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

2...5 aasta vanused lapsed

Dupilumabi soovitatav annus 2...5 aasta vanustele lastele on näidatud tabelis 7.

Tabel 7: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele vanuses 2...5 aastat

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupilumabi annustamist kauem kui 24 nädalat ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria korral uuritud. 24 nädala pärast tuleb ravi jätkamise vajadust perioodiliselt hinnata. Patsientidel, kellel ei ole 24-nädalase kroonilise spontaanse urtikaaria ravi järel ravivastust täheldatud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Manustamata annus

Kui vahele on jäänud igal nädalal manustatav annus, tuleb see manustada esimesel võimalusel ning alustada sellest kuupäevast uut raviskeemi.

Kui vahele on jäänud igal teisel nädalal manustatav annus, tuleb süste teha 7 päeva jooksul pärast annuse vahelejäämist ning seejärel jätkata patsiendi algse raviskeemi järgi. Kui vahelejäanud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, tuleb oodata järgmise plaanipärase annuse aega vastavalt algsele raviskeemile.

Kui vahele on jäänud iga nelja nädala järel manustatav annus, tuleb süste teha 7 päeva jooksul pärast annuse vahelejäämist ning seejärel jätkata patsiendi algse raviskeemi järgi. Kui vahelejäanud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, tuleb annus manustada kohe, alustades uue raviskeemiga alates sellest kuupäevast.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei soovitata (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on olemas väga piiratud andmed (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Annuse kohandamist kehakaalule ei soovitata vähemalt 12-aastastele astma ja eosinofiilse ösofagiidiga patsientidele, atoopilise dermatiidiga, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga, sõlmelise sügatõvega, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega või kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutele (vt lõik 5.2).

Lapsed

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel vanuses kuni 6 kuud ei ole tõestatud. Dupilumabi ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga < 5 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus raske astmaga alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Ohutus ja efektiivsus ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Ohutus ja efektiivsus sõlmelise sügatõvega lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus eosinofiilse ösofagiidiga alla 1-aastastel või < 15 kg kehakaaluga lastel ei ole tõestatud.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Dupilumabi pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel. Dupilumabi süstel on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 6 kuu vanustel ja vanematel lastel. Dupilumabi pen-süstel ei ole ette nähtud lastele, kes on nooremad kui 2 aastat.

Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstena reide või kõhtu, v.a 5 cm piirkond naba ümbruses. Kui süste teeb keegi teine, võib süstida ka õlavarde.

Iga süstel või pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Näidustuste korral, mis vajavad algannust 600 mg (vt lõik 4.2 „Annustamine“), manustage kaks järjestikust 300 mg süstet erinevatesse süstekohtadesse.

Süstekohta on soovitatav igal süstimisel vahetada. Vältida dupilumabi süstimist nahapiirkonda, mis on hell, kahjustunud, verevalumite või armidega.

Patsient võib dupilumabi süstida endale ise või dupilumabi võib manustada patsiendi hooldaja, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane. Enne kasutamist teha patsiendile ja/või tema hooldajale põhjalik kooolitus dupilumabi ettevalmistamisest ja manustamisest vastavalt kasutamishistele pakendi infolehe lõpus. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele lastele manustab dupilumabi või jälgib manustamist täiskasvanu. On soovitatav, et 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustele lastele manustab dupilumabi hooldaja.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse akuutsed ägenemised

Dupilumabi ei tohi kasutada astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägedate sümptomite või akuutsete ägenemiste raviks. Dupilumabi ei tohi kasutada ägeda bronhospasmi või raske astmahoo (*status asthmaticus*) raviks.

Kortikosteroidid

Dupilumabiga ravi alustamisel ei ole soovitatav süsteemsete, paiksete või inhaleeritavate kortikosteroidide manustamist järsult katkestada. Kortikosteroidi annuse vähendamine peab vajadusel toimuma järk-järgult ja arsti otsese järelevalve all. Kortikosteroidi annuse vähendamine võib seonduda süsteemsete ärajätunähtudega ja/või seisundite avaldumisega, mida ravi süsteemse kortikosteroidiga enne pärssis.

Süsteemne ravi kortikosteroididega võib pärssida 2. tüüpi põletiku biomarkereid. Sellega peab arvestama 2. tüüpi diagnoosimisel patsientidel, kes saavad suukaudset ravi kortikosteroididega (vt lõik 5.1).

Ülitundlikkus

Süsteemse (kiire või aeglase) ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada viivitamatult dupilumabi manustamine ja alustage asjakohast ravi. Teatatud on anafülaktilise reaktsiooni, angioödeemi, seerumtõve ja seerumtõvelaadsete reaktsioonide juhtudest. Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on tekkinud minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast dupilumabi manustamist (vt lõik 4.8).

Eosinofiilsed seisundid

Astma uuringuprogrammis osalenud täiskasvanud patsientidel on dupilumabi kasutamisel teatatud eosinofiilse pneumoonia juhtudest või vaskuliidist, mis vastab eosinofiilsele granulomatoosile koos polüangiidiga. Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringuprogrammis on kaasuva astmaga täiskasvanud patsientidel dupilumabi ja platseeborühmades teatatud vaskuliidijuhtudest, mis vastavad eosinofiilsele granulomatoosile koos polüangiidiga. Arste tuleb hoiatada vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite süvenemise, südamega seotud tüsistuste ja/või neuropaatia tekke kohta eosinofiiliaga patsientidel. Astma ravi saavatel patsientidel võib olla raske süsteemne eosinofiilia, mis mõnikord avaldub kliiniliselt eosinofiilse pneumoonia või vaskuliidina, mis vastab eosinofiilsele granulomatoosile koos polüangiidiga. Need on seisundid, mida sageli ravitakse süsteemselt kortikosteroididega. Need juhud võivad tavaliselt, aga mitte alati, olla seotud kortikosteroidide suukaudse annuse vähendamisega.

Ussnugiliste põhjustatud infektsioonid

Teadaoleva ussnugiliste infektsiooniga patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Dupilumab võib mõjutada immuunvastust ussnugiliste infektsioonidele, pärssides IL-4/IL-13 signaaliedastust. Olemasolev ussnugiliste infektsioon tuleb ravida enne dupilumabiga ravi alustamist. Kui patsient nakatub ravi ajal dupilumabiga ning ei allu ussnugiliste vastasele ravile, tuleb ravi dupilumabiga

katkestada kuni infektsioonist tervistumiseni. 6...11-aastastel lastel, kes osalesid laste astma arendusprogrammis, teatati enterobiaasi juhtudest (vt lõik 4.8).

Konjunktiviidi ja keratiidiga seotud juhtumid

Dupilumabiga seoses on teatatud konjunktiviidi ja keratiidi juhtudest, peamiselt atoopilise dermatiidiga patsientidel. Mõned patsiendid teatasid nägemishäiretest (nt hägune nägemine) seoses konjunktiviidi ja keratiidiga (vt lõik 4.8).

Soovitada patsientidele, et nad teataksid tervishoiutöötajale uutest silmasümptomitest või nende süvenemisest. Dupilumabiga ravitud patsiendid, kellel tekib standardravile allumatu konjunktiviit või keratiidi nähud ja sümptomid, peavad läbima asjakohase oftalmoloogilise läbivaatuse (vt lõik 4.8).

Kaasuva astmaga patsiendid

Soovitada dupilumabi saavatel patsientidel, kellel on kaasuv astma, mitte kohandada ega lõpetada astmaravi ilma arstiga konsulteerimata. Jälgida patsiente, kellel on kaasuv astma, hoolikalt pärast dupilumabiga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimine

Tuleb hoiduda elus- ja nõrgestatud elusvaktsiinide manustamisest samaaegselt dupilumabiga, sest kliiniline ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Soovitav on patsiendid nõuetekohaselt vaktsineerida vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhistele enne ravi alustamist dupilumabiga. Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid täpsemaid juhiseid elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamiseks patsientidele, kes saavad ravi dupilumabiga. Hinnatud on immuunvastust Tdap (teetanus, difteeria, atsellulaarne läkaköha) vaktsiinile ja meningokoki polüsahhariidvaktsiinile (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 300 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 4 mg polüsorbaat 80 ühes 300 mg annuses (2 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Immuunvastust vaktsineerimisele hinnati uuringus, milles atoopilise dermatiidiga patsiente raviti dupilumabi annusega 300 mg üks kord nädalas 16 nädala jooksul. Patsiente vaktsineeriti pärast 12-nädalast ravi dupilumabiga Tdap vaktsiiniga (teetanus, difteeria, läkaköha; T-rakust sõltuv) ja meningokoki polüsahhariidvaktsiiniga (T-rakust sõltumatu) ning immuunvastust hinnati 4 nädala pärast. Dupilumabiga ravitud ja platseebot saanud patsientide antikehade vastused mõlemale, teetanuse vaktsiinile ja meningokoki polüsahhariidvaktsiinile, olid sarnased. Uuringus ei täheldatud kummagi mitte-elusvaktsiini ja dupilumabi vahel kahjulikke vastasmõjusid.

Dupilumabiga ravitavatele patsientidele võib seega samaaegselt manustada inaktiveeritud või mitte-elusvaktsiine. Teavet elusvaktsiinide kohta vt lõigust 4.4.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel hinnati kliinilises uuringus dupilumabi mõju CYP substraatide farmakokineetikale. Uuringust saadud andmed ei näidanud dupilumabi kliiniliselt olulist toimet CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2C9 aktiivsusele.

Dupilumabi mõju samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide farmakokineetikale ei ole tõenäoline. Populatsioonianalüüsi alusel ei olnud sageli kaasuvalt manustatavatel ravimpreparaatidel toimet dupilumabi farmakokineetikale mõõduka kuni raske astmaga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dupilumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Dupilumabi tohib kasutada raseduse ajal ainult siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas dupilumab eritub rinnapiima või imendub süsteemselt pärast sissevõtmist. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või ravi dupilumabiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Loomuuringud ei näidanud viljakuse kahjustumist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dupilumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed atoopilise dermatiidi, astma ja ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidel on süstekoha reaktsioonid (hõlmavad punetust, turset, sügelust, valu ja paistetust), konjunktiviit, allergiline konjunktiviit, aralgia, suu herpes ning eosinofiilia. Eosinofiilse ösofagiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria korral teatati lisaks kõrvaltoimena süstekoha verevalumist või hematoomist. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria korral teatati lisaks kõrvaltoimena süstekoha induratsioonist ning dermatiidist süstekohal. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral teatati täiendavalt lööbest süstekohal. Harva on teatatud seerumitõve, seerumitõvelaadse reaktsiooni, anafülaktilise reaktsiooni ja haavandilise keratiidi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Tabelis 8 esitatud dupilumabi ohutusandmed on saadud peamiselt 12 juhuslikustatud platseebokontrolliga uuringust atoopilise dermatiidi, astma ja ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidel. Neis dupilumabi üldist ohutusprofiili esindavates uuringutes osales 4206 patsienti, kellele manustati dupilumabi ja 2326 patsienti, kes said kontrolliperioodil platseebot.

Tabelis 8 on loetletud kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgmisi kokkuleppelisi sagedusmääatlusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8: kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Konjunktiviit* Suu herpes*
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Eosinofiilia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt Harv	Angioödeem# Anafülaktiline reaktsioon Seerumtõbi Seerumtõvelaadsed reaktsioonid
<i>Silma kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Harv	Allergiline konjunktiviit* Keratiit*# Blefariit*† Silmasügelus*† Kuiv silm*† Haavandiline keratiit*†#
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Näolööve#
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Artralgia#
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Süstekoha reaktsioonid (hõlmavad punetust, turset, sügelust, valu, paistetust ja verevalumeid)

*silma kahjustused ja suu herpes tekkisid valdavalt atoopilise dermatiidi uuringutes.

†atoopilise dermatiidi uuringutes oli silmasügeluse, blefariidi ja kuiva silma sagedusmääratlus sage ning haavandilisel keratiidil aeg-ajalt.

#turuletulekujärjestest teatistest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Dupilumabi manustamise järgselt on teatatud anafülaktilise reaktsiooni, angioödeemi ning seerumtõve või seerumtõvelaadsede reaktsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Konjunktiviidi ja keratiidiga seotud haigusjuhtumid

Konjunktiviit ja keratiit ilmnisid sagedamini dupilumabiga ravitud atoopilise dermatiidiga patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega atoopilise dermatiidi uuringutes. Enamik konjunktiviidiga või keratiidiga patsientidest paranesid või olid paranemas raviperioodil. Pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225) oli konjunktiviidi ja keratiidi määr 5. aastal sarnane vastava määraga dupilumabi ravihaaras platseebokontrolliga atoopilise dermatiidi uuringutes. Konjunktiviidi ja keratiidi esinemissagedus astmaga ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel oli madal ning dupilumabi ja platseebot manustanud patsientidel samasugune. Dupilumabiga ravitud ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga ja sõlmelise sügätõvega patsientidel oli konjunktiviiti sagedamini kui platseebot saanutel, kuid harvem kui atoopilise dermatiidiga patsientidel. Eosinofiilse ösofagiidiga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientide seas oli konjunktiviidi esinemissagedus väike ning dupilumabi ja platseebo rühmades sarnane. Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, sõlmelise sügätõve, eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise spontaanse urtikaaria uuringuprogrammis keratiidi juhte ei esinenud (vt lõik 4.4).

Herpeetiline ekseem

Atoopilise dermatiidi 16-nädalase monoteeraapia uuringutes täiskasvanutel teatati herpeetilise ekseemist < 1 % dupilumabi rühmades ja < 1 % platseeborühmas. Atoopilise dermatiidi ravi 52-nädalases uuringus dupilumabi ja paikse kortikosteroidiga täiskasvanutel teatati herpeetilise ekseemist dupilumabi ja paikse kortikosteroidi rühmas 0,2 % ning platseebo ja paikse kortikosteroidi rühmas 1,9 %. Need määrad püsisid stabiilsena 5 aasta vältel pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Eosinofiilia

Eosinofiilide arvu algne keskmine tõus lähteväärtusest oli dupilumabiga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanud patsientidel atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria näidustustel. Eosinofiilide arv vähenes peaaegu algtasemeni uuringuravi ajal ning naases algtasemele astma ravi ohutuse avatud jätku-uuringus (TRAVERSE). Eosinofiilide keskmine arv veres langes allapoole uuringueelset lähteväärtust 20. nädalaks ja püsis kuni 5 aastat pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225). Sõlmelise sügatoõvega patsientidel ei täheldatud eosinofiilide keskmise arvu suurenemist veres võrreldes platseeboga (PRIME ja PRIME2). Eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (BOREAS ja NOTUS) uuringuravi kestel vähenesid vere eosinofiilide keskmised arvud ja mediaanid ligikaudu lähteväärtuseni või püsisid allpool lähteväärtuse taset.

Ravi ajal tekkivat eosinofiiliat (≥ 5000 rakku/ μ l) täheldati < 3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja $< 0,5$ % platseebot manustanud patsientidest (uuringud SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST ja VOYAGE; SINUS-24 ja SINUS-52, PRIME ja PRIME2; TREET osad A ja B; BOREAS ja NOTUS; uuring CUPID A, B ja C).

Uuringus AD-1539 täheldati ravi ajal tekkivat eosinofiiliat (≥ 5000 rakku/ μ l) 8,4 %-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 0 %-l platseebot manustanud patsientidest; raviperioodi lõpuks vähenesid eosinofiilide arvu mediaanid lähteväärtusest väiksemaks.

Infektsioonid

16-nädalase atoopilise dermatiidi monoteraapia kliinilistes uuringutes täiskasvanutel teatati tõsistest infektsioonidest 1,0 % platseebot saanud patsientidest ja 0,5 % dupilumabiga ravitud patsientidest. 52-nädalases atoopilise dermatiidi uuringus CHRONOS täiskasvanutel teatati tõsistest infektsioonidest 0,6 % platseebot manustanud patsientidest ja 0,2 % dupilumabiga ravitud patsientidest. Tõsiste infektsioonide määrad püsisid stabiilsena 5 aasta vältel pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Astma kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabiga võrreldes platseeboga. 24 nädala ohutuse koondandmetes teatati tõsistest infektsioonidest 1,0 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,1 % platseebot saanud patsientidest. 52-nädalases uuringus QUEST teatati tõsistest infektsioonidest 1,3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,4 % platseebot saanud patsientidest.

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes ei täheldatud infektsioonide sagenemist dupilumabiga ravitud platseeboga võrreldes. 52-nädalases uuringus SINUS-52 teatati tõsistest infektsioonidest 1,3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,3 % platseebot saanud patsientidest.

Sõlmelise sügatoõve kliiniliste uuringute koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabi kasutamisel võrreldes platseeboga. Ohutuse koondandmete alusel teatati tõsistest infektsioonidest 1,3%-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,3%-l platseebot saanud patsientidest.

Eosinofiilse ösofagiidi TREET uuringute (osad A ja B) 24 nädala ohutuse koondandmete alusel oli infektsioonide üldine esinemus arvuliselt suurem dupilumabi rühmas (32,0%) võrreldes platseeboga (24,8%). Eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) oli infektsioonide üldine esinemus arvuliselt suurem platseeborühmas (41,2%) võrreldes dupilumabiga (35,8%). Eosinofiilse ösofagiidi uuringute TREET (osad A ja B) 24-nädalases ohutuse andmebaasis teatati tõsistest infektsioonidest 0,5%-l patsientidest, kes said ravi dupilumabiga, ning 0%-l patsientidest, kes said platseebot. Eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) tõsistest infektsioonidest ei teatatud. Ülemiste hingamisteede infektsioonide arv, mis koosneb mitmest terminist, sealhulgas, kuid mitte ainult, COVID-19, sinusiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon, oli eosinofiilse ösofagiidi uuringus TREET (osad A ja B) arvuliselt suurem dupilumabi puhul (17,2%) võrreldes platseeboga (10,3%) ning eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) dupilumabi puhul (26,9%) võrreldes platseeboga (20,6%).

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse kliiniliste uuringute koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga. Tõsistest infektsioonidest teatati 4,9 %-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 4,8 %-l platseebot saanud patsientidest.

CUPID uuringute (A, B ja C) ohutuse koondandmetes ei täheldatud dupilumabi puhul infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga. Ohutuse koondandmetes täheldati tõsiseid infektsioone 0,5%-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 0,5%-l platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus PKM16982 dupilumabiga ravitud lastel tõsiseid infektsioone ei täheldatud.

Immunogeensus

Sarnaselt teiste ravimvalkudega võib dupilumab olla immunogeenne.

Ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud üldiselt dupilumabi süsteemset saadavust, ohutust või efektiivsust.

Ligikaudu 5 % atoopilise dermatiidi, astma või ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidest, kes manustasid 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul, tekkisid ravimivastased antikehad dupilumabile; ligikaudu 2 % uuritavatest tekkisid püsivad ravimivastased antikehad ja ligikaudu 2 % uuritavatest tekkisid neutraliseerivad antikehad. Sarnaseid tulemusi täheldati sölmelise sügatõvega täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, atoopilise dermatiidiga lastel (vanuses 6 kuud kuni 11 aastat), kellele manustati dupilumabi kas 200 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal neljandal nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal 16 nädala vältel, ning astmaga patsientidel (vanuses 6...11 aastat), kellele manustati dupilumabi 100 mg igal teisel nädalal või 200 mg igal teisel nädalal 52 nädala vältel. Sarnast ravimivastaste antikehade ravivastust täheldati atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel, keda raviti dupilumabiga kuni 5 aastat pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Ligikaudu 16 % atoopilise dermatiidiga noorukitest, kellele manustati dupilumabi 300 mg või 200 mg igal teisel nädalal 16 nädala vältel, tekkisid antikehad dupilumabi vastu; ligikaudu 3 % oli ravimivastaste antikehade ravivastus püsiv ja ligikaudu 5 % olid neutraliseerivad antikehad.

Ligikaudu 9 % astmaga patsientidest, kes manustasid 200 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul, tekkisid antikehad dupilumabile; ligikaudu 4 % uuritavatest tekkisid püsivad ravimivastased antikehad ja ligikaudu 4 % uuritavatest tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 1 %-l eosinofiilse ösofagiidiga 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said 300 mg dupilumabi igal nädalal (≥ 40 kg), 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal (≥ 30 kuni < 60 kg), 200 mg igal teisel nädalal (≥ 15 kuni < 30 kg), või 100 mg igal teisel nädalal (≥ 5 kuni < 15 kg) 52 nädala jooksul; ADA vastused ei olnud püsivad ega neutraliseerivad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 8 %-l kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidest, kes said 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul; ligikaudu 3 %-l esinesid püsivad ADA vastused ja ligikaudu 3 %-l olid neutraliseerivad antikehad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 4,7%-l kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanud patsientidest, kes said 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal, ja noorukieas kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidest, kes said 300 mg või 200 mg dupilumabi igal teisel nädalal 24 nädala jooksul; ligikaudu 0,5%-l esinesid püsivad ADA vastused ja ligikaudu 1%-l olid neutraliseerivad antikehad. Positiivset ADA vastust dupilumabile ei tekkinud ühelgi kroonilise spontaanse urtikaariaga 2...11-aastaselt lapsel, kes said 200 mg dupilumabi iga 4 nädala järel, 300 mg dupilumabi iga 4 nädala järel või 200 mg dupilumabi iga 2 nädala järel 24 nädala jooksul.

Sõltumata uuringupopulatsiooni vanusest leiti dupilumabi vastased antikehad kuni 7 %-l platseeborühmade patsientidest; kuni 3 %-l esinesid püsivad ADA vastused ja kuni 2 %-l olid neutraliseerivad antikehad.

Vähem kui 1 % patsientidest, kellele manustati dupilumabi ametliku manustamisskeemi kohaselt, oli ravimivastaste antikehade tiiter kõrge, millega seoses vähenesid süsteemne saadavus ja efektiivsus. Lisaks oli ühel patsiendil seerumtõbi ja ühel seerumtõvelaadne reaktsioon ($< 0,1\%$), mida seostati ravimivastaste antikehade kõrge tiitriga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus (AD-1526), milles osales 250 patsienti vanuses 12...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute kliinilistes uuringutes.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus (AD-1652), milles osales 367 patsienti vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja noorukite kliinilistes uuringutes.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutust hinnati uuringus (AD-1539), milles osales 161 patsienti vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit, sh alamrühm, kuhu kuulus 124 raske atoopilise dermatiidiga patsienti. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja 6...17-aastaste laste kliinilistes uuringutes.

Atoopiline käte ja jalgade dermatiit

Dupilumabi ohutust hinnati 27 lapsel vanuses 12...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit (AD-1924). 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ohutusprofiil neil patsientidel oli kooskõlas ohutusprofiiliga mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ning 6 kuu vanuste ja vanemate laste kliinilistes uuringutes.

Astma

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

52-nädalases uuringus QUEST osales kokku 107 noorukit vanuses 12...17 aastat. Täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute omaga.

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati 89 noorukil, kes olid kaasatud mõõduka kuni raske astma avatud jätku-uuringusse (TRAVERSE). Selles uuringus jälgiti patsiente kuni 96 nädalat. Dupilumabi ohutusprofiil uuringus TRAVERSE oli kooskõlas ohutusprofiiliga astma kesketes uuringutes kuni 52 ravinädala jooksul.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

6...11-aastastel mõõduka kuni raske astmaga lastel (VOYAGE) teatati täiendava kõrvaltoimena enterobiaasist 1,8%-l patsientidest (5 patsienti) dupilumabi rühmades ja mitte ühelgi platseeborühmas. Kõik enterobiaasi juhud olid kerged kuni mõõdukad ja patsiendid paranesid helmintidevastase raviga ilma dupilumabiga ravi katkestamata.

6...11-aastastel mõõduka kuni raske astmaga lastel teatati eosinofiiliast (veres eosinofiile ≥ 3000 rakku/ μ l või peeti kõrvaltoimeks uurija hinnangul) 6,6%-l patsientidest dupilumabi rühmades ja 0,7%-l patsientidest platseeborühmas. Enamik eosinofiilia juhtudest olid kerged kuni mõõdukad ning nendega ei kaasunud kliinilisi sümptomeid. Need juhud olid mööduvad, vähenesid aja jooksul ning ei viinud dupilumabiga ravi katkestamiseni.

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati ühes avatud jätku-uuringus (EXCURSION) mõõduka kuni raske astmaga lastel vanuses 6 kuni 11 aastat, kes olid varem osalenud uuringus VOYAGE. 365 patsiendist, kes sisenesid uuringusse EXCURSION, lõpetas 52-nädalase ravi 350 patsienti ning 228 patsiendi puhul oli läbitud ravi kumulatiivne kestus 104 nädalat (VOYAGE ja EXCURSION). Dupilumabi pikaajaline ohutusprofiil uuringus EXCURSION oli samalaadne ohutusprofiiliga, mida täheldati olulises astmauuringus (VOYAGE) ravi kestusega 52 nädalat.

Eosinofiilne ösofagiit

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

TREET uuringutes (osad A ja B) osales kokku 99 eosinofiilse ösofagiidiga noorukit vanuses 12...17 aastat. Täheldatud ohutusprofiil oli samasugune nagu täiskasvanute puhul.

Lapsed vanuses 1 kuni 11 aastat

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus, milles osales 101 eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastast last (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osa). Nendel patsientidel oli dupilumabi ohutusprofiil 16. nädalal sarnane ohutusprofiiliga, mida täheldati eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud patsientidel ja 12...17-aastastel noorukitel.

Kokku 98-le A-osa lõpetanud patsiendile anti võimalus registreeruda 36-nädalasele aktiivravi jätkuperioodile (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS B-osa). Dupilumabi ohutusprofiil 52. nädalal oli sarnane 16. nädalal täheldatud ohutusprofiiliga.

Krooniline spontaanne urtikaaria

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati 12-l kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukil vanuses 12...17 aastat, kes osalesid uuringus CUPID (uuring A, B ja C). Kõrvaltoimest teatati ühel dupilumabiga ravitud noorukil.

Lapsed (vanuses 2...11 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati 18-l kroonilise spontaanse urtikaariaga lapsel vanuses 2...11 aastat, kes osalesid uuringutes PKM16982 ja CUPID (uuring A ja C). Need andmed olid üldiselt kooskõlas ohutusprofiiliga, mida täheldati dupilumabiga ravitud kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel.

Pikaajaline ohutus

Atoopiline dermatiit

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi ohutusprofiil atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientidel 52 nädala vältel (uuring CHRONOS) oli samalaadne ohutusprofiiliga 16. nädalal. Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat (uuring AD-1434). Kuni 52. nädalani jälgitud dupilumabi ohutusprofiil oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringutes AD-1526, AD-1652 ja AD-1539. Dupilumabi pikaajaline ohutusprofiil lastel ja noorukitel oli samalaadne atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel täheldatuga.

3. faasi mitmekeskuselises avatud jätku-uuringus OLE (AD-1225) hinnati dupilumabi korduvmanustamise pikaajalist ohutust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2677 täiskasvanul, kellele manustati 300 mg nädalas (99,7 %), k.a 179 uuritavat, kes osalesid uuringus vähemalt 260 nädalat. Selles uuringus täheldatud pikaajaline ohutusprofiil kuni 5 aasta vältel oli üldiselt kooskõlas dupilumabi ohutusprofiiliga kontrollrühmaga uuringutes.

Astma

Dupilumabi ohutusprofiil 96-nädalases ohutusuuringus (TRAVERSE) oli samalaadne ohutusprofiiliga kesketes astma uuringutes ravi kestusega kuni 52 nädalat.

Dupilumabi ohutusprofiil astmaga lastel vanuses 6 kuni 11 aastat, kes osalesid 52-nädalases pikaajalise ohutuse uuringus (EXCURSION), oli samalaadne ohutusprofiiliga, mida täheldati olulises astmauuringus (VOYAGE) ravi kestusega 52 nädalat.

Ninapolüpoosiga krooniline rinosinusiit

Dupilumabi ohutusprofiil ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel oli 52. nädalal samalaadne 24. nädalal täheldatuga.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi ohutusprofiil täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel (uuring TREET C-osa) ning 1...11-aastastel lastel (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS B-osa) oli 52. nädalal üldiselt samalaadne uuringu TREET A- ja B-osas 24. nädalal ja eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osas täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dupilumabi üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannuse korral jälgige patsienti kõrvaltoimete mis tahes tunnuste ja sümptomite osas ning viivitamatult rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid; dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid; ATC-kood: D11AH05.

Toimemehhanism

Dupilumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis pärsib interleukiin-4 (IL-4) ja interleukiin-13 (IL-13) vahendatud signaaliülekannet. Dupilumab pärsib IL-4 signaaliedastust I tüüpi retseptori (IL-4Rα/γc) kaudu ning IL-4 ja IL-13 signaaliedastust II tüüpi retseptori (IL-4Rα/IL-13Rα) kaudu. IL-4 ja IL-13 on inimese 2. tüüpi põletikulise haiguse, nt atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, *prurigo nodularis*'e, eosinofiilse ösofagiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria peamised käivitajad. IL-4/IL-13 raja blokeerimine dupilumabiga vähendab patsientidel paljusid põletiku mediaatoreid.

Farmakodünaamilised toimed

Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes vähenes 2. tüüpi immuunsuse biomarkerite, nt tüümuse ja aktivatsioon-reguleeritud kemokiini (TARC/CCL17), vereseerumi üld IgE ja vereseerumi allergeen-spetsiifilise IgE kontsentratsioonide uuringueelne tase ravi korral dupilumabiga. Atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja noorukite ravil dupilumabiga täheldati atoopilise dermatiidi aktiivsuse ja raskusastmega seotud biomarkeri, laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse langust.

Astmaga täiskasvanutel ja noorukitel vähendas ravi dupilumabiga platseeboga võrreldes märkimisväärselt fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) ja tsirkuleerivate eotaksiin-3, üld-IgE,

allergeen-spetsiifilise IgE, TARC ja periositiini, kliinilistes uuringutes hinnatud 2. tüüpi biomarkerite kontsentratsioone. Nende 2. tüüpi põletiku biomarkerite vähenemine oli võrreldav raviskeemide 200 mg igal teisel nädalal ja 300 mg igal teisel nädalal manustamisel. Astmaga lastel (6...11-aastased) vähendas ravi dupilumabiga platseeboga võrreldes märkimisväärselt FeNO-d ja tsirkuleerivate üld-IgE, allergeen-spetsiifilise IgE ja TARC, kliinilistes uuringutes hinnatud 2. tüüpi biomarkerite kontsentratsioone. Need markerid olid maksimaalse supressiooni lähedal pärast ravi kahte nädalat, välja arvatud IgE, mis langes aeglasemalt. Need toimed püsisid kogu ravi ajal.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel vähendas ravi dupilumabiga 2. tüüpi biomarkerite, sh FeNO ja üld-IgE väärtusi võrreldes platseeboga. FeNO vähenemist täheldati 4. nädalal. Need toimed 2. tüüpi biomarkeritele püsisid kogu ravi ajal dupilumabiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus atoopilise dermatiidi ravis

Atoopilise dermatiidiga täiskasvanud

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust monoterapiana ja koos samaaegse paikse kortikosteroidraviga on hinnatud kolmes keskses juhuslikustatud topeltpimeetodil platseebokontrolliga uuringus (SOLO 1, SOLO 2 ja CHRONOS) 2119 patsiendil vanuses üle 18 aasta, kellel oli diagnoositud mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit, määratletuna uurija üldhinnangu skoorina (*Investigator Global Assessment Score*; IGA) ≥ 3 , ekseemi leviku ja raskuse indeksina (*Eczema Area and Severity Index*; EASI) ≥ 16 ja kehapindala minimaalse haaratusena ≥ 10 %. Neisse kolme uuringusse kaasatud patsientidel oli ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile.

Kõigis kolmes uuringus manustati patsientidele dupilumabi subkutaanseid (s.c.) süsteid järgnevalt:

- 1) dupilumabi algannus 600 mg (2 süstet 300 mg) 1. päeval, millele järgnes 300 mg üks kord igal teisel nädalal; või
- 2) dupilumabi algannus 600 mg 1. päeval, millele järgnes 300 mg üks kord nädalas; või
- 3) vastav platseebo.

Patsiendid võisid uurija otsusel saada päästvat ravi (k.a tugevatoimelised paiksed kortikosteroidid või süsteemsed immunosupressandid) atoopilise dermatiidi talumatute sümptomite leevendamiseks. Päästvat ravi saanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

Tulemusnäitajad

Kõigis kolmes keskses uuringus olid ühised liittulemusnäitajad patsientide osakaal IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk) koos skoori langusega ≥ 2 punkti IGA-skoori skaalal 0...4 ja patsientide osakaal, kelle EASI-skoor paranes vähemalt 75 % (EASI-75). Peamised sekundaarsed ja muud kliiniliselt olulised teised tulemusnäitajad on esitatud tabelis 9.

Uuringueelsed parameetrid

Monoterapia uuringutes (SOLO 1 ja SOLO 2) oli kõigi ravirühmade keskmine vanus 38,3 aastat, keskmine kehakaal 76,9 kg, 42,1 % olid naissoost, 68,1 % olid valged, 21,8 % aasialased ja 6,8 % mustanahalised. 51,6 % patsientidest neis uuringutes oli uuringueelne IGA skoor 3 (mõõdukas atoopiline dermatiit), 48,3 % patsientidest oli uuringueelne IGA skoor 4 (raske atoopiline dermatiit) ja 32,4 % olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosupressantidega. EASI-skoori keskmine lähteväärtus oli 33,0; sügeluse numbrilise hindamise skaala (*Numerical Rating Scale*, NRS) nädala keskmine lähteväärtus oli 7,4; POEM-skoori keskmine lähteväärtus oli 20,5; DLQI keskmine lähteväärtus oli 15,0 ja HADS keskmine lähteväärtus oli 13,3.

Samaaegse paikse kortikosteroidravi uuringus (CHRONOS) oli kõigi ravirühmade keskmine vanus 37,1 aastat, keskmine kehakaal 74,5 kg, 39,7 % olid naissoost, 66,2 % olid valged, 27,2 % olid aasialased ja 4,6 % mustanahalised. 53,1 % patsientidest olid neis uuringutes IGA algskooriga 3 ja 46,9 % IGA algskooriga 4 ning 33,6 % olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosupressantidega. EASI-skoori keskmine lähteväärtus oli 32,5; sügeluse NRS nädala keskmine lähteväärtus oli 7,3; POEM-skoori keskmine lähteväärtus oli 20,1; DLQI keskmine lähteväärtus oli 14,5 ja HADS keskmine lähteväärtus oli 12,7.

Kliiniline ravivastus

16-nädalase monoterapia uuringud (SOLO 1 ja SOLO 2) ja 52-nädalase samaaegse paikse kortikosteroidravi uuring (CHRONOS)

Uuringutes SOLO 1, SOLO 2 ja CHRONOS saavutas alates uuringu algusest kuni 16. nädalani ravivastuse IGA 0 või 1, EASI-75 ja/või sügeluse NRS (peamine teisene tulemusnäitaja) paranemise ≥ 4 punkti oluliselt rohkem Dupixent'i rühma juhuslikustatud patsientidest kui platseeborühma patsientidest (vt tabel 9).

Oluliselt suurem osa dupilumabi üksi või koos paikse kortikosteroidraviga saama randomiseeritud patsientidest saavutas kiire paranemise sügeluse numbrilise hindamise skaalal võrreldes platseebo või platseebo ja paikse kortikosteroidraviga (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti juba 2. nädalal; vastavalt $p < 0,01$ ja $p < 0.05$).

Uuringus CHRONOS täheldati dupilumabi püsivat raviefekti kuni 52. nädalani (vt tabel 9).

Kõigi kolme uuringu kaasuvate esmaste, peamiste teiseste ja muude kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9: dupilumabi monoterapia efektiivsuse tulemused 16. nädalal (FAS) ja koos samaaegse paikse kortikosteroidraviga^a nädalatel 16 ja 52

	SOLO 1 16. nädal (FAS) ^b		SOLO 2 16. nädal (FAS) ^b		CHRONOS 16. nädal (FAS) ^h		CHRONOS 52. nädal (FAS 52. nädal) ^h	
	Platseebo	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	Platseebo	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal + paikne kortikosteroid
Randomiseeritud patsiendid	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 või 1 ^c , ravivastus ega % ^d	10,3%	37,9% ^g	8,5%	36,1% ^g	12,4%	38,7% ^g	12,5%	36,0% ^g
EASI-50, ravivastus ega % ^d	24,6%	68,8% ^g	22,0%	65,2% ^g	37,5%	80,2% ^j	29,9%	78,7% ^j
EASI-75, ravivastus ega % ^d	14,7%	51,3% ^g	11,9%	44,2% ^g	23,2%	68,9% ^g	21,6%	65,2% ^g
EASI-90, ravivastus ega % ^d	7,6%	35,7% ^g	7,2%	30,0% ^g	11,1%	39,6% ^j	15,5%	50,6% ^j
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- 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)
Sügeluse NRS (paranemin)	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)

e (≥ 4 punkti)								
, ravivastuse ga % ^{d, e, f}								

LS = vähimruudud (*least squares*); SE = standardviga (*standard error*)

^akõik patsiendid said baasravi paiksete kortikosteroididega ja patsientidel oli lubatud kasutada paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid.

^btäielik analüüsikogum (*Full analysis set*, FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente.

^cravivastusega patsienti määratleti kui patsienti IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) 0...4 IGA skaala punktide vähenemisega ≥ 2.

^dpatsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega, arvestati ravivastuseta patsientideks.

^epatsientide arv, kellel on nimetajaks algtaseme NRS ≥ 4.

^foluliselt suurem osa dupilumabi rühma randomiseeritud patsientidest saavutas 2. nädalal sügeluse numbrilise hindamise skaalal paranemise ≥ 4 punkti, võrreldes platseeboga ($p < 0,01$).

^gp-väärtus < 0,0001, statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandades paljususele.

^htäielik analüüsikogum (FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente. 52. nädala FAS hõlmab kõiki patsiente, kes randomiseeriti vähemalt üks aasta enne esmase analüüsi andmete sulgemise kuupäeva.

ⁱnominaalne p-väärtus = 0,0005

^jnominaalne p-väärtus < 0,0001

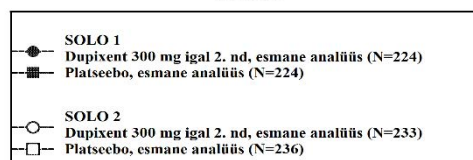
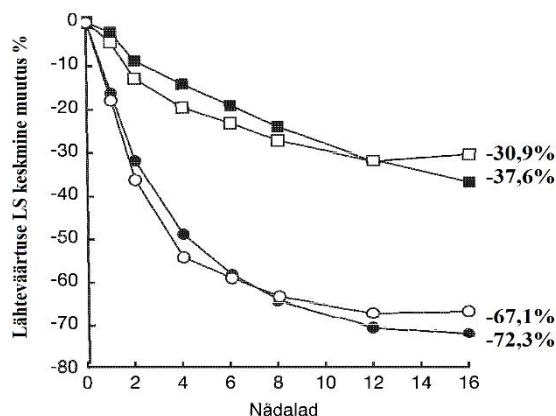
Uuringutes SOLO1, SOLO2 ja CHRONOS täheldati sarnaseid tulemusi patsientidel, kes said 300 mg dupilumabi üks kord nädalas.

Joonisel 1a ja joonisel 1b on esitatud EASI keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest ja NRS-i keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest kuni 16. nädalani uuringutes SOLO1 ja SOLO2.

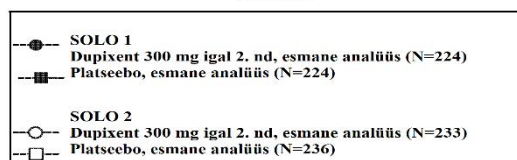
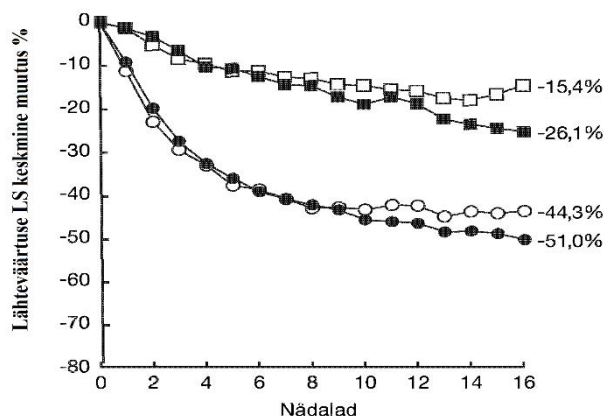
Joonisel 2a ja joonisel 2b on esitatud EASI keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest ja NRS-i keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest kuni 52. nädalani uuringus CHRONOS.

Joonis 1: EASI (joonis 1a) ja NRS-i (joonis 1b) keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest uuringutes SOLO 1^a ja SOLO 2^a (FAS)^b

Joonis 1a. SOLO 1 ja SOLO 2 EASI



Joonis 1b. SOLO 1 ja SOLO 2 NRS

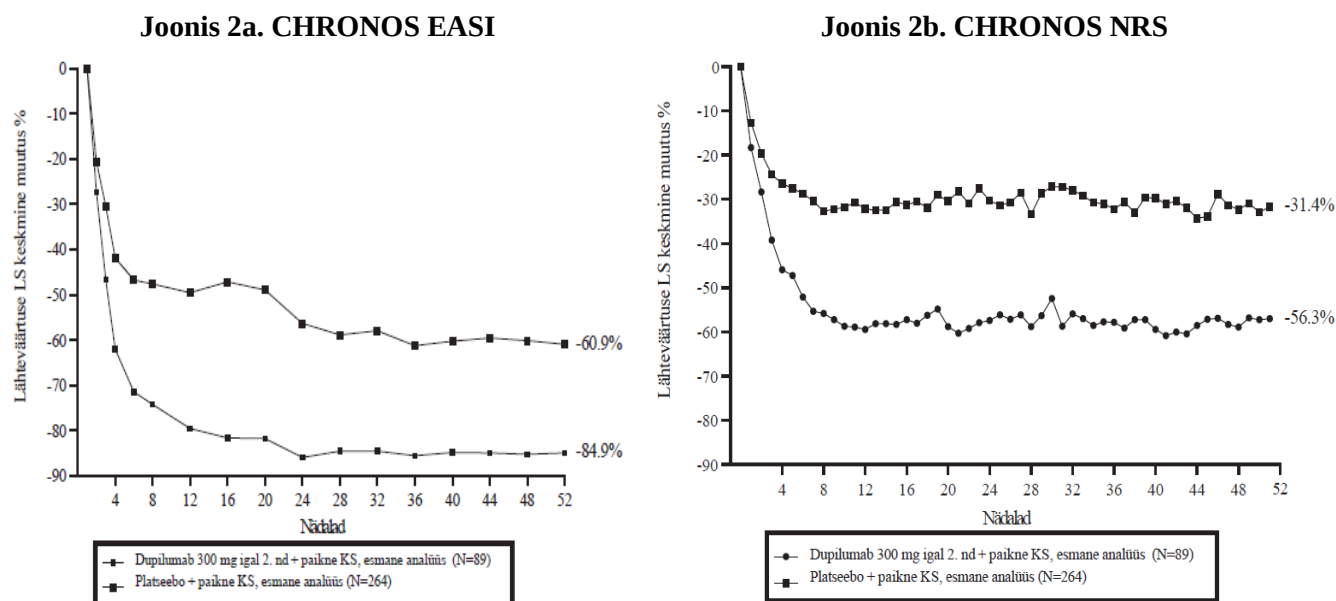


LS = vähimruudud

^aEfektiivsuse tulemusnäitajate esmases analüüsis arvestati patsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega, ravivastuseta patsientideks.

^bTäielik analüüsikogum (FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente.

Joonis 2: EASI ja sügeluse NRS-i keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtusest uuringus CHRONOS^a (FAS 52. nädal)^b



LS = vähimruudud

^a Efektiivsuse tulemusnäitajate esmases analüüsis arvestati patsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega, ravivastuseta patsientideks.

^b 52. nädala FAS hõlmab kõiki patsiente, kes randomiseeriti vähemalt üks aasta enne esmase analüüsi andmete sulgemise kuupäeva.

Uuringutes SOLO 1, SOLO 2 ja CHRONOS olid iga uuringu alarühmades (kehakaal, vanus, sugu, rass ja baasravi, kaasa arvatud immunosupressandid) ravitoimed kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni tulemustega.

Kliiniline ravivastus patsientidel, kellel ravivastus tsüklosporiinile oli ebapiisav, tsüklosporiin osutus talumatuks või oli vastunäidustatud (uuring CAFE)

Uuringus CAFE hinnati dupilumabi efektiivsust võrreldes platseeboga, manustatuna koos paikse kortikosteroidiga 16-nädalase raviperioodi jooksul atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus tsüklosporiinile oli ebapiisav, tsüklosporiin osutus talumatuks, oli ametlikult vastunäidustatud või meditsiiniliselt ebasoovitav.

Kaasati kokku 325 patsienti, kellest 210 patsienti olid varem saanud ravi tsüklosporiiniga ja 115 patsiendile ei olnud tsüklosporiini varem kunagi manustatud, sest see oli meditsiiniliselt ebasoovitav. Keskmine vanus oli 38,4 aastat, 38,8 % olid naised, EASI-skoori keskmine lähteväärtus oli 33,1; keskmine kehapinna haaratus oli 55,7 %; sügeluse NRS nädala keskmine lähteväärtus oli 6,4 ja DLQI lähteväärtus oli 13,8.

16-nädalase uuringu CAFE esmane tulemusnäitaja (EASI-75 patsientide osakaal) ja teised tulemusnäitajad on kokkuvõtvalt tabelis 10.

Tabel 10: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus CAFE

	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg 1 kord nädalas + paikne kortikosteroid
Juhuslikustatud patsiendid	108	107	110
EASI-75 ravivastusega %	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(kõik p-väärtused < 0,0001, statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandades paljususele.)

52-nädalase uuringu CHRONOS patsientide alarühmas, mis sarnanes uuringu CAFE populatsioonile saavutas 16. nädalaks EASI-75 tulemusnäitaja 69,6 % dupilumabiga 300 mg igal teisel nädalal ravitud patsientidest ning 18,0 % platseebot saanud patsientidest ning 52. nädalaks vastavalt 52,4 % ja 18,6 %. Selles alarühmas oli sügeluse NRS protsentuaalne muutus lähteväärtusega võrreldes 16. nädalal dupilumabiga 300 mg igal teisel nädalal -51,4 % ja platseeborühmas -30,2 % ning 52. nädalal vastavalt -54,8 % vs -30,9 %.

Ravivastuse püsivus ja kestvus (uuring SOLO CONTINUE)

Ravivastuse püsivuse ja kestvuse hindamiseks juhuslikustati 16-nädalastes uuringutes SOLO 1 ja SOLO 2 dupilumabiga ravitud patsiendid, kes saavutasid IGA 0 või 1 või EASI-75, täiendavale 36-nädalasele ravile dupilumabiga või platseeboga, kumulatiivselt 52-nädalaseks uuringuraviks. Tulemusnäitajaid hinnati 51. või 52. nädalal.

Esmane liittulemusnäitaja oli EASI protsentuaalse muutuse erinevus 36. nädalal, võrreldes uuringute SOLO 1 ja SOLO 2 lähteväärtusega (0 nädal) ja ning EASI-75 patsientide protsent 36. nädalal võrreldes lähteväärtusega.

Patsiendid, kes jätkasid sama annustamisskeemiga, mis neil oli uuringutes SOLO 1 ja SOLO 2 (300 mg igal teisel nädalal või 300 mg 1 kord nädalas), näitasid optimaalset toimet kliinilise ravivastuse säilitamisel, samas kui muude annustamisskeemide korral vähenes efektiivsus annusest sõltuvalt.

Uuringu SOLO CONTINUE esmased ja teisesed tulemusnäitajad 52. nädalal on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 11.

Tabel 11: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus SOLO CONTINUE

	Platseebo	Dupilumab 300 mg		
		iga 8 nädala järel N=84	iga 4 nädala järel N=86	igal teisel nädalal/1 kord nädalas N=169
Esmane liittulemusnäitaja	N=83			
EASI skoori protsentuaalse muutuse erinevus 36. nädalal põhiuuringu eelse tasemega võrreldes, LS keskmine (SE)	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
EASI-75 patsientide protsent 36. nädalal, võrreldes EASI-75 patsientide algtasemega, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Peamised teisesed tulemusnäitajad				

	Platseebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	iga 8 nädala järel N=84	iga 4 nädala järel N=86	igal teisel nädalal/1 kord nädalas N=169
Patsientide protsent, kelle IGA ravivastus 36. nädalal ei erinenud lähteväärtusest rohkem kui 1 punkti võrra patsientide alarühmas, kellel IGA lähteväärtus oli 0 või 1, n (%)	18/63 (28,6)	32/64 [†] (50,0)	41/66 ^{**} (62,1)	89/126 ^{***} (70,6)
IGA (0,1) patsientide protsent 36. nädalal patsientide alarühmas, kellel IGA lähteväärtus oli 0 või 1, n (%)	9/63 (14,3)	21/64 [†] (32,8)	29/66 ^{**} (43,9)	68/126 ^{***} (54,0)
Patsientide protsent, kelle maksimaalse sügeluse NRS suurenes 35. nädalal lähteväärtusega võrreldes ≥ 3 punkti patsientide alarühmas, kellel maksimaalse sügeluse NRS lähteväärtus oli ≤ 7 , n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83 [†] (49,4)	57/168 ^{***} (33,9)

[†]p-väärtus < 0,05, *p-väärtus < 0,01, **p-väärtus < 0,001, ***p-väärtus $\leq 0,0001$ (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandades paljususele.)

Uuringus SOLO CONTINUE täheldati suundumust ravimivastaste antikehade leiu sagenemisele annustamisintervalli pikenemisel. Ravimivastased antikehad leiti annustamisel 1 kord nädalas 1,2 %; igal teisel nädalal 4,3 %; iga 4 nädala järel 6,0 %; iga 8 nädala järel 11,7 %. Ravimivastased antikehad, mis püsisid kauem kui 12 nädalat leiti annustamisel 1 kord nädalas 0,0 %; igal teisel nädalal 1,4 %; iga 4 nädala järel 0,0 %; iga 8 nädala järel 2,6 %.

Elukvaliteet/patsientide raporteeritud ravitulemused atoopilise dermatiidi ravis

Mõlemas monoteeraapia uuringus (SOLO 1 ja SOLO 2) paranesid patsientide raporteeritud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele, ärevusele ja depressiooni sümptomitele HADS skaalal ning tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna patsiendile suunatud ekseemi küsimustiku (POEM) ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) koguskooridena 16. nädalal mõlemas dupilumabi rühmas (300 mg igal teisel nädalal ja 300 mg üks kord nädalas) platseebost oluliselt rohkem (vt tabel 12).

Samamoodi paranesid samaaegse paikse kortikosteroidraviga uuringus (CHRONOS) patsientide raporteeritud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele ja tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna POEM ja DLQI koguskooridena, 52. nädalaks dupilumabi rühmades 300 mg igal teisel nädalal koos paikse kortikosteroidraviga ja 300 mg 1 kord nädalas koos paikse kortikosteroidraviga, võrreldes platseebo ja paikse kortikosteroidraviga (vt tabel 12).

Tabel 12: täiendavate teiseste tulemusnäitajate tulemused dupilumabi monoteeraapia korral 16. nädalal ja koos samaaegse paikse kortikosteroidraviga 16. ja 52. nädalal

	SOLO 1 16. nädal (FAS)		SOLO 2 16. nädal (FAS)		CHRONOS 16. nädal (FAS)		CHRONOS 52. nädal (FAS 52. nädal)	
	Platseebo	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	Platseebo	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal + paikne kortikosteroid
<i>Randomiseeritud patsiendid</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS keskmine muutus võrreldes	-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)

lähteväärtuse ga (SE)								
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtuse ga (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 keskmine muutus võrreldes lähteväärtuse ga (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 ^e (0,71)
DLQI (paranemine ≥ 4 punkti), ravivastusega % ^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 (paranemine ≥ 4 punkti), ravivastusega % ^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)
Patsientide %, kes saavutasid HADS- ärevuse ja HADS- depressiooni skoori < 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 = vähimruudud; SE = standardviga

^a p-väärtus < 0,0001, ^b p-väärtus < 0,001, ^c p-väärtus < 0,05 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandades paljususele.)

^d patsientide arv, kellel on nimetajaks algaseme sügeluse DLQI, POEM ja HADS.

^e nominaalne p-väärtus < 0,05, ^f nominaalne p-väärtus < 0,0001, ^g nominaalne p-väärtus < 0,001

Uuringutes SOLO1, SOLO2 ja CHRONOS täheldati sarnaseid tulemusi patsientidel, kes said 300 mg dupilumabi üks kord nädalas.

Atoopilise dermatiidiga noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi monoterapia efektiivsust ja ohutust noorukitel on hinnatud mitmekeskeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimeeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1526) 251 noorukil vanuses 12...17 aastat, kellel oli diagnoositud mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit, määratletuna uurija üldhinnangu skoorina (*Investigator Global Assessment Score*, IGA) ≥ 3 kahjustuste skaalal 0 kuni 4, ekseemi leviku ja raskuse indeksina (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 skaalal 0 kuni 72 ja kehapiindala minimaalse haaratusena ≥ 10 %. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile.

Patsientidele manustati dupilumabi subkutaanseid (s.c.) süsteid järgnevalt:

- 1) dupilumabi algannus 400 mg (2 süstet 200 mg) 1. päeval, millele järgnes 200 mg üks kord igal teisel nädalal kehakaalu lähteväärtuse korral < 60 kg või algannus 600 mg (2 süstet 300 mg) 1. päeval, millele järgnes 300 mg üks kord igal teisel nädalal kehakaalu lähteväärtuse korral ≥ 60 kg;
- 2) dupilumabi algannus 600 mg (2 süstet 300 mg) 1. päeval, millele järgnes 300 mg igal neljandal nädalal sõltumatult kehakaalust, või
- 3) vastav platseebo.

Patsiendid võisid uurija otsusel saada päästvat ravi atoopilise dermatiidi talumatute sümptomite leevendamiseks. Päästvat ravi saanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

Selles uuringus oli keskmine vanus 14,5 aastat, kehakaalu mediaan oli 59,4 kg, 41,0 % olid naissoost, 62,5 % olid valged, 15,1 % aasialased ja 12,0 % mustanahalised. 46,2 % patsientidest oli uuringueelne IGA skoor 3 (mõõdukas atoopiline dermatiit), 53,8 % patsientidest oli uuringueelne IGA skoor 4 (raske atoopiline dermatiit); kehapindala keskmine haaratus oli 56,5 % ja 42,4 % olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosuppressantidega. EASI-skoori keskmine lähteväärtus oli 35,5; sügeluse NRS nädala keskmine lähteväärtus oli 7,6; POEM-skoori keskmine lähteväärtus oli 21,0; laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) keskmine lähteväärtus oli 13,6. Kokku 92,0 % patsientidest oli vähemalt üks kaasnev allergiline haigus: 65,6 % allergiline riniit, 53,6 % astma ja 60,8 % toiduallergia.

Liittulemusnäitaja oli patsientide osakaal IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk) koos skoori langusega vähemalt 2 punkti ja EASI-75 (EASI-skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal võrreldes lähteväärtusega.

Kliiniline ravivastus

16. nädala efektiivsuse tulemused noorukite atoopilise dermatiidi uuringus on tabelis 13.

Tabel 13: dupilumabi efektiivsuse tulemused noorukite atoopilise dermatiidi uuringus 16. nädalal (täielik andmekogum)

	AD-1526 (täielik andmekogum) ^a	
	Platseebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) ja 300 mg (≥ 60 kg) igal teisel nädalal
Juhuslikustatud patsiendid	85^a	82^a
IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50 ravivastusega % ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75 ravivastusega % ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90 ravivastusega % ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- E)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine), ravivastusega % ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (≥ 6-punkti paranemine), ravivastuse %	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (≥ 6-punkti paranemine), ravivastuse %	9,5 %	63,4 % ^e

^atäielik andmekogum (*Full analysis set*, FAS) sisaldab kõiki juhuslikustatud patsiente.

^bravivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos 0...4 IGA skaala punktide vähenemisega ≥ 2.

^cpatsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega arvestati ravivastuseta patsientideks (58,8 % ja 20,7 % vastavalt platseebo ja dupilumabi rühmades).

^dp-väärtus < 0,0001 (statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele)

^enominaalne p-väärtus < 0,0001

Päästvat ravi (paiksed kortikosteroidid, süsteemsed kortikosteroidid või süsteemsed mittesteroidsed immunosuppressandid) vajas suurem protsent patsientidest, kes juhuslikustati platseeborühma, võrreldes dupilumabi rühma patsientidega (vastavalt 58,8 % ja 20,7 %).

Oluliselt suurem osa dupilumabi rühma juhuslikustatud patsientidest saavutas kiire paranemise sügeluse numbrilise hindamise skaalal, võrreldes platseebot manustanutega (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti juba 4. nädalal; p < 0,001) ja sügeluse NRS ravivastusega patsientide osakaal jätkas kasvu kogu raviperioodil.

Patsientide raporteeritud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele ja tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna patsiendile suunatud ekseemi küsimustiku (POEM) ja laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (CDLQI) skooridena 16. nädalal paranesid dupilumabi rühmas platseebost oluliselt rohkem.

Avatud jätku-uuringus (AD-1434) hinnati dupilumabi pikaajalist efektiivsust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukitel, kes osalesid eelmistes dupilumabi kliinilistes uuringutes. Selle uuringu efektiivsusandmed näitavad, et 52. nädalal püsis 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu.

Lapsed vanuses 6...11 aastat)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust lastel koos paikse kortikosteroidraviga hinnati mitmekeskeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1652) 367 uuritava vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit, mis vastas uurija üldhinnangu skoorile (*Investigator Global Assessment Score*; IGA) 4 (skaalal 0...4), ekseemi leviku ja raskuse indeksi (*Eczema Area and Severity Index*; EASI) skoorile ≥ 21 (skaalal 0...72) ja kehapiindala minimaalsele haaratusele ≥ 15 %. Uuringusse kaasatud, kriteeriumitele vastanud patsientide eelnev ravivastus paiksele ravile oli ebapiisav. Kaasatud patsiendid kihitati alarühmadesse kehakaalu alusel (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Igal teisel nädalal manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma patsientidele kehakaalu lähteväärtusega < 30 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 200 mg, misjärel manustati 100 mg igal teisel nädalal 2. kuni 14. nädalani; patsientidele kehakaalu lähteväärtusega ≥ 30 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 400 mg, misjärel manustati 200 mg igal teisel nädalal 2. kuni 14. nädalani. Iga 4 nädala järel manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma patsientidele manustati kehakaalust sõltumata 1. päeval dupilumabi algannus 600 mg, misjärel manustati 300 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani.

Selles uuringus oli uuritavate keskmine vanus 8,5 aastat, kehakaalu mediaan oli 29,8 kg, 50,1 % patsientidest olid naissoost, 69,2 % olid valge nahavärviga, 16,9 % olid mustanahalised ja 7,6 % olid aasialased. Kehapiinna keskmise haaratuse lähteväärtus oli 57,6 % ning 16,9 % said eelnevalt süsteemset ravi mittesteroidsete immunosupressantidega. EASI skoori keskmine lähteväärtus oli 37,9; päevase raskeima sügeluse skoori nädalane keskmine väärtus oli 7,8 (skaalal 0...10), SCORAD skoori keskmine lähteväärtus oli 73,6; POEM skoori keskmine lähteväärtus oli 20,9 ning CDLQI keskmine lähteväärtus oli 15,1. 91,7 % kõigist uuritavatest oli vähemalt üks kaasuv allergiline seisund: 64,4 % oli toiduallergia, 62,7 % muulaadne allergia, 60,2 % oli allergiline riniit ja 46,7 % oli astma.

Esmane liitlülendusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“), paranedes vähemalt 2 punkti, ja EASI-75 (EASI skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes.

Kliiniline ravivastus

Tabelis 14 on uuringutulemused kehakaalu alusel kihitatud ravirühmades ametliku annustamisskeemi korral.

Tabel 14: dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1652 (täielik andmekogum^a)

	Dupilumab 300 mg igal neljandal nädalal^d + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal^e + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, ravivastusega % ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, ravivastusega % ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, ravivastusega % ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- E)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine), ravivastusega % ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6-punktiline paranemine), ravivastuse %	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6-punktiline paranemine), ravivastuse %	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^atäielik andmekogum (*Full analysis set*, FAS) hõlmab kõiki juhuslikustatud patsiente.

^bravivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 (“puhas” või “peaaegu puhas”).

^cpatsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega arvestati ravivastuseta patsientideks.

^d1. päeval manustati patsientidele 600 mg dupilumabi (vt lõik 5.2).

^e1. päeval manustati patsientidele (kehakaal ≥ 30 kg) 400 mg dupilumabi.

^fp-väärtus < 0,0001 (statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele)

^gnominaalne p-väärtus < 0,0001

^hnominaalne p-väärtus = 0,0002

Suurem osa dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma randomiseeritud patsientidest saavutas paranemise maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal, võrreldes platseebo ja paikse kortikosteroidiga (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti 4. nädalal).

Võrreldes platseeboga, paranesid dupilumabi rühmades 16. nädalal oluliselt patsientide poolt teatatud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele ja tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna POEM ja CDLQI skooridena.

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi pikaajalist efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni tõsise atoopilise dermatiidiga lastel, kes olid osalenud dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi eelnevates uuringutes, hinnati avatud jätku-uuringus (AD-1434). Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Osal patsientidest, keda raviti dupilumabiga 300 mg igal neljandal nädalal koos paikse kortikosteroidraviga, ilmnes täiendav kliiniline kasu üleminekul annustamisele dupilumab 200 mg igal teisel nädalal koos paikse kortikosteroidraviga. Ohutusprofiil kuni 52 nädalat jälgitud patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringutes AD-1526 ja AD-1652.

Lapsed (vanuses 6 kuud kuni 5 aastat)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust lastel koos paikse kortikosteroidraviga hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1539) 162 patsiendil vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (ITT populatsioon), mis vastas uurija IGA skoorile ≥ 3 (skaalal 0 kuni 4), EASI skoorile ≥ 16 (skaalal 0 kuni 72) ja kehapindala minimaalsele haaratusele ≥ 10 . Neist 162 patsiendist 125 patsiendil oli raske atoopiline dermatiit, mis vastas IGA skoorile 4. Uuringusse kaasatud sobivate patsientide eelnev ravivastus paiksele ravile oli ebapiisav. Kaasatud patsiendid kihitati alarühmadesse kehakaalu lähteväärtuse alusel (≥ 5 kuni < 15 kg ja ≥ 15 kuni < 30 kg).

Igal neljandal nädalal manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma patsientidele kehakaalu lähteväärtusega ≥ 5 kuni < 15 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 200 mg, misjärel manustati 200 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani; patsientidele kehakaalu lähteväärtusega ≥ 15 kuni < 30 kg manustati 1. päeval algannus 300 mg, misjärel manustati 300 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani. Patsiendid võisid saada päästvat ravi uuriva arsti otsuse alusel. Päästvat ravi saanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

Uuringus AD-1539 oli keskmine vanus 3,8 aastat, kehakaalu mediaan oli 16,5 kg, 38,9 % patsientidest olid naissoost, 68,5 % olid valge nahavärviga, 18,5 % olid mustanahalised ja 6,2 % olid aasialased. Kehapinna keskmise haaratuse lähteväärtus oli 58,4 % ning 15,5 % said eelnevalt süsteemset ravi mittesteroidsete immunosuppressantidega. EASI skoori keskmine lähteväärtus oli 34,1; päevase raskeima sügeluse skoori nädalane keskmine väärtus oli 7,6 skaalal 0...10. 81,4 %-l kõigist uuritavatest oli vähemalt üks kaasuv allergiline seisund; 68,3 %-l oli toiduallergia, 52,8 %-l muulaadne allergia, 44,1 %-l oli allergiline riniit ja 25,5 %-l oli astma.

Need haiguse lähteomadused olid võrreldavad mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ja raske atoopilise dermatiidi populatsioonides.

Esmane liittulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“, paranedes vähemalt 2 punkti) ja EASI-75 (EASI skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 16. nädalal 0 (puhas) või 1 (peaaegu puhas).

Kliiniline ravivastus

Tabelis 15 on efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1539.

Tabel 15: dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1539 (täielik andmekogum)^a

	Dupilumab 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) igal neljandal nädalal ^d + paikne kortikosteroid (ITT populatsioon) (N = 83) ^a	Platseebo + paikne kortikosteroid (ITT populatsioon) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) igal neljandal nädalal ^d + paikne kortikosteroid (raske atoopilise dermatiidi populatsioon) (N = 63)	Platseebo + paikne kortikosteroid (raske atoopilise dermatiidi populatsioon) (N = 62)
IGA 0 või 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, ravivastusega % ^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 keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)

Maksimaalse kratsimise/sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Maksimaalse kratsimise/sügeluse NRS ($\geq$ 4-punktiline paranemine) ^c *	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
Patsiendi unequaliteedi NRS, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Patsiendi nahavalu NRS, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS keskmine muutusvõrreldes lähteväärtusega (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aTäielik andmekogum (FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente.

^bRavivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 ("puhas" või "peaaegu puhas").

^cPatsiendid, kes said päästvat ravi (vastavalt 62 % ja 19 % platseebo ja dupilumabi harudes) või olid puudulike andmetega, arvestati ravivastusest patsientideks.

^d1. päeval manustati patsientidele 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) dupilumabi.

^ep-väärtused < 0,0001, ^fnominaalne p-väärtus < 0,05, ^gnominaalne p-väärtus < 0,0001, ^hnominaalne p-väärtus < 0,005, ⁱnominaalne p-väärtus < 0,001

*Hooldaja poolt teatatud tulemus

Oluliselt suurem osa dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma randomiseeritud patsientidest saavutas kiire paranemise maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal võrreldes platseebo ja paikse kortikosteroidiga (määratletud kui paranemine $\geq$ 4 punkti juba 3. nädalal, nominaalne $p < 0,005$) ja nende patsientide protsent, kellel esines paranemine maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal, suurenes jätkuvalt kogu raviperioodi kestel.

Selles uuringus parandas dupilumab oluliselt tervisega seotud elukvaliteeti, mida mõõdeti küsimustikega CDLQI (85 patsienti vanuses 4 kuni 5 aastat) ja IDQOL (77 patsienti vanuses 6 kuud kuni 3 aastat). ITT populatsioonis täheldati suuremaid LS keskmisi muutusi vastavalt CDLQI ja IDQOL skoorides 16. nädalal võrreldes lähteväärtusega dupilumabi + paikse kortikosteroidi rühmas (-10,0 ja -10,9) võrreldes platseebo + paikse kortikosteroidi rühmaga (-2,5 ja -2,0) ($p < 0,0001$). Sarnast paranemist nii CDLQI kui ka IDQOL skoorides täheldati raske atoopilise dermatiidi populatsioonis.

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi pikaajalist efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga lastel, kes olid osalenud dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi eelnevates uuringutes, hinnati avatud jätku-uuringus (AD-1434). Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Dupilumabi ohutusprofiil kuni 52 nädalat jälgitud patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringus AD-1539.

Atoopiline käte ja jalgade dermatiit (täiskasvanud ja noorukid)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust hinnati 16-nädalases mitmekeskeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega, platseebokontrolliga uuringus (AD-1924), milles osales 133 täiskasvanut ja 12...17-aastast last, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit, mis on määratletud IGA (käte ja jalgade) skooriga ≥ 3 (skaala 0 kuni 4) ning käte ja jalgade maksimumsügeluse numbrilise hinnanguskaala (*Peak Pruritus Numeric Rating Scale*, NRS) skooriga maksimaalse sügeluse intensiivsuse korral ≥ 4 (skaala 0 kuni 10). Valitud patsientidel oli varasem ebapiisav ravivastus või talumatus käte ja jalgade dermatiidi ravi suhtes paiksete AD-ravimitega.

Uuringus AD-1924 olid 38% patsientidest mehed, 80% valged, 72% patsientidest oli IGA (käte ja jalgade) algväärtuse skoor 3 (mõõdukas atoopiline käte ja jalgade dermatiit) ja 28% patsientidest oli

IGA (käte ja jalgade) algväärtuse skoor 4 (raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit). Iganädalase keskmise käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS-i lähteskoor oli 7,1.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle käte ja jalgade IGA skoor oli 16. nädalal 0 (puhas) või 1 (peaaegu puhas). Peamine teisene tulemusnäitaja oli sügeluse vähenemine, mõõdetuna käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS abil (≥ 4 -punktiline paranemine). Muud patsientide teatatud tulemused hõlmasid käte ja jalgade nahavalu NRS-i (0...10), unekvaliteedi NRS-i (0...10), elukvaliteedi hindamist käte ekseemi küsimustikus (0...117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) ning tööviljakuse ja kahjustuse (*work productivity and impairment*, WPAI) (0...100%) hindamist.

Patsientide osakaal, kelle IGA (käed ja jalad) 16. nädalal oli 0 kuni 1, oli dupilumabi korral 40,3% ja platseebo korral 16,7% (ravi erinevus 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42). Patsientide osakaal, kelle iganädalase keskmise käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS ≥ 4 paranes (vähenes) 16. nädalal, oli dupilumabi korral 52,2% ja platseebo korral 13,6% (ravi erinevus 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15).

Dupilumabi rühmas täheldati võrreldes platseeborühmaga suuremat paranemist käte ja jalgade nahavalu NRS-i, une kvaliteedi NRS-i, QoLHEQ skoori ja WPAI üldise töökahjustuse ja rutiinse aktiivsuse halvenemise osas algväärtusest 16. nädalani, vastavalt (LS keskmine muutus dupilumab vs. platseebo: -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% [nominaalne $p < 0,001$] ja 36,39% vs. -21,26% [nominaalne $p < 0,001$]).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus astma ravis

Astma uuringuprogramm hõlmas kolme juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselist uuringut (DRI12544, QUEST ja VENTURE) ravi kestusega 24 kuni 52 nädalat, millesse kaasati kokku 2888 patsienti (vanuses vähemalt 12 aastat). Patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt FeNO või IgE). Astma ravijuhendi kohaselt on põletik 2. tüüpi, kui eosinofiilide arv veres on ≥ 150 rakku/ μ l ja/või FeNO ≥ 20 ppb. Uuringutes DRI12544 ja QUEST kaasati eelnevalt määratletud alarühma analüüsi uuritavad, kelle eosinofiilide arv veres oli ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l, FeNO ≥ 25 ppb ja ≥ 50 ppb.

DRI12544 oli 24-nädalane annusevahemiku uuring 776 patsiendiga (vanuses vähemalt 18 aastat). Dupilumabi võrreldi platseeboga mõõduka kuni raske astmaga täiskasvanutel, kes said ravi inhaleeritava kortikosteroidiga keskmises kuni suures annuses ja pikatoimelise beeta-agonistiga. Esmane tulemusnäitaja oli FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) muutus lähteväärtusega võrreldes 12. nädalal. Tehti kindlaks ka raske astma ägenemise juhtude aastamäär platseebokontrolliga ravi 24 nädala jooksul. Tulemusi hinnati üldpopulatsioonis (miinimumnõudeid eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele ei olnud) ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide arvul veres.

QUEST oli 52-nädalane kinnitav uuring, millesse kaasati 1902 patsienti (vanuses vähemalt 12 aastat). Dupilumabi võrreldi platseeboga 107 noorukil ja 1795 täiskasvanul, kelle astma püsis vaatamata ravile inhaleeritava kortikosteroidiga keskmises kuni suures annuses koos teise ravimiga. Selles uuringus osalesid kolmandat ravimit vajavad patsiendid. Esmane tulemusnäitaja oli raske astma ägenemise juhtude aastamäär platseebokontrolliga ravi 52 nädala jooksul ja FEV₁ muutus lähteväärtusega võrreldes, mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist 12. nädalal üldpopulatsioonis (miinimumnõudeid eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele ei olnud) ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide arvul veres ja FeNO'l.

VENTURE oli 24-nädalane suukaudse kortikosteroidi vähendamise uuring 210 astmapatsiendil 2. tüüpi põletiku biomarkerite lähteväärtust piiritlemata, kes vajasid iga päev suukaudset kortikosteroidi lisaks inhaleeritava kortikosteroidi regulaarsele manustamisele suures annuses koos täiendava ravimiga. Skriiningperioodil optimeeriti suukaudse kortikosteroidi annust. Patsiendid jätkasid uuringu ajal seniste astmaravimite kasutamist; nende suukaudse kortikosteroidi annust vähendati siiski iga 4 nädala järel kortikosteroidi annuse vähendamise faasis (4...20. nädalal) seni,

kuni püsis kontroll astma üle. Esmane tulemusnäitaja oli suukaudse kortikosteroidi annuse vähenemise protsent üldpopulatsioonis, lähtudes suukaudse kortikosteroidi annusest 20...24. nädalal, mis säilitas kontrolli astma üle võrdluses eelevalt optimeeritud (lähteväärtuse) suukaudse kortikosteroidi annusega.

Nende 3 uuringu demograafilised andmed ja põhinäitajad on allpool tabelis 16.

Tabel 16: astma uuringute demograafilised andmed ja põhinäitajad.

Näitaja	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Keskmine vanus (aastad; SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Naised (%)	63,1	62,9	60,5
Valge rass (%)	78,2	82,9	93,8
Astma kestus (aastad), keskmine ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ei ole kunagi suitsetanud (%)	77,4	80,7	80,5
Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Inhaleeritav kortikosteroid suures annuses (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Annuse eelne FEV ₁ (l) lähteväärtus ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Prognoositav keskmine FEV ₁ algtasemel (%; ± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Pöördumus (%; ± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Keskmine ACQ-5 skoor (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Keskmine AQLQ skoor (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamneesis atoopilisus (üld %) (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)
Keskmine FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
FeNO ppb (% patsientidest) ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Üld IgE keskmine RÜ/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Eosinofiilide arvu keskmine lähteväärtus (rakku/µl; ± SD)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Eosinofiilide arv veres (% patsientidest) ≥ 150 rakku/µl ≥ 300 rakku/µl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil (*Forced expiratory volume in 1 second*); ACQ-5 = astma kontrolli küsimustik-5 (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = astma elukvaliteedi küsimustik (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atoopiline dermatiit; NP = nina polüpoos; AR = allergiline riniit; FeNO = väljahingatava õhu fraksioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus (*fraction of exhaled nitric oxide*).

^adupilumabi astmauuringute populatsioon hõlmas patsiente, kes manustasid inhaleeritavat kortikosteroidi keskmises või suures annuses. Inhaleeritava kortikosteroidi keskmine annus oli määratletud võrdseks flutikasooniga annuses 500 µg ööpäevas või selle ekvivalendiga.

Ägenemised

Uuringute DRI12544 ja QUEST patsientide üldpopulatsioonis, kes manustasid dupilumabi annuses 200 mg või 300 mg igal teisel nädalal vähenes raskete astmahoogude sagedus platseeboga võrreldes oluliselt. Ägenemised vähenesid enam uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide arv veres või FeNO, lähteväärtus oli kõrgem (tabelid 17 ja 18).

Tabel 17: raskete ägenemiste määr uuringutes DRI12544 ja QUEST (eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l).

Veres ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l								
Ravi	Eosinofiilide arvu lähteväärtus veres							
	≥ 150 rakku/ μ l				≥ 300 rakku/ μ l			
	Ägenemisi aastas			Vähenedine (%)	Ägenemisi aastas			Vähenedine (%)
	N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)		N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)	
Kõik rasked ägenemised								
Uuring DRI12544								
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 igal teisel nädalal	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 %
Platseebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Uuring QUEST								
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 %
Platseebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	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 %
Platseebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-väärtus = 0,0003, ^bp-väärtus = 0,0001, ^cp-väärtus = 0,0116, ^dp-väärtus = 0,0024, ^ep-väärtus < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^fnominaalne p-väärtus < 0,0001

Tabel 18: raskete ägenemiste määr uuringus QUEST määratletud alagrupidena FeNO järgi.

Ravi	Ägenemisi aastas			Vähene mine (%)
	N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Platseebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Platseebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Platseebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %

Platseebo	75	1,27 (0,90; 1,80)	
-----------	----	-------------------	--

^anominaalne p-väärtus < 0,0001

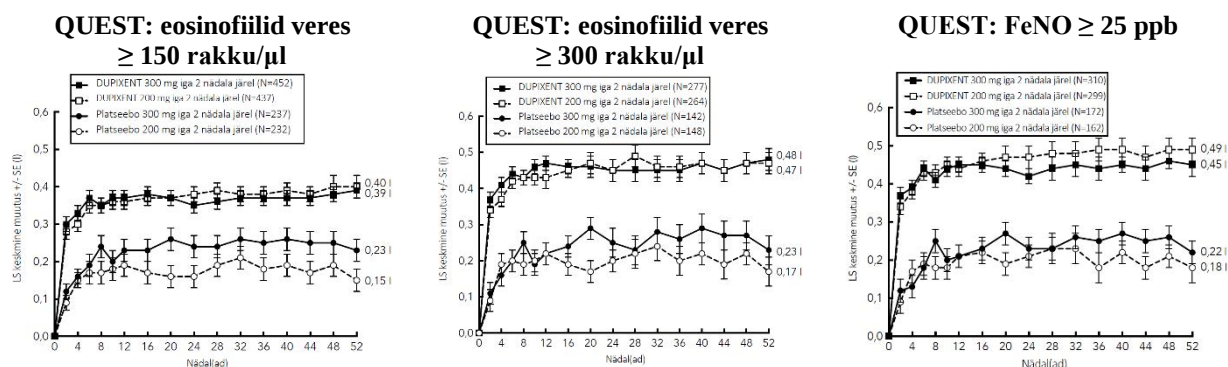
Uuringute DRI12544 ja QUEST koondanalüüsis vähenes hospitaliseerimiste ja/või erakorralise meditsiini vastuvõtu visiitide arv astma ägenemise tõttu dupilumabi manustamisel annuses 200 mg või 300 mg vastavalt 25,5 % ja 46,9 %.

Kopsutalitlus

Uuringutes DRI12544 ja QUEST täheldati kliiniliselt 12. nädalal olulist bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ suurenemist. FEV₁ paranes enam uuritavatel, kellel oli suurem 2. tüüpi põletiku biomarkerid, nt eosinofiilide arv veres ja FeNO, lähteväärtus (tabelid 19 ja 20).

FEV₁ märkimisväärsel paranemist täheldati juba teisel nädalal pärast dupilumabi esimest annust nii 200 mg kui ka 300 mg manustamisel ja see püsis 24. nädalani (DRI12544) ning 52. nädalani uuringus QUEST (vt joonis 3).

Joonis 3: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ (l) muutus ajas (eosinofiilide lähteväärtus ≥ 150 rakku/μl ja ≥ 300 rakku/μl ning FeNO ≥ 25 ppb) võrreldes lähteväärtusega uuringus QUEST.



Tabel 19: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ muutus 12. nädalal uuringutes DRI12544 ja QUEST (eosinofiilide lähteväärtus ≥ 150 rakku/μl ja ≥ 300 rakku/μl) võrreldes lähteväärtusega.

Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres					
	≥ 150 rakku/μl			≥ 300 rakku/μl		
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
Uuring DRI12544						
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 igal teisel nädalal	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Platseebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Uuring QUEST						
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Platseebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	

Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres					
	≥ 150 rakku/μl			≥ 300 rakku/μl		
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega I (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega I (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Platseebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-väärtus < 0,0001, ^bp-väärtus = 0,0004, ^cp-väärtus = 0,0008, ^dp-väärtus = 0,0063, ^ep-väärtus < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^fnominaalne p-väärtus < 0,0001

Tabel 20: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ muutus 12. nädalal ja 52. nädalal uuringu QUEST FeNO alarühmades võrreldes lähteväärtusega.

Ravi		12. nädalal		52. nädalal	
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega I (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega I (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Platseebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Platseebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Platseebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Platseebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^anominaalne p-väärtus < 0,0001

Elukvaliteet/patsientide raporteeritud ravitulemused astma ravis

Eelnevalt määratletud teisest tulemusnäitajast ACQ-5 (astma kontrolli küsimustik-5; *Asthma Control Questionnaire-5*) ja astma elukvaliteedi küsimustik AQLQ(S) (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) analüüsiti 24. nädalal (DRI12544 ja VENTURE) ning 52. nädalal (QUEST, tabel 21). Ravivastuse määr defineeriti kui punktsumma paranemine 0,5 võrra või enam (ACQ-5 skaalal vahemikus 0...6 ja AQLQ(S) vahemikus 1...7). ACQ-5 ja AQLQ(S) paranemist täheldati juba 2. nädalal ja see püsis 24. nädalani uuringus DRI12544 ning 52. nädalani uuringus QUEST. Sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringus VENTURE.

Tabel 21: ACQ-5 ja AQLQ(S) ravivastuse määrad 52. nädalal uuringus QUEST

PRO	Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/ μ l		Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 300 rakku/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Ravivastuse määr (%)	N	Ravivastuse määr (%)	N	Ravivastuse määr (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Platseebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Platseebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Platseebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Platseebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Suukaudse kortikosteroidi vähendamise uuring (VENTURE)

VENTURE hindas dupilumabi mõju suukaudsete kortikosteroidide säilitusannuse vähendamisele. Põhinäitajad on tabelis 16. Kõik patsiendid kasutasid suukaudseid kortikosteroidide vähemalt 6 kuud enne uuringu algust. Suukaudse kortikosteroidi keskmine lähteväärtus oli 11,75 mg platseeborühmas ja 10,75 mg dupilumabi rühmas.

Selles 24-nädalases uuringus vähenes astma ägenemine (määratletud kui suukaudse kortikosteroidi annuse ajutine suurendamine vähemalt 3 päevaks) dupilumabiga ravitud uuritavatel 59 %, võrreldes platseebot saanud uuritavatega (aastamäär 0,65 dupilumabi rühmas ja 1,60 platseeborühmas; määrade suhe 0,41; 95 % CI 0,26; 0,63). Bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ paranemine 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega oli dupilumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (LS keskmine erinevus dupilumab versus platseebo 0,22 l; 95 % CI: 0,09 kuni 0,34 l). Mõju kopsutalitlusele, suukaudse steroidi ja ägenemiste vähenemisele olid sarnased 2. tüüpi põletikuliste biomarkerite (nt eosinofiilide arv veres, FeNO) lähteväärtusest sõltumata. Uuringus VENTURE hinnati ka ACQ-5 ja AQLQ(S) ning nähti uuringuga QUEST sarnast tulemuste paranemist.

Uuringu VENTURE esmased ja teisesed tulemusnäitajad on tabelis 22.

Tabel 22: dupilumabi toime suukaudsete kortikosteroidide annuse vähendamisele, VENTURE (eosinofiilide arvu lähteväärtused veres ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l ning FeNO >25 ppb)

	Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/ μ l		Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 300 rakku/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=57	Platseebo N=57
Esmane tulemusnäitaja (24. nädal)						
Suukaudsete kortikosteroidide vähenemine võrreldes lähteväärtusega						
Keskmine üldine vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Erinevus (%) 95 % CI (Dupilumab vs platseebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	

	Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/μl		Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 300 rakku/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=57	Platseebo N=57
Kortikosteroidi ööpäevase suukaudse annuse mediaanne vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)	100	50	100	50	100	50
Protsentuaalne vähenemine võrreldes lähteväärtusega						
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
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Muutuseta või suukaudse kortikosteroidi annuse mistahes suurenemine või uuringus osalemise katkestamine	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Teisene tulemusnäitaja (24. nädal)^a						
Patsientide hulk, kes saavutasid suukaudse kortikosteroidi annuse vähenemise kuni <5 mg/ööpäevas	77	44	84	40	79	34
Šansside suhe (95 % CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^amodelleritud hinnangud logistilise regressiooni abil,

^bnominaalne p-väärtus < 0,0001

^cnominaalne p-väärtus = 0,0001

^dnominaalne p-väärtus = 0,0002

Pikaajaline jätku-uuring (TRAVERSE)

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati avatud jätku-uuringus (TRAVERSE) mõõduka kuni raske astmaga 2193 täiskasvanul ja 89 noorukil, k.a 185 täiskasvanut suukaudsest kortikosteroidravist sõltuva astmaga, kes osalesid eelnevates dupilumabi kliinilistes uuringutes (DRI12544; QUEST ja VENTURE; vt lõik 4.8). Teisese tulemusnäitajana hinnatud efektiivsus oli sarnane kesketes uuringutes täheldatuga ja püsis 96 nädalat. Suukaudsest kortikosteroidravist sõltuva astmaga täiskasvanutel vähenesid ägenemised ja paranes kopsutalitlus püsivalt 96 nädala jooksul, vaatamata suukaudse kortikosteroidravi vähenemisele või lõpetamisele.

Laste uuring (6...11-aastased; VOYAGE)

Dupilumabi ohutust ja efektiivsust lastel hinnati ühes 52-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (VOYAGE) 408 patsiendil vanuses 6...11 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske astma ja kes said ravi mõõdukas või suures annuses inhaleeritava kortikosteroidiga ja ühe säilitusravi ravimiga või ainult suures annuses inhaleeritava kortikosteroidiga. Patsiendid randomiseeriti saama dupilumabi (N=273) või sobitatud platseebot (N=135) igal teisel nädalal kehakaalu alusel, vastavalt ≤ 30 kg või > 30 kg. Efektiivsust hinnati 2. tüüpi põletikuga populatsioonides, mida määratleti kui eosinofiilide sisaldust veres ≥ 150 rakku/μl või FeNO ≥ 20 ppb.

Esmane tulemusnäitaja oli raskete ägenemiste aastamäär 52-nädalase platseebokontrolliga ajavahemiku kestel ja põhiline teisene tulemusnäitaja oli bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ protsentuaalne prognoositav muutus algtasemest 12. nädalal. Täiendavad teisesed tulemusnäitajad olid keskmine muutus algtasemest ja ravivastuste määrad ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA skoorides.

Demograafilised andmed ja algtaseme näitajad uuringus VOYAGE on esitatud allpool tabelis 23.

Tabel 23. Demograafilised andmed ja algtaseme näitajad uuringus VOYAGE

Näitaja	EOS ≥ 150 rakku/μl või FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 rakku/μl (N = 259)
Keskmine vanus (aastat; SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Naised (%)	34,3	32,8
Valge rass (%)	88,6	87,3
Keskmine kehakaal (kg)	36,09	35,94
Keskmine ägenemiste arv eelmisel aastal (± SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Inhaleeritava kortikosteroidi annus (%) Mõõdukas Suur	55,7 43,4	54,4 44,4
Annuse eelne FEV ₁ (L) algtasemel (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Keskmine protsentuaalne prognoositav FEV ₁ (%) (±SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Keskmine % pöördumus (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Keskmine ACQ-7-IA skoor (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Keskmine PAQLQ(S)-IA skoor (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Anamneesis atoopilisus (üld %) (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Üld-IgE keskmine RÜ/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Keskmine FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
FeNO ≥ 20 ppb (% patsientidest)	58	64,1
Algtaseme keskmine eosinofiilide hulk (± SD) rakku/μl	570 (380)	710 (360)
Eosinofiilide arv veres (% patsientidest) ≥ 150 rakku/μl ≥ 300 rakku/μl	94,6 74	0 100

FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil (*Forced expiratory volume in 1 second*); ACQ-7-IA = intervjuerijalt saadud astma kontrolli küsimustik-7 (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = intervjuerijalt saadud laste astma elukvaliteedi küsimustik standardiseeritud tegevuste kohta (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*); AD = atoopiline dermatiit; AR = allergiline riniit; EOS = eosinofiilid veres; FeNO = fraksioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus väljahingatavas õhus (*fraction of exhaled nitric oxide*)

Dupilumab vähendas märkimisväärselt raskete astma ägenemiste aastamäära 52-nädalase raviperioodi kestel võrreldes platseeboga 2. tüüpi põletikuga populatsioonis ning populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvu ≥ 300 rakku/μl või algtaseme FeNO väärtuse ≥ 20 ppb alusel. Kliiniliselt märkimisväärsed paranemisi protsentuaalse prognoositava bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtustes täheldati 12. nädalal. Samuti täheldati paranemisi ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA skoorides 24. nädalal, mis püsisid 52. nädalal. 24. nädalal täheldati platseeboga võrreldes suuremaid ravivastuse määrasid ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA puhul. Uuringu VOYAGE efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 24.

2. tüüpi põletikuga populatsioonis oli vähimruutude keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuses 12. nädalal 0,22 l dupilumabi rühmas ja 0,12 l platseeborühmas, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Ravitoime püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 52. nädalal 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

Populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvu ≥ 300 rakku/ μ l alusel, oli vähimruutude keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuses 12. nädalal 0,22 l dupilumabi rühmas ja 0,12 l platseeborühmas, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Ravitoime püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 52. nädalal 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

Mõlemas esmase efektiivsuse populatsioonis esines FEF_{25-75%} ja FEV₁/FVC kiire paranemine (erinevus avaldus juba 2. nädalal), mis püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vt tabel 24.

Tabel 24: raskete ägenemiste määr, FEV₁ keskmine muutus algtasemest, ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA ravivastuse määrad uuringus VOYAGE

Ravi	EOS ≥ 150 rakku/µl või FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300rakku/µl			FeNO ≥ 20 ppb		
Ägenemiste aastamäär 52 nädala jooksul									
	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg) / 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg)	23 6	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	17 5	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	14 1	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Platseebo	11 4	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Protsentuaalse prognoositava FEV ₁ keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg) / 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg)	22 9	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	16 8	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	14 1	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Platseebo	11 0	5,32		80	4,83		62	4,62	

Protsentuaalse prognoositava FEF 25...75% keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV ₁ /FVC % keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruut ude keskmine Δ algtasemest	Vähimruut ude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg)	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)
Platseebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA 24. nädalal ^a									
	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	

PAQLQ(S)-IA 24. nädalal ^a									
	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aravivastuse määra defineeriti kui skoori paranemist 0,5 või enama punkti võrra (skaalavahemik 0...6 ACQ-7-IA puhul ja 1...7 PAQLQ(S) puhul)

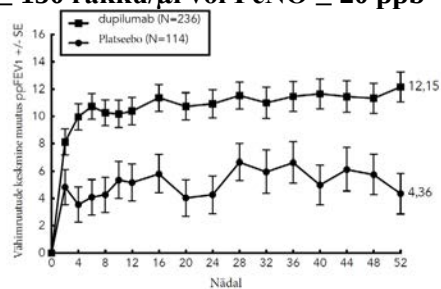
^bp-väärtus < 0,0001; ^cp-väärtus < 0,001, ^dp-väärtus < 0,01 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^enominaalne p-väärtus < 0,0001, ^fnominaalne p-väärtus < 0,01, ^gnominaalne p-väärtus < 0,05

Uuringus VOYAGE täheldati protsentuaalse prognoositava FEV₁ märkimisväärses paranemist juba 2. nädalal ja see püsis 52. nädalani.

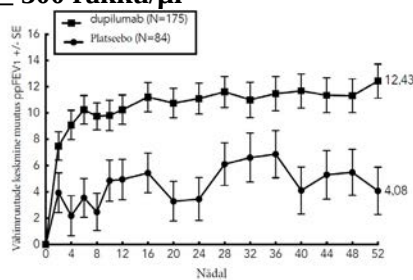
Joonisel 4 on kujutatud protsentuaalse prognoositava FEV₁ paranemisi ajateljel uuringus VOYAGE.

Joonis 4: keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse protsentuaalse prognoositava FEV₁ (L) väärtuses ajateljel uuringus VOYAGE (algtaseme eosinofiilide arv ≥ 150 rakku/μl või FeNO ≥ 20 ppb, algtaseme eosinofiilide arv ≥ 300 rakku/μl ja algtaseme FeNO ≥ 20 ppb)

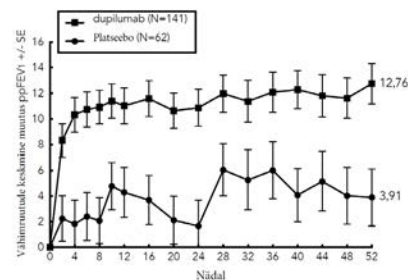
Algtaseme eosinofiilide arv ≥ 150 rakku/μl või FeNO ≥ 20 ppb



Algtaseme eosinofiilide arv ≥ 300 rakku/μl



Algtaseme FeNO ≥ 20 ppb



Uuringus VOYAGE, 2. tüüpi põletikuga populatsioonis vähenes astmaravi süsteemsete kortikosteroidide kuuride keskmine koguarv aastas 59,3% võrra võrreldes platseeboga (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] versus 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). Populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvu ≥ 300 rakku/μl alusel, vähenes astmaravi süsteemsete kortikosteroidide kuuride keskmine koguarv aastas 66,0% võrreldes platseeboga (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] versus 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab parandas üldist tervises seisundit mõõdetuna *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale* (EQ-VAS) abil 52. nädalal nii 2. tüüpi põletiku populatsioonis kui ka algtasemel eosinofiilide arvuga ≥ 300 rakku/μl populatsioonis; vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli vastavalt 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) ja 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab vähendas lapse astma mõju patsiendi hooldaja elukvaliteedile mõõdetuna *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) abil 52. nädalal nii 2. tüüpi põletiku populatsioonis kui ka algtasemel eosinofiilide arvuga ≥ 300 rakku/ μ l populatsioonis; vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli vastavalt 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72) ja 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Pikaajaline jätku-uuring (EXCURSION)

Dupilumabi efektiivsust hinnati teisese tulemusnäitajana 365-l astmaga lapsel (vanuses 6 kuni 11 aastat) pikaajalises jätku-uuringus (EXCURSION). Täheldati hospitaliseerimist ja/või erakorralise meditsiini osakonna külastusi vajavate ägenemiste püsivat vähenemist ning süsteemsete suukaudsete kortikosteroidide kasutamise vähenemist. Püsivat kopsufunktsiooni paranemist täheldati paljude näitajate lõikes, sh protsentuaalne prognoositav FEV₁, protsentuaalne prognoositav FVC, FEV₁/FVC suhe ja protsentuaalne prognoositav FEF 25...75%. Lisaks sellele saavutas ja/või säilitas 75% patsientidest uuringu EXCURSION lõpuks normaalse kopsufunktsiooni, mille bronhodilatsioonieelne protsentuaalne prognoositav FEV₁ oli $> 80\%$. Efektiivsus püsis kumulatiivselt kuni 104 nädalat kestnud ravi ajal (VOYAGE ja EXCURSION).

Turuletulekujärgne efektiivsusuuring (VESTIGE)

Dupilumabi efektiivsust hinnati 109-l astmaga täiskasvanud patsiendil, kelle vere eosinofiilide arv oli ≥ 300 rakku/ μ l ja FeNO ≥ 25 ppb ning kes vajasis regulaarset inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamist keskmises kuni suures annuses pluss täiendavat ravimit randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmerahvuselise uuringu (VESTIGE) IV faasis.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama vastavalt kas dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal (pärast küllastusannuse 600 mg manustamist 1. päeval) või platseebot.

VESTIGE uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalal FeNO < 25 ppb.

Selles 24-nädalases uuringus oli keskmine vanus 50,4 aastat, 62,4% patsientidest olid naissoost ja 89,9% olid valged. Peamine ravieelne FeNO (ppB) tase oli 52,7 platseeborühmas ja 63,1 dupilumabi rühmas ning keskmine ravieelne eosinofiilide arv (rakku/ μ l) oli 603,1 platseeborühmas ja 582,0 dupilumabi rühmas.

Suurem osakaal patsiente, keda raviti 300 mg dupilumabiga iga 2 nädala järel, saavutas 24. nädalal FeNO < 25 ppb, võrreldes platseeboga (56,9 vs. 10,8; šansside suhe OR: 9,81[3,13; 30,82]). Dupilumabi rühmas saavutas ravivastuse 41 patsienti ja platseeborühmas 4 patsienti; ravi erinevus 46,1%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi ravis

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringuprogramm koosnes kahest juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekesusest uuringust (SINUS-24 ja SINUS-52) 724 patsiendiga vanuses alates 18 aastat, kes said foonravina intranasaalseid kortikosteroide. Neisse uuringutesse kaasati patsiendid, kellel oli ninapolüpoosiga raske krooniline rinosinusiit, vaatamata eelnevale sinonasaalsele kirurgilisele ravile või süsteemsele kortikosteroidravile või kui see ei olnud sobiv viimase 2 aasta jooksul. Päästev ravi süsteemsete kortikosteroidide või kirurgiana oli lubatud uurija äranägemisel. Kõigil patsientidel oli tuvastatud siinuse hägusus siinuse Lund MacKay (LMK) kompuutertomograafilisel uuringul ja 73 %...90 % patsientidest oli kõigi siinuste hägusus. Patsiendid kihitati nende eelneva kirurgilise ravi ja kaasuva aspiiriini/mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamisel ägenenud hingamisteede haiguse alusel.

Täiendavad esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid muutused 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega bilateraalse endoskoopilise ninapolüüpide skooris (*nasal polyps score*; NPS), mida hinnati pimemeetodil ja ninakinnisuse/obstruktsiooni skoori muutus keskmiselt 28 päeva jooksul, patsientide hinnangu põhjal igapäevases päevikus. Endoskoopilise ninapolüüpide skoori jaoks määrati polüübid nina mõlemas sõõrmes kategooriaskaalal (0 = polüüpe ei ole; 1 = ninaõõnes polüübid, mis ei ulatu keskmise ninakarbiku alumisest piirist allapoole; 2 = polüübid ulatuvad allapoole keskmise ninakarbiku alumist piiri; 3 = suured polüübid, mis ulatuvad allapoole alumise ninakarbiku piiri või polüübid keskmise ninakarbiku keskel; 4 = suured polüübid, mis põhjustavad ninasõõrme alumise osa täielikku obstruktsiooni). Koguskoor oli summa parema ja vasema ninasõõrme skoorist. Ninakinnisust hindasid uuritavad igapäevaselt skaalal raskusastmetega 0 kuni 3 (0 = sümptomiteta; 1 = kerged sümptomid; 2 = mõõdukad sümptomid; 3 = rasked sümptomid).

Nende kahe uuringu demograafilised andmed ja lähteväärtused on tabelis 25.

Tabel 25: ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringute demograafilised andmed ja põhinäitajad.

Näitaja	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Keskmine vanus (aastad; SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
Mehed (%)	57,2	62,3
Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi keskmine kestus (aastad; SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Patsiendid, kellel oli ≥ 1 eelnevat kirurgilise protseduuri (%)	71,7	58,3
Patsiendid, kes said ravi süsteemsete kortikosteroididega eelneval 2 aastal (%)	64,9	80,1
Keskmine bilateraalne NPS ^a (SD), vahemik 0...8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Ninakinnisuse keskmine skoor ^a (SD), vahemik 0...3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Siinuste kompuutertomograafia keskmine LMK koguskoor ^a (SD), vahemik 0...24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Lõhnatesti (UPSIT) keskmine skoor ^a (SD), vahemik 0...40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Lõhnakao keskmine skoor ^a (hommikul; SD), vahemik 0...3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
SNOT-22 keskmine koguskoor ^a (SD), vahemik 0...110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Rinosinusiidi keskmine raskusaste ^a (VAS), (SD) 0...10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Eosinofiilide keskmine sisaldus veres (rakud/ μ l; SD)	437 (333)	431 (353)
IgE keskmine üldsisaldus RÜ/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atoopia (2. tüüpi põletikuline haigus) anamneesis Kokku %	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Keskmine FEV ₁ (L; SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Keskmine ennustatud FEV ₁ (%; SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Keskmine ACQ-6 skoor ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^asuuremad skoorid näitavad haiguse suuremat raskusastet, välja arvatud UPSIT, kus suuremad skoorid näitavad haiguse madalamat raskusastet; SD = standardhälve; NPS = ninapolüüpide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatuvastamise test; SNOT-22 = 22-ühikuline sinonasaalse tulemuse test; VAS = visuaalne analoogskaala; FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil; ACQ-6 = astma kontrolli küsimustik; NSAID-ERD= aspiriin /mittesteroidse põletikuvastase aine manustamisel ägenenud hingamisteede haigus.

Kliiniline ravivastus (SINUS-24 ja SINUS-52)

Esmased ja teised tulemusnäitajad ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringutes on tabelis 26.

Tabel 26: esmased ja teised tulemusnäitajad ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringutes

	SINUS -24					SINUS -52				
	Platseebo (n=133)	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal (n=143)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95 % CI)			Platseebo (n=153)	Dupilumab 300mg igal teisel nädalal (n=295)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95 % CI))		
24-nädala esmased tulemusnäitajad										
Skoorid	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus		Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	
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)
Nina- kinnisus	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)
24-nädala peamised teised tulemusnäitajad										
Skoorid	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus		Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	
siinuse KT uuringu LMK skoor	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)
Sümpto- mite kogu- skoor	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)
Lõhna- kadu	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	48,00	-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)

Skoori vähenemine näitab paranemist, v.a UPSIT, kus paranemist näitab skoori suurenemine.

Sümptomite koguskoor on raskusastme skoori liitnäitaja, mis koosneb ninakinnisuse, lõhnakao ja eesmise/tagumise rinorröa summast.

LS = vähimruutude keskmine; NPS = ninapolüüpide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise (KT) uuringu Lund MacKay skoor; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatuvastamise test; SNOT-22 = 22-ühikuline sinonasaalse tulemuse test; VAS = rinosinusiidi visuaalne analoogskaala (kõik p-väärtused < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele), nominaalne visuaalne analoogskaala jaoks)

Uuringu SINUS-52 tulemused 52. nädalal on tabelis 27.

Tabel 27: efektiivsuse tulemused uuringus SINUS-52 52. nädalal

	Platseebo (n=153)		Dupilumab 300mg igal teisel nädalal (n=150)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95 % CI)	Dupilumab 300mg igal teisel kuni neljandal nädalal (n=145)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95 % CI)
	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus		Kesk- mine lähte- väärtus	LS kesk- mine muutus	
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)
Ninakinnisus	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)
Siinuse KT uuringu LMK skoor	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)
Sümptomite koguskoor	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)
Lõhnakadu	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)

Skoori vähenemine näitab paranemist, v.a UPSIT, kus paranemist näitab skoori suurenemine.

Sümptomite koguskoor on raskusastme skoori liitnäitaja, mis koosneb ninakinnisuse, lõhnakao ja eesmise/tagumise rinorröa summast.

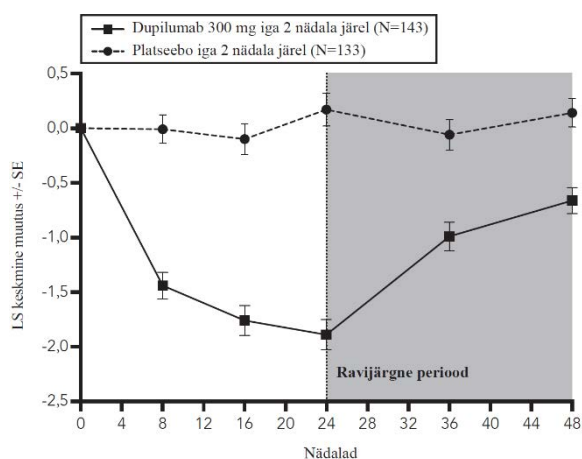
LS = vähimruutude keskmine; NPS = ninapolüüptide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise (KT) uuringu Lund MacKay skoor; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatuvastamise test; SNOT-22 = 22-ühikuline sinonasaalse tulemuse test; VAS = rinosinusiidi visuaalne analoogskaala

^ap-väärtus < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^bnominaalne p-väärtus < 0,0001

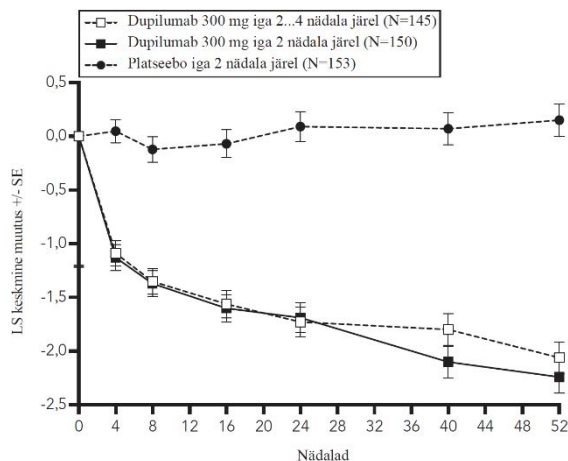
Uuringus SINUS-24 täheldati statistiliselt olulist ja kliiniliselt tähendusriikast efektiivsust bilateraalse endoskoopilise ninapolüüptide skoori paranemisel 24. nädalal. Ravijärgsel perioodil, kui patsientidele ei manustatud enam dupilumabi, vähenes ravitoime aja jooksul (vt joonis 5a). Sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringus SINUS-52 nii 24. nädalal kui ka 52. nädalal, progresseeruva paranemisega aja jooksul (vt joonis 5b).

Joonis 5: bilateraalse ninapolüüptide skoori vähimruutude keskmise (LS) keskmine muutus võrreldes algväärtusega uuringute SINUS-24 ja SINUS-52 ravikavatsuslikus populatsioonis

Joonis 5a. SINUS-24



Joonis 5b. SINUS-52

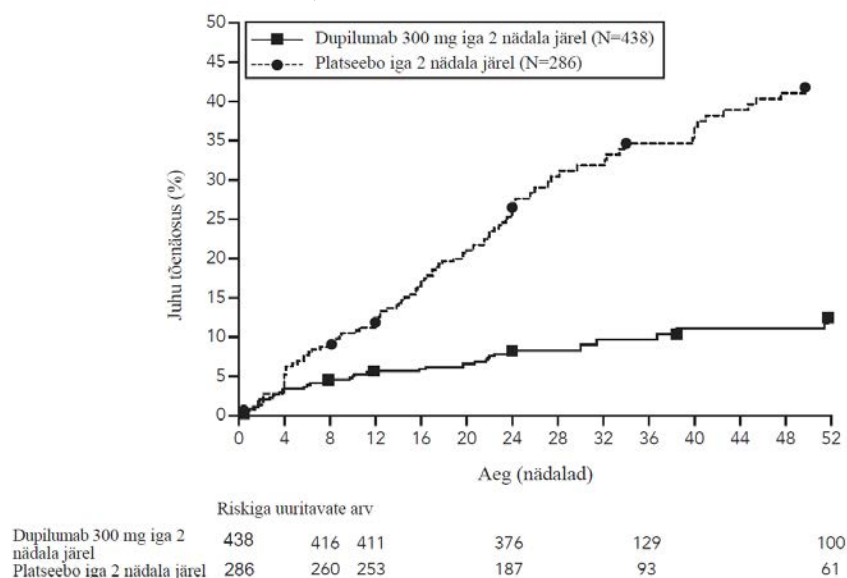


Mõlemas uuringus täheldati olulist ninakinnisuse vähenemist ja igapäevase lõhnakao tugevuse vähenemist juba esimesel hindamisel, 4. nädalal. Ninakinnisuse LS keskmine erinevus 4. nädalal dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga oli -0,41 (95 % CI: -0,52; -0,30) uuringus SINUS-24 ja -0,37 (95 % CI: -0,46; -0,27) uuringus SINUS-52. Lõhnakao LS keskmine erinevus 4. nädalal dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga oli -0,34 (95 % CI: -0,44; -0,25) uuringus SINUS-24 ja -0,31 (95 % CI: -0,41; -0,22) uuringus SINUS-52. Uuringutes SINUS-24 ja SINUS-52 täheldati anosmiaga patsientide osakaalu vähenemist. 74 %...79 % patsientidest oli lähteväärtusena anosmia, mis vähenes 24. nädalal tasemele 24 % uuringus SINUS-24 ja tasemele 30 % uuringus SINUS-52, võrreldes muutuste puudumisega platseeborühmas. Uuringutes SINUS-24 ja SINUS-52 täheldati sissehingamise maksimaalse nasaalse voolukiiruse (*nasal peak inspiratory flow*; NPIF) paranemist 24. nädalal. LS keskmine erinevus dupilumabi rühmas võrreldes platseeborühmaga oli vastavalt 40,4 l/min (95 % CI: 30,4; 50,4) ja 36,6 l/min (95 % CI: 28,0; 45,3).

Patsientidest, kelle rinosinusiidi visuaalse analoogskaala (VAS) skoor oli lähteväärtusena > 7, saavutas dupilumabi rühmas suurem protsent patsientidest VAS-skoori ≤ 7 võrreldes platseeborühmaga (83,3 % versus 39,4 % uuringus SINUS-24 ja 75 % versus 39,3 % uuringus SINUS-52) 24. nädalal.

Kahe uuringu eelnevalt määratletud, arvukusele kohandatud koondanalüüsi kohaselt vähenes dupilumabiga ravi tulemusel märkimisväärselt süsteemse kortikosteroidi manustamine ja vajadus sinonasaalseks kirurgiliseks raviks võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe HR 0,24; 95 % CI: 0,17; 0,35; vt joonis 6). Süsteemseid kortikosteroide vajanud patsientide osakaal vähenes 74 % (riskitiheduste suhe HR 0,26; 95 % CI: 0,18; 0,38). Süsteemsete kortikosteroidide ravikuuride koguarv aastast vähenes 75 % (kordajate suhe RR 0,25; 95 % CI: 0,17; 0,37). Süsteemsete kortikosteroidide keskmine individuaalne väljakirjutatud koguanus (milligrammides) aastast oli ravi ajal dupilumabi koondrühmas 71 % madalam võrreldes platseebokoondrühmaga (vastavalt 60,5 [531,3] mg ja 209,5 [497,2] mg). Operatsiooni vajavate patsientide osakaal vähenes 83 % (HR 0,17; 95 % CI: 0,07; 0,46).

Joonis 6: aeg esimese süsteemse kortikosteroidi manustamiseni ja/või sinonasaalse kirurgiani ravi ajal, ravikavatsuslik populatsioon hinnatuna Kaplan-Meieri meetodil (SINUS-24 ja SINUS-52 koondandmed)



Dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele, ninapolüüpide skoorile ja ninakinnisusele, ning peamisele teisele tulemusnäitajale, siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoorile, oli eelneva kirurgilise raviga ja ravita patsientidel ühetaoline.

Kaasuva astmaga patsientidel täheldati FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) ja astma kontrolli küsimustiku (ACQ-6) olulist paranemist 24. nädalal, sõltumata vere eosinofiilide lähteväärtusest. Koondandmetes oli FEV₁ LS keskmise muutus 24. nädalal võrreldes lähteväärtusega dupilumabiga 300 mg igal teisel nädalal 0,14 l versus platseebot saanutel -0,07 l, erinevus oli 0,21 l

(95 % CI: 0,13; 0,29). Lisaks täheldati FEV₁ paranemist alates esimesest lähteväärtusejärgsest hindamisest, 8. nädalal uuringus SINUS-24 ja 4. nädalal uuringus SINUS-52. Mõlemas uuringus täheldati ACQ-6 paranemist kaasuva astmaga patsientidel. Ravivastusena oli defineeritud skoori paranemine 0,5 võrra või enam. LS keskmine erinevus dupilumabi rühmas võrreldes platseeborühmaga oli 24. nädalal -0,76 (95 % CI: -1,00 kuni -0,51) uuringus SINUS-24 ja -0,94 (95 % CI: -1,19; -0,69) uuringus SINUS-52.

Uuringus SINUS-24 oli ACQ-6 ravivastuse määr 24. nädalal dupilumabiga (300 mg igal teisel nädalal) 56 % versus 28 % platseeborühmas (šansside suhe OR 3,17; 95 % CI: 1,65; 6,09). Uuringus SINUS-52 oli ACQ-6 ravivastuse määr 24. nädalal dupilumabiga (300 mg igal teisel nädalal) 46 % versus 14 % platseeborühmas (šansside suhe OR 7,02; 95 % CI: 3,10; 15,90).

Aspiriini/mittesteroidse põletikuvastase aine manustamisel ägenenud hingamisteede haigusega (NSAID-ERD) patsientidel oli dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele - ninapolüüptide skoor ja ninakinnisus, ning peamisele teisele tulemusnäitajale - siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor, vastavuses ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kogupopulatsioonis täheldatule.

Kliiniline efektiivsus sõlmelise sügätõve korral

Sõlmelise sügätõve arendusprogramm hõlmas kahte 24 nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga mitmekeskuselist paralleelrühmadega uuringut (PRIME ja PRIME2), milles osales 311 patsienti vanuses 18 aastat ja vanemad, kellel oli mõõdukas kuni raske sõlmeline sügätõbi, mida defineeriti kui tugevat kihelust (WI-NRS ≥ 7 skaalal 0 kuni 10) koos vähemalt 20 või enama sõlmelise koldega, kelle haigus ei olnud piisavalt kontrolli all paiksete retseptiravimite abil või kellele need ravimid ei sobinud. Uuringutes PRIME ja PRIME2 hinnati dupilumabi mõju nii sügeluse paranemisel kui ka selle mõju sõlmelise sügätõve kolletele, dermatoloogilise elukvaliteedi indeksile (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), haigla ärevuse- ja depressiooniskaalale (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) ja nahavalule.

Neis kahes uuringus manustati patsientidele kas subkutaanselt 600 mg dupilumabi (kahe 300 mg süstena) 1. päeval, millele järgnes 300 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, või sobivat platseebot.

Neis uuringutes oli keskmine vanus 49,5 aastat, kehakaalu mediaan oli 71,3 kg, 65,3% patsientidest olid naised, 56,6% olid europiidsest rassist, 6,1% olid mustanahalised ning 34,1% asiaadid. Algtasemel oli WI-NRS-i keskmine skoor 8,5, 66,3%-l oli 20...100 kollet (mõõdukas), 33,7%-l üle 100 kolde (raske), 99,7%-le oli varem tehtud paikset ravi, 12,5% olid varem saanud süsteemseid kortikosteroide, 20,6% olid varem saanud süsteemseid mittesteroidseid immunosupressante ja 4,5% olid varem saanud gabapentinoide. Algtasemel võttis antidepressandi stabiilset annust üksteist protsenti patsientidest ning neid juhendati jätkama oma ravimite võtmist uuringu ajal. 43,4%-l oli anamneesis atoopia (mida defineeriti kui atoopilist dermatiiti, allergilist riniiti / rinokonjunktiviiti, astmat või toiduallergiat haiguste anamneesis).

WI-NRS oli üheosaline hinnang kaalal alates 0-st (sügelust ei ole) kuni 10-ni (kõige hullem kujuteldav sügelus). Uuritavatel paluti selle skaala abil hinnata viimase 24 tunni jooksul esinenud kõige hullemat sügeluse intensiivsust. IGA PN-S on skaala, mille abil mõõdetakse kollete ligikaudset arvu, kasutades 5-punktilist skaalat alatest 0-st (puhas) kuni 4-ni (raske).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel saavutati WI-NRS-i skaalal paranemine (vähenemine) ≥ 4 punkti võrra. Põhiliste teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus uuritavate protsent, kelle IGA PN-S-i skoor oli 0 või 1 (vastab 0...5 koldele).

Efektiivsuse tulemused uuringutes PRIME ja PRIME2 on esitatud tabelis 28 ning joonistel 7 ja 8.

Tabel 28: esmaste ja teiseste tulemusnäitajate andmed uuringutes PRIME ja PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Platseebo (N=76)	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal (N=75)	Erinevus (95% CI) dupilumabi ja platseebo vahel	Platseebo (N=82)	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal (N=78)	Erinevus (95% CI) dupilumabi ja platseebo vahel
Patsientide protsent, kellel 24. nädalaks oli WI-NRS-i skoor paranenud (vähenenud) ≥ 4 punkti võrra võrreldes algtasemega (esmane tulemusnäitaja uuringus PRIME) ^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)
Patsientide protsent, kellel 12. nädalaks oli WI-NRS-i skoor paranenud (vähenenud) ≥ 4 punkti võrra võrreldes algtasemega (esmane tulemusnäitaja uuringus 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)
Patsientide protsent, kellel 24. nädalal oli IGA PN-S skoor 0 või 1. ^b	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Patsientide protsent, kellel esines nii WI-NRS-i skoori paranemine (vähenemine) ≥ 4 punkti võrra 24. nädalal võrreldes algtasemega kui ka IGA PN-S-i 24. nädala skoor 0 või 1 ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
WI-NRS-i skoori % muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal (standardviga; <i>standard error</i> , 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)
DLQI muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal (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)
Nahavalu NRS-i muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal (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)
HADS-i muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal (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)

^a Mitmesuse suhtes kohandamata uuringus PRIME.

^b Isikud, kellele manustati päästeravimit varem või kelle kohta puudusid andmed, loeti ravivastuseta isikuteks.

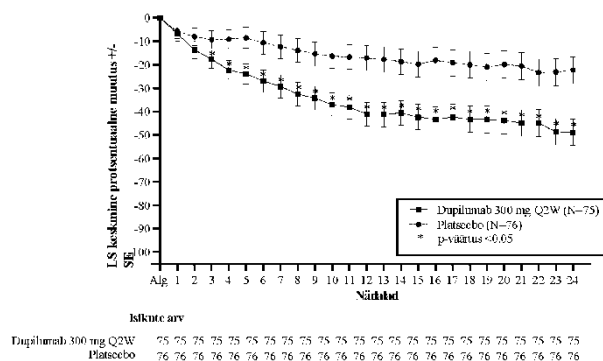
^c Isikute puhul, kellele manustati päästeravimit varem või kes katkestasid ravi toime puudumise tõttu, asendati andmed, kasutades kõige halvema tähelepaneku edasikandmist; muud puuduvad andmed imputeeriti mitmekordse asendamise teel.

SE = teisene tulemusnäitaja

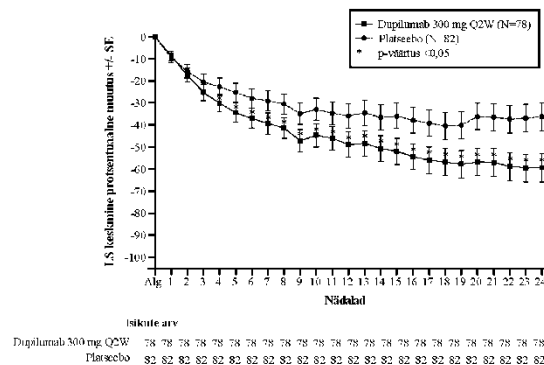
WI-NRS-i algtasemest muutumise algust, mida määratleti kui esimest ajahetke, mil igapäevaste WI-NRSi skooride nädala keskmise väärtuse erinevus platseebost oli ja püsis märkimisväärne (nominaalne $p < 0,05$), täheldati PRIME uuringus juba 3. nädalal (joonis 7a) ja PRIME2 uuringus 4. nädalal (joonis 7b).

Joonis 7. WI-NRS-i LS keskmine protsentuaalne muutus algtasemest uuringutes PRIME ja PRIME2 kuni 24. nädalani

Joonis 7a. PRIME



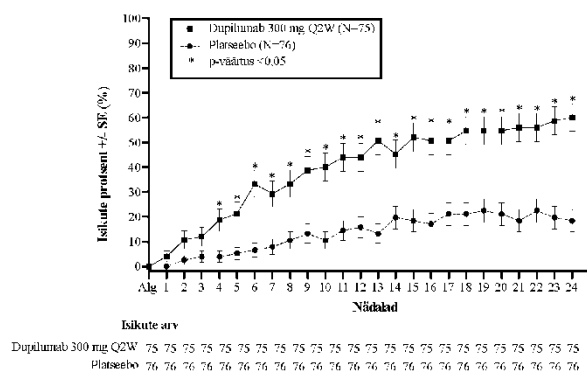
Joonis 7b. PRIME2



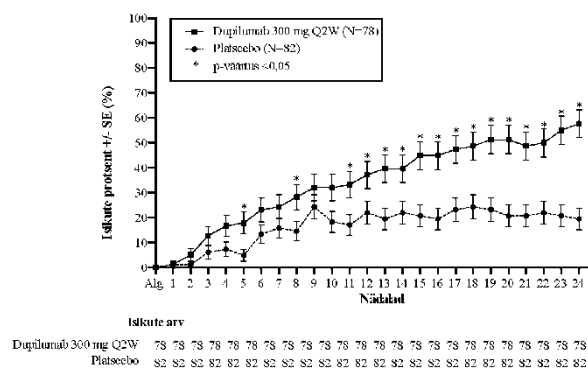
Võrreldes platseeboga esines dupilumabi rühmas suuremal protsendil patsientidest WI-NRS-i skoori paranemist ≥ 4 punkti võrra algtasemest 4. ja 11. nädalal vastavalt uuringutes PRIME (joonis 8a, nominaalne $p < 0,007$) ja PRIME2 (joonis 8b, nominaalne $p < 0,013$) ning see erinevus püsis märkimisväärsena kogu raviperioodi kestel.

Joonis 8. Patsientide protsent WI-NRS-i paranemisega ≥ 4 punkti ajaskaalal uuringutes PRIME ja PRIME2

Joonis 8a. PRIME



Joonis 8b. PRIME2



Uuringute PRIME ja PRIME2 alamrühmades (vanus, sugu, anamneesis atoopiaga või ilma, foonravi, sh immunosupressantide kasutamine) olid ravitoimed kooskõlas uuringu üldpopulatsiooni tulemustega.

12-nädalase järeljälgimisperioodi kestel täheldati viiteid nähtude ja sümptomite kordumisele peagi pärast 24-nädalase ravi lõpetamist.

Kliiniline efektiivsus eosinofiilse ösofagiidi korral

Eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud patsiendid ja 12...17-aastased lapsed

Eosinofiilse ösofagiidi arendusprogramm hõlmas kolmeosalist protokolli kuni 52 nädalat (TREET), mis koosnes kahest eraldi randomiseeritud topeltpimedast paralleelrühmadega mitmekeskuselisest platseebokontrolliga 24-nädalasest raviuuringust (TREET osa A ja TREET osa B), millele järgnes 28-nädalane aktiivravi jätku-uuring (TREET C) täiskasvanud patsientidel ja lastel vanuses 12...17 aastat, millest jäeti välja patsiendid kehakaaluga < 40 kg. TREET uuringu osadesse A ja B kaasati patsiendid, kellel tavapärane farmakoloogiline ravi (prootonpumba inhibiitorid) oli ebaõnnestunud, 74 % oli enne uuringusse kaasamist saanud muud tavapärase farmakoloogilise ravi (allaneelatavad paiksed

kortikosteroidid). TREET uuringu B-osas oli 49 % patsientidel ebapiisav ravivastus, talumatus või vastunäidustus allaneelatavate paiksete kortikosteroidide ravile. Mõlemas osas oli eeltingimuseks, et patsiendil oli ≥ 15 intraepiteliaalset eosinofiili suure võimsusega välja kohta (eos/hpf (*high-power field*)) pärast vähemalt 8 nädalat kestnud ravi prootonpumba inhibiitori (PPI) suurte annustega kas enne skriiningperioodi või selle ajal ning düsfaagia sümptomite küsimustiku (*Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) skoor ≥ 10 skaalal 0 kuni 84. Patsiendid stratifitseeriti vanuse järgi skriiningvisiidi toimumise ajal (12...17-aastased või 18-aastased ja vanemad) ning PPI kasutamise järgi randomiseerimise hetkel. Esimesena viidi läbi TREET osa A. TREET osa B avati pärast seda, kui kaasamine TREET A-osasse oli lõpetatud. Patsientidele, kes TREET A- või B-osas olid läbinud 24 nädalat kestva topeltperioodi, pakuti võimalust jätkata 28-nädalast aktiivravi jätku-uuringus (TREET osa C).

A-osas randomiseeriti kokku 81 patsienti, kellest 61 olid täiskasvanud ja 20 lapsed vanuses 12...17 aastat, saama kas 300 mg dupilumabi igal nädalal (N = 42) või platseebot (N = 39). B-osas randomiseeriti kokku 240 patsienti, kellest 161 olid täiskasvanud ja 79 lapsed vanuses 12...17 aastat, saama kas 300 mg dupilumabi igal nädalal (N = 80), 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal (N = 81; raviskeem 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal ei ole eosinofiilse ösofagiidi puhul heaks kiidetud) või platseebot (N = 79). C-osas said kõik varem A-osa läbinud patsiendid 300 mg dupilumabi (N = 77) igal nädalal. Varem B-osa läbinud patsientidest said C-osas 300 mg dupilumabi igal nädalal 111 patsienti. Uuringu kestel oli uurija äranägemisel lubatud kasutada päästvat ravi süsteemsete ja/või allaneelatavate paiksete kortikosteroididega või erakorralist söögitoru dilateerimist.

74,1 %-l A-osasse randomiseeritud patsientidest oli anamneesis varasem allaneelatavate paiksete kortikosteroidide kasutamine eosinofiilse ösofagiidi raviks ning 43,2 %-l oli anamneesis varasem söögitoru dilateerimine. B-osasse randomiseeritud patsientidest 73,3 %-l oli anamneesis varasem allaneelatavate paiksete kortikosteroidide kasutamine eosinofiilse ösofagiidi raviks ning 35,4 %-l oli anamneesis varasem söögitoru dilateerimine.

Mõlemas uuringus olid põhilised kaastulemusnäitajad patsientide osakaal, kes saavutasid histoloogilise remissiooni (mida määratleti kui söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalset arvu ≤ 6 eos/hpf 24. nädalal) ning patsiendi täidetud DSQ skoori absoluutne muutus 24. nädalal võrreldes lähteväärtusega. Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmisi muutusi lähteväärtustest: söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu (eos/hpf) protsentuaalne muutus, histoloogilise skoorisüsteemi (*Histology Scoring System*) (EoEHSS) keskmise astmekoori (*Mean Grade Score*) absoluutne muutus, EoEHSS-i keskmise staadiumiskoori (*Mean Stage Score*) absoluutne muutus, eosinofiilse ösofagiidi keskmise endoskoopilise referentsskoori (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFs) absoluutne muutus ning patsientide protsentuaalne osakaal, kes saavutasid söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu < 15 eos/hpf.

Uuringu TREET A- ja B-osade demograafilised andmed ja lähteväärtused on esitatud tabelis 29.

Tabel 29: demograafilised andmed ja lähteväärtused (TREET osad A ja B)

Näitaja	TREET osa A (N = 81)	TREET osa B (N = 240)
Vanus (aastad), keskmine (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
Mehed (%)	60,5	63,8
Europiidne rass (%)	96,3	90,4
Kehakaal (kg), keskmine (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
KMI (kg/m ²), keskmine (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Eosinofiilse ösofagiidi kestus (aastad), keskmine (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Varasem ravi allaneelatavate paiksete steroididega (%)	74,1	73,3
Varasem söögitoru dilatatsioon (%)	43,2	35,4
PPI kasutamine randomiseerimisel (%)	67,9	72,5
Toitu elimineeriv dieet skriiningu ajal (%)	40,7	37,1
DSQ (0...84 ^a), keskmine (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)

Näitaja	TREET osa A (N = 81)	TREET osa B (N = 240)
Söögitoru intraepiteliaalsete EOS-ide maksimaalne arv 3 piirkonnas, keskmine (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Söögitoru intraepiteliaalsete EOS-ide keskmine arv 3 piirkonnas, keskmine (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS astmeskoor [0...3 ^a], keskmine (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS staadiumiskoor [0...3 ^a], keskmine (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFS koguskoor [0...18 ^a], keskmine (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aSuuremad skoorid näitavad haiguse suuremat raskusastet

SD = standardhälve

Uuringu TREET A- ja B-osade tulemused on esitatud tabelis 30.

Tabel 30: dupilumabi efektiivsuse tulemused 24. nädalal vähemalt 12-aastastel ja vanematel eosinofiilse ösofagiidiga patsientidel (TREET osad A ja B)

	TREET osa A			TREET osa B		
	Dupilumab 300 mg igal nädalal N = 42	Platseebo N = 39	Erinevus platseebost (95% CI) ^d	Dupilumab 300 mg igal nädalal N = 80	Platseebo N = 79	Erinevus platseebost (95% CI) ^d
Põhilised kaastulemusnäitajad						
Patsientide osakaal, kes saavutasid histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 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)
DSQ skoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...84 ^a), LS keskmine (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)
Teised tulemusnäitajad						
Söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu protsentuaalne muutus lähteväärtusest, LS keskmine (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)
EoEHSS keskmise astmeskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^b), LS keskmine (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)
EoEHSS keskmise staadiumiskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^b), LS keskmine (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)
EoE-EREFS-i absoluutne muutus	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8

lähteväärtusest (0...18°), LS keskmine (SE)						(-4,77; - 2,93)
Patsientide protsentuaalne osakaal, kes saavutasid söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu < 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)

^aKahenädalase intervalliga DSQ koguskoorid vahemikus 0...84; suuremad skoorid näitavad düsfaagia suuremat sagedust ja raskusastet

^bEoEHSS skoorid vahemikus 0...3; suuremad skoorid näitavad histoloogiliste kõrvalekallete suuremat raskusastet ja ulatust

^cEoE-EREFS koguskoorid vahemikus 0...18; suuremad skoorid näitavad halvemat endoskoopilist põletiku- ja remodelleerimisleidu

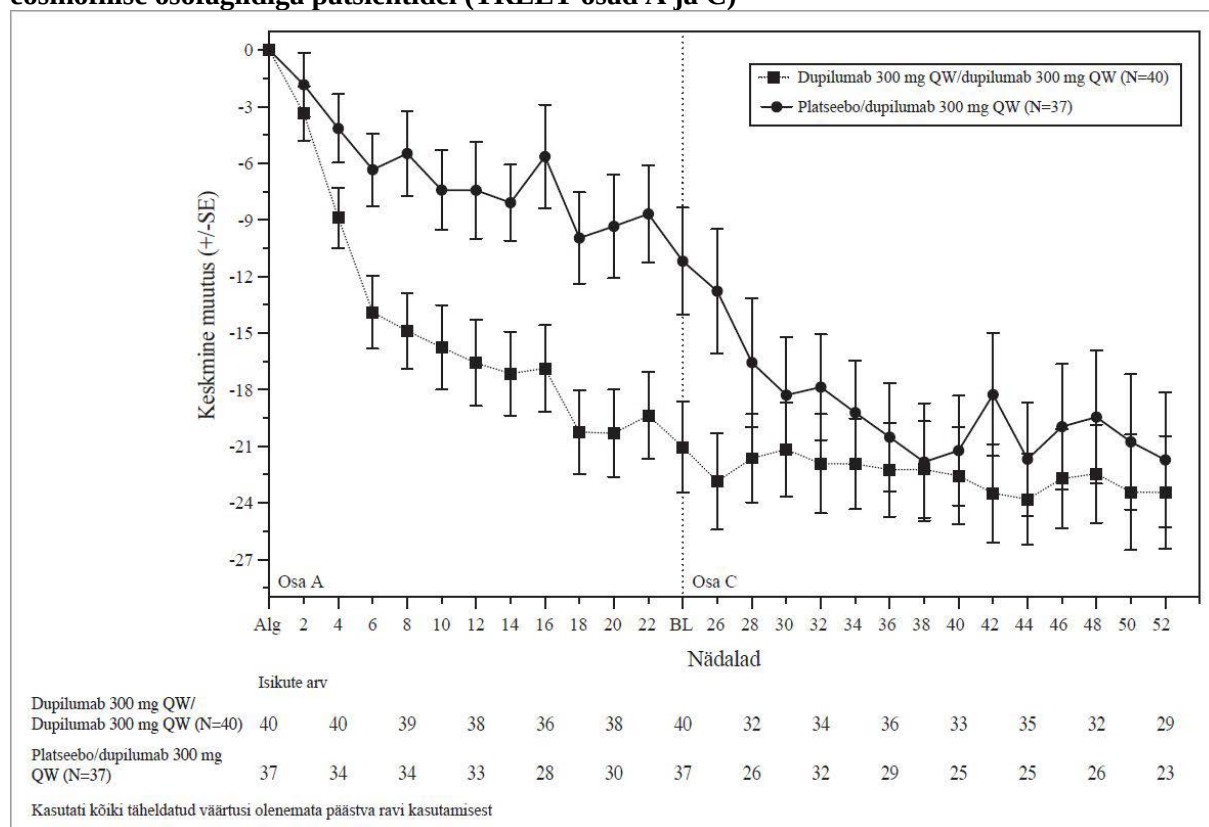
^dLS keskmine erinevus kestvate tulemusnäitajate puhul ja absoluutne erinevus lõplike tulemusnäitajate puhul protsentides

Põhiliste kaastulemusnäitajate ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused varem allaneetatavaid paikseid kortikosteroide kasutanud patsientide alamrühmas ja patsientidel, kes ei saavutanud piisavat ravivastust allaneelatavate paiksete kortikosteroididega, ei talunud neid või kellele need olid vastunäidustatud, olid kooskõlas üldpopulatsiooniga.

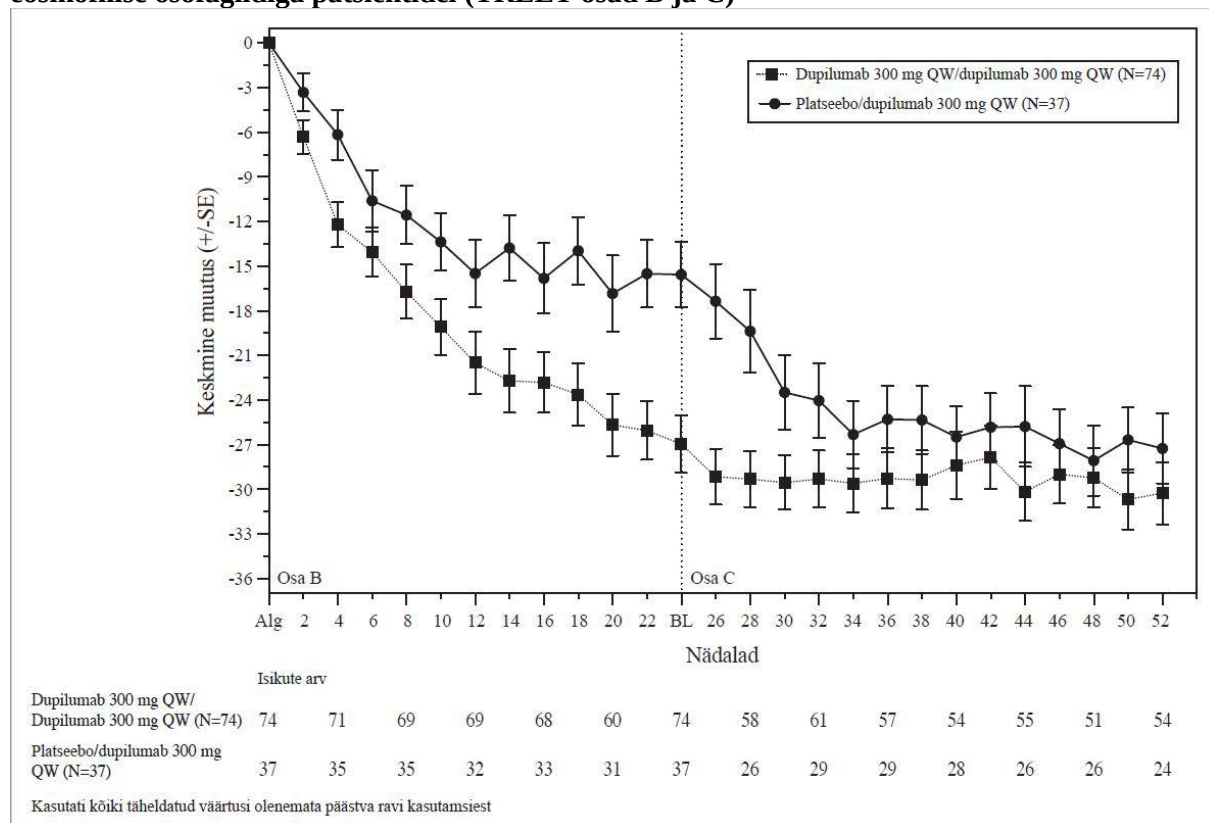
Võrreldes platseeboga saavutas A- ja B-osas suurem protsent dupilumabi rühma randomiseeritud patsientidest histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 6 eos/hpf). A- ja B-osas pärast 24-nädalast ravi histoloogilise remissiooni saavutanud patsientide protsent püsis ka 52 nädala pärast C-osas. Samamoodi püsisid 52. nädalal ka teised histoloogiliste ja endoskoopiliste tulemuste paranemised.

Samuti viis ravi dupilumabiga DSQ skoori LS keskmise muutuse märkimisväärse paranemiseni võrreldes platseeboga, mis algas juba 4. nädalal ning püsis 24. nädalani. C-osas oli efektiivsus sarnane tulemustega, mida täheldati A- ja B-osades, koos DSQ skoori jätkuva paranemisega 52 nädala kestel (TREET osad A ja C joonisel 9 ning TREET osad B ja C joonisel 10).

Joonis 9: DSQ skoori LS keskmine muutus lähteväärtusest ajajoonel 12-aastastel ja vanematel eosinofiilse ösofagiidiga patsientidel (TREET osad A ja C)



Joonis 10: DSQ skoori LS keskmine muutus lähteväärtusest ajajoonel 12-aastastel ja vanematel eosinofiilse ösofagiidiga patsientidel (TREET osad B ja C)



Kooskõlas DSQ koguskoori paranemisega uuringu TREET A- ja B-osas täheldati 24. nädalal märkimisväärtset paranemist võrreldes platseeboga düsfaagiaga seotud valu (DSQ valuskoor), tervisega seotud elukvaliteedi (EoE-IQ) ja teiste mitte-düsfaagia sümptomite (EoE-SQ) esinemissageduses.

Eosinofiilse ösofagiidiga lapsed vanuses 1 kuni 11 aastat

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust hinnati eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel lastel kaheosalises kuni 52-nädalases uuringus (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS, osa A ja osa B). Kõigil uuringusse kaasatud patsientidel pidi tavapärane farmakoloogiline ravi (prootonpumba inhibiitorid) olema ebaõnnestunud, 77,5% raviti enne kaasamist mõne muu tavapärase farmakoloogilise raviga (allaneelatavad paiksed kortikosteroidid) ja 53,5% patsientidest ei olnud haigus piisavalt kontrollitud, esines talumatus või vastunäidustus allaneelatava paikse kortikosteroidiga raviks. Sobivatel patsientidel oli ≥ 15 intraepiteliaalset eosinofiili suure võimsusega välja kohta (eos/hpf), vaatamata prootonpumba inhibiitoriga (PPI) ravikuurile kas enne jälgimisperioodi või selle ajal ning anamneesis eosinofiilse ösofagiidi nähud ja sümptomid. A-osa oli 16-nädalane randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmaga, mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. B-osa oli aktiivravi jätkuperiood, mille käigus hinnati dupilumabi raviskeeme veel 36 nädala jooksul.

A-osas hinnati dupilumabi võrreldes sobiva platseeboga annustamisskeemide puhul, mis põhinesid kehakaalul (≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal). Dupilumabi soovitatav annustamisskeem valiti 1...11-aastastele lastele kehakaaluga ≥ 40 kg (300 mg igal nädalal), tuginedes populatsiooni farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonidele, et sobitada ekspositsiooni eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud patsientidel ja 12...17-aastastel lastel, kes said 300 mg igal nädalal ja kelle puhul täheldati histoloogilist ja sümptomaatilist efektiivsust (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Kokku osales A-osas 71 patsienti. Keskmine vanus oli 7 aastat (vahemik 1 kuni 11 aastat), keskmine kehakaal oli 24,8 kg, 74,6% patsientidest olid mehed, 87,3% valge nahavärviga, 9,9% mustanahalised ja 1,4% olid aasialased. Kokku 55 patsienti A-osast jätkas B-osas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja A-osas oli histoloogilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal, mis defineeriti söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvuna ≤ 6 eos/hpf 16. nädalal. Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kelle söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv oli < 15 eos/hpf ja muutus algtasemest järgmine: söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv (eos/hpf), keskmise astmeskoori (*Mean Grade Score*) absoluutne muutus histoloogilisest skoorisüsteemist (*Histology Scoring System*) (EoEHSS), keskmise astmeskoori absoluutne muutus EoEHSS-st ja absoluutne muutus eosinofiilse ösofagiidi endoskoopilises referentsskooris (*EoE-Endoscopic Reference Score*) (EoE-ERFS). Mõju eosinofiilse ösofagiidi nähtudele mõõdeti vaatlaja teatatud tulemuste põhjal; *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver* (PESQ-C) hindas päevade osakaalu ühe või enama eosinofiilse ösofagiidi nähuga ja *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score* (PEESS) hindas eosinofiilse ösofagiidi nähtude esinemissagedust ja raskusastet.

A-osa efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 31 ja allpool.

Tabel 31: dupilumabi efektiivsuse tulemused 16. nädalal eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel isikutel (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osa)

	Dupilumab ^a N=37	Platseebo N=34	Erinevus platseebost (95% CI)
Esmane tulemusnäitaja			
Patsientide osakaal, kes saavutasid histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Teised tulemusnäitajad			

	Dupilumab ^a N=37	Platseebo N=34	Erinevus platseebost (95% CI)
Patsientide osakaal, kes saavutasid söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu protsentuaalne muutus lähteväärtusest (eos/hpf), LS keskmine (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
EoEHSS keskmise astmeskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^d), LS keskmine (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
EoEHSS keskmise staadiumiskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^d), LS keskmine (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
EoE-EREFS-i absoluutne muutus lähteväärtusest (0...18 ^e), LS keskmine (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a DUPIXENTI hinnati astmeliste annustamisrežiimide järgi, mis põhinesid kehakaalul: ≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal).

^b Histoloogilise remissiooni korral hinnatakse erinevust protsentides Mantel-Haenszeli meetodil, kohandades algtaseme kaalurühmale (≥ 5 kuni < 15 kg, ≥ 15 kuni < 30 kg ja ≥ 30 kuni < 60 kg).

^c Absoluutse muutuse või protsentuaalse muutuse erinevust hinnatakse ANCOVA mudeli abil, milles lähteväärtus on mõõdetud kovariaadina ning fikseeritud teguritena ravi, algtaseme kaalurühma (≥ 5 kuni < 15 kg, ≥ 15 kuni < 30 kg ja ≥ 30 kuni < 60 kg) kihid.

^d EoEHSS skoorid on vahemikus 0 kuni 3; kõrgemad skoorid näitavad histoloogiliste kõrvalekallete suuremat raskust ja ulatust.

^e EoE-EREFSi üldskoorid on vahemikus 0 kuni 18; kõrgemad skoorid viitavad halvematele endoskoopilistele põletikulistele ja remodelleerumise leidudele.

A-osas saavutas suurem osa patsientidest, kes randomiseeriti dupilumabi rühma, histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 6 eos/hpf) võrreldes platseeboga. Histoloogilise remissiooniga isikute osakaal, mida täheldati pärast 16-nädalast ravi A-osas, säilis B-osas 52 nädalat.

Ühe või enama eosinofiilse ösofagiidi nähuga päevade osakaalu (PESQ-C) arvulist paranemist täheldati pärast 16-nädalast ravi dupilumabiga A-osas ja see püsis 52 nädalat B-osas.

Eosinofiilse ösofagiidi nähtude esinemissageduse ja raskusastme (PEESS-Caregiver) nominaalselt olulist paranemist täheldati pärast 16-nädalast ravi A-osas. PEESS-Caregiver'it B-osas ei mõõdetud.

Kliiniline efektiivsus kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) programm hõlmab kahte randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselist paralleelrühmadega platseebokontrolliga uuringut (BOREAS ja NOTUS) ravi kestusega 52 nädalat, milles osales kokku 1874 KOK-iga täiskasvanud patsienti, kellel hinnati dupilumabi täiendava säilitusravimina.

Mõlemasse uuringusse kaasati KOK-i diagnoosiga patsiendid, kellel oli mõõdukas kuni raske õhuvoolu piiratus (bronhodilataatori kasutamise järgselt FEV₁/FVC suhe < 0,7 ja bronhodilataatori kasutamise järgselt FEV₁ 30 % kuni 70 % eeldatavast), krooniline produktiivne köha vähemalt 3 kuud viimase aasta jooksul ja vere eosinofiilide hulga minimaalne väärtus 300 rakku/μl söeluuringu ajal. Patsientidel oli ravile allumatu seisund meditsiinilise uuringunõukogu (*Medical Research Council*, MRC) hingelduse skooriga ≥ 2 (vahemik 0...4) ja anamneesis ägenemised – vähemalt 2 mõõdukat või 1 raske ägenemine eelnenud aasta jooksul vaatamata saadud säilitavale kolmikravile, mis sisaldas pikatoimelist muskariini antagonist (LAMA), pikatoimelist beeta-agonisti (LABA) ja inhaleeritavat

kortikosteroidi (IKS). Lubatud oli ka säilitusravi LAMA ja LABA-ga, kui IKS ei olnud sobiv. Ägenemiste raskust määratleti mõõdukana, kui patsient vajab ravi süsteemsete kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega, või raskena, kui vajalik oli hospitaliseerimine või üle 24 tunni kestnud jälgimine erakorralise meditsiini või vältimatu abi osakonnas.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid saama 300 mg dupilumabi iga kahe nädala järel (Q2W) või platseebot lisaks nende säilitavale foonravile 52 nädala jooksul.

Mõlemas uuringus oli esmane tulemusnäitaja mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste aastane määr 52-nädalase raviperioodi jooksul. Teised tulemusnäitajad olid bronhodilataatori kasutamisele eelneva FEV₁ muutus algväärtusest 12. ja 52. nädalal kogu populatsioonis ja FeNO algväärtusega ≥ 20 ppb patsientide alamrühmas; St. George'i respiratoorse küsimustiku (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) koguskoori muutus algväärtusest 52. nädalal; ning mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste aastane määr 52-nädalase raviperioodi jooksul FeNO algväärtusega ≥ 20 ppb patsientide alamrühmas.

Uuringute BOREAS ja NOTUS demograafilised andmed ja algväärtused on esitatud tabelis 32.

Tabel 32: demograafilised andmed ja algväärtused (BOREAS ja NOTUS)

Näitaja	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Keskmine vanus (aastad) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Mehed (%)	66,0	67,6
Valged (%) ^c	84,1	89,6
Keskmine suitsetamise anamnees (pakk-aastad) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Suitsetab praegu (%)	30	29,5
Emfüseem (%)	32,6	30,4
KOK-i keskmine kestus (aastad) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Mõõdukate ^a või raskete ^b ägenemiste keskmine arv eelnenud aasta jooksul ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Raskete ägenemiste ^b keskmine arv eelnenud aasta jooksul ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
KOK-i foonravi randomiseerimise ajal: IKS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Keskmine FEV ₁ /FVC suhe ($\pm$ SD) pärast bronhodilataatori kasutamist	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Keskmine FEV ₁ (l) enne bronhodilataatori kasutamist ($\pm$ SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Keskmine FEV ₁ (l) pärast bronhodilataatori kasutamist ($\pm$ SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Keskmine protsentuaalne eeldatav FEV ₁ pärast bronhodilataatori kasutamist (%) ($\pm$ SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Keskmine protsentuaalne eeldatav FEV ₁ pärast bronhodilataatori kasutamist < 50 % (%) ($\pm$ SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Keskmine SGRQ koguskoor ($\pm$ SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Keskmine E-RS:COPD [koguskoor] ($\pm$ SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Keskmine BODE indeksi skoor ($\pm$ SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Keskmine FeNO ppb ($\pm$ SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Keskmine vere eosinofiilide arvu algväärtus (rakku/ μ l) ($\pm$ SD)	401 (298)	407 (336)
Vere eosinofiilide arvu algväärtuse mediaan (rakku/ μ l) (Q1...Q3)	340 (240...460)	330 (220...460)

IKS = inhaleeritav kortikosteroid; LAMA = pikatoimeline muskariini antagonist; LABA = pikatoimeline beeta-agonist, FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht; FVC = forsseeritud vitaalkapatsiteet; FeNO = lämmastikoksiidi fraktsioon väljahingatavas õhus; BODE = kehamassi indeks, õhuvoolu obstruktsioon, düspnoe (hingeldus), koormustaluvus

^a Ägenemiste raviks kasutati süsteemseid kortikosteroide ja/või antibiootikume

^b Ägenemise tõttu oli vajalik hospitaliseerimine või üle 24 tunni kestnud jälgimine erakorralise meditsiini või vältimatu abi osakonnas

^c Uuringus BOREAS olid 0,5 % osalejatest mustanahalised ja 14,3 % asiaadid. Uuringus NOTUS olid 1,3 % osalejatest mustanahalised ja 1,1 % asiaadid

Ägenemised

Mõlemas uuringus näidati statistiliselt olulist vähenemist mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste aastases määras dupilumabi lisamisel säilitavale foonravile võrreldes platseeboga (vt tabel 33).

Tabel 33: mõõdukate^a või raskete^b KOK-i ägenemiste aastased määrad uuringutes BOREAS ja NOTUS

Uuring	Ravi (N)	Määr (ägenemiste arv aastas)	Määrade suhe vs. platseebo (95 % CI)	Ägenemiste määra % vähenemine vs. platseebo
Esmane tulemusnäitaja: mõõdukad ^a või rasked ^b KOK-i ägenemised				
BOREAS	Dupilumab 300 mg Q2W (N = 468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	30 %
	Platseebo (N = 471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34 %
	Platseebo (N = 465)	1,30		
Esmase tulemusnäitaja koondkomponent ^e : rasked ^b KOK-i ägenemised				
BOREAS ja NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N = 938)	0,08	0,674 (0,438 kuni 1,037)	33 %
	Platseebo (N=936)	0,12		

^a Ägenemiste raviks kasutati süsteemseid kortikosteroide ja/või antibiootikume

^b Haiguse ägenemised, mille tõttu patsient vajab hospitaliseerimist või jälgimist erakorralise meditsiini/vältimatu abi osakonnas > 24 tunni jooksul või mis lõppesid surmaga

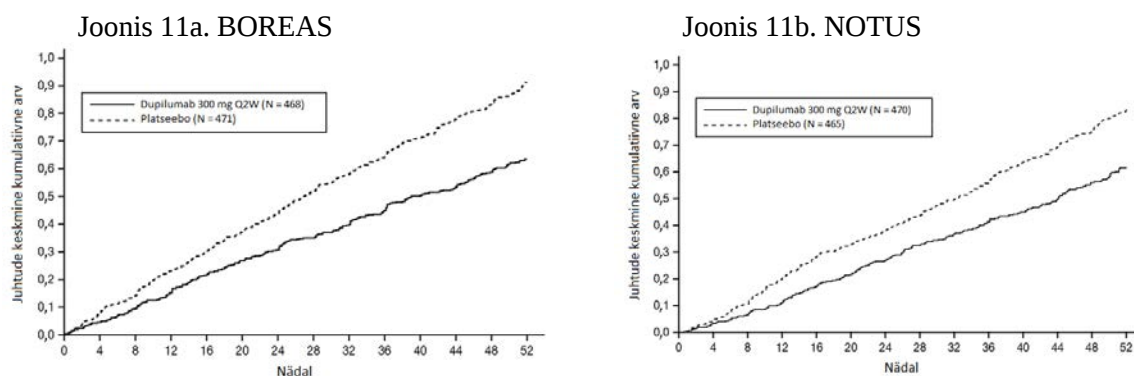
^c p-väärtus = 0,0005

^d p-väärtus = 0,0002

^e Esmase tulemusnäitaja komponendi analüüs ei olnud mitmesuse suhtes kohandatud

Mõlemas uuringus oli 52 nädala jooksul esinenud mõõdukate või raskete ägenemiste kumulatiivne keskmine arv dupilumabi saanud patsientide seas väiksem kui platseeborühmas (vt joonised 11a ja 11b).

Joonis 11: 52 nädala jooksul esinenud mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste kumulatiivne keskmine arv uuringutes BOREAS ja NOTUS



Dupilumabi saavatel patsientidel oli aeg esimese mõõduka või raske KOK-i ägenemiseni pikem kui platseeborühmas nii uuringus BOREAS (HR: 0,803; 95 % CI: 0,658; 0,980) kui ka NOTUS (HR: 0,71; 95 % CI: 0,57; 0,889).

Kõrgema FeNO algväärtusega (≥ 20 ppb) patsientide alamrühma analüüsis uuringus BOREAS (N = 383) vähendas ravi dupilumabiga statistiliselt märkimisväärselt mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste aastamäära võrreldes platseeboga (määrade suhe: 0,625; 95 % CI: 0,45; 0,869; $p = 0,005$). Uuringus NOTUS täheldati dupilumabi ravirühmas mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste aastamäära nominaalselt märkimisväärselt vähenemist kõrgema FeNO algväärtusega (≥ 20 ppb) patsientide alamrühmas (N = 355) võrreldes platseeboga (määrade suhe: 0,471; 95 % CI: 0,328; 0,675; $p < 0,0001$).

Mõõdukate või raskete ägenemiste aastase määra vähenemist täheldati kõigi eelnevalt määratletud alamrühmade lõikes, sh vanus, sugu, rass, suitsetamise staatus, vere eosinofiilide arv, ägenemiste arv eelnenud aastal (≤ 2 , 3 ja ≥ 4), suureannuseline IKS algtasemel ning eeldatav protsentuaalne FEV₁ algväärtus pärast bronhodilataatori kasutamist (< 50 %, ≥ 50 %). Emfüseemiga patsientidel oli mõõdukate või raskete ägenemiste määra vähenemine kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Kopsufunktsioon

Mõlemas uuringus näidati säilitavale foonravile lisatud dupilumabi puhul bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuse statistiliselt olulist paranemist 12. ja 52. nädalal võrreldes platseeboga (vt tabel 34). Dupilumabiga ravitud patsientidel täheldati kopsufunktsiooni ulatuslikumat paranemist (bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ LS keskmine muutus algväärtusest) võrreldes platseeboga juba 2. nädalal (BOREAS) (esimene hindamine) ja 4. nädalal (NOTUS) ning see püsis 52. nädalal (vt joonised 12a ja 12b).

Uuringus BOREAS täheldati dupilumabiga ravitud patsientidel bronhodilataatori kasutamise järgse FEV₁, bronhodilataatori kasutamise järgse FEV₁/FVC suhte ning bronhodilataatori kasutamise eelse FVC kiiret paranemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal (esimene hindamine) ja see püsis 52. nädalani. Uuringus NOTUS täheldati dupilumabiga ravitud patsientidel bronhodilataatori kasutamise järgse FEV₁ ja bronhodilataatori kasutamise järgse FEV₁/FVC suhte kiiret paranemist võrreldes platseeboga juba vastavalt 8. ja 2. nädalal ning see püsis 52. nädalani.

Tabel 34: kopsufunktsiooni tulemusnäitajate keskmine muutus algväärtusest uuringutes BOREAS ja NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	Platseebo (N = 471)	Erinevus (95 % CI) dupilumab vs. platseebo	Dupilumab (N = 470)	Platseebo (N = 465)	Erinevus (95 % CI) dupilumab vs. platseebo
Bronhodilataatori kasutamise eelse FEV ₁ muutus algväärtusest 12. nädalal, LS keskmine (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 kuni 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 kuni 0,124) ^f
Bronhodilataatori kasutamise eelse FEV ₁ muutus algväärtusest 52. nädalal, LS keskmine (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 kuni 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 kuni 0,113) ^g
Bronhodilataatori kasutamise järgse FEV ₁ muutus algväärtusest 12. nädalal, LS keskmine (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 kuni 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 kuni 0,121) ^h
Bronhodilataatori kasutamise järgse FEV ₁ /FVC suhte muutus algväärtusest 12. nädalal, LS keskmine (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 kuni 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 kuni 0,028) ⁱ
Bronhodilataatori kasutamise eelse FVC muutus algväärtusest 12. nädalal, LS keskmine (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 kuni 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 kuni 0,126) ^j

LS = vähimruudud, SE = standardviga, FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht, FVC = forsseeritud vitaalkapatsiteet

^ap-väärtus < 0,0001, ^bp-väärtus = 0,0003 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, mitmesuse suhtes kohandatud)

^cnominaalne p-väärtus = 0,0010, ^dnominaalne p-väärtus = 0,0016 ^enominaalne p-väärtus = 0,0103

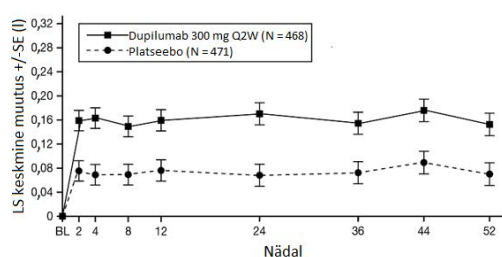
^fp-väärtus = 0,0001, ^gp-väärtus = 0,0182 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, mitmesuse suhtes kohandatud)

^h nominaalne p-väärtus = 0,0042, ⁱ nominaalne p-väärtus = 0,0020, ^j nominaalne p-väärtus = 0,0327

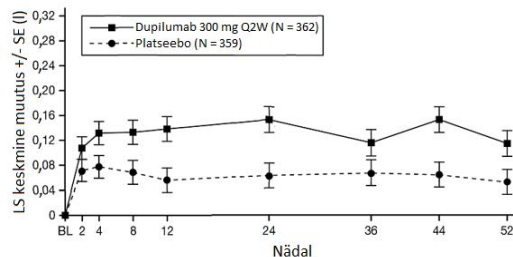
^k Efektiivsustulemused bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ keskmise muutuse kohta algväärtusest 52. nädalal on esitatud 721 patsiendi puhul 935-st, kes läbisid 52-nädalase raviperioodi või olid andmeanalüüsi ajaks uuringust lahkunud.

Joonis 12: bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ (l) keskmine muutus algväärtusest aja jooksul uuringutes BOREAS ja NOTUS^a

Joonis 12a. BOREAS



Joonis 12b. NOTUS



^a Efektiivsustulemused bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ keskmise muutuse kohta aja jooksul algväärtusest on esitatud 721 patsiendi puhul 935-st, kes läbisid 52-nädalase raviperioodi või olid andmeanalüüsi ajaks uuringust lahkunud.

Kõrgema FeNO algväärtusega (≥ 20 ppb) patsientide alamrühma analüüsis uuringus BOREAS (N = 383) parandas ravi dupilumabiga platseeboga võrreldes statistiliselt märkimisväärselt bronhodilataatori kasutamise eelset FEV₁ väärtust võrreldes algtasemega 12. nädalal (LS keskmine

muutus: 0,232 dupilumab vs. 0,108 platseebo; LS keskmine erinevus: 0,124 [95 % CI: 0,045; 0,203]; $p = 0,002$) ja 52. nädalal (LS keskmine muutus: 0,247 dupilumab vs. 0,120 platseebo; LS keskmine erinevus: 0,127 [95 % CI: 0,042; 0,212]; $p = 0,003$). Uuringus NOTUS täheldati kõrgema FeNO algväärtusega (≥ 20 ppb) patsientide alamrühmas statistiliselt olulist paranemist algväärtusest 12. nädalal ($N = 355$; LS keskmine muutus: 0,221 dupilumab vs. 0,081 platseebo; LS keskmine erinevus: 0,141 [95 % CI: 0,058; 0,223]; $p = 0,001$). Võrreldes platseeboga parandas ravi dupilumabiga bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ kõrgema FeNO algväärtusega (≥ 20 ppb) patsientide alamrühmas 52. nädalal uuringus NOTUS ($N = 264$; LS keskmine muutus: 0,176 dupilumab vs. 0,095 platseebo; LS keskmine erinevus: 0,081 [95 % CI: -0,019; 0,181]), kuid see ei olnud statistiliselt oluline.

Kopsufunktsiooni paranemist, mõõdetuna bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuse kaudu, täheldati kõigis eelnevalt määratletud alamrühmades, sh vanus, sugu, rass, suitsetamise staatus, vere eosinofiilide arv, ägenemiste arv eelnenud aastal (≤ 2 , 3 ja ≥ 4), suureannuseline IKS algtasemel ning eeldatav protsentuaalne FEV₁ algväärtus pärast bronhodilataatori kasutamist ($< 50\%$, $\geq 50\%$). Emfüseemiga patsientidel oli kopsufunktsiooni paranemine, mõõdetuna bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuse kaudu, kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus BOREAS täheldati SGRQ koguskoori statistiliselt märkimisväärset paranemist dupilumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga (LS keskmine muutus: -9,73 dupilumab vs. -6,37 platseebo; LS keskmine erinevus: -3,36 [95 % CI: -5,46; -1,27]; $p = 0,0017$). Uuringus NOTUS parandas dupilumab nominaalselt SGRQ koguskoori 52. nädalal võrreldes platseeboga (LS keskmine muutus: -9,82 dupilumab vs. -6,44 platseebo; LS keskmine erinevus: -3,37; 95 % CI: -5,81; -0,93]; $p = 0,007$).

Patsiendid, kelle FEV₁ väärtus pärast bronhodilataatori kasutamist oli $< 30\%$ või $> 70\%$

Uuringutest BOREAS ja NOTUS jäeti välja patsiendid, kelle FEV₁ väärtus pärast bronhodilataatori kasutamist sõeluuringu ajal oli $< 30\%$ või $> 70\%$. Siiski on olemas piiratud andmed patsientide kohta, kelle FEV₁ algväärtus pärast bronhodilataatori kasutamist on $< 30\%$ või $> 70\%$.

Kliiniline efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria korral

Kroonilise spontaanse urtikaaria arendusprogramm hõlmas kolme randomiseeritud topeltpimedat paralleelrühmadega mitmekeskuselist platseebokontrolliga 24-nädalast raviuuringut (uuring CUPID A, uuring CUPID B ja uuring CUPID C). Kõigis kroonilise spontaanse urtikaaria kliinilistes uuringutes kasutati dupilumabi koos H1 antihistamiinikumidega. Dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel toetavad uuringud CUPID A ja C, milles osalesid täiskasvanud ja lapsed (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel esinesid sümptomid hoolimata H1 antihistamiinikumide kasutamisest ja kes ei olnud varem saanud IgE-vastast ravi. Dupilumabi ohutust kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel toetavad uuringud CUPID A, B ja C. CUPID uuringutes said dupilumabi rühma patsiendid 1. päeval dupilumabi 600 mg subkutaanseid süsteid, millele järgnes 300 mg igal teisel nädalal. Vähem kui 60 kg kaaluvad noorukieas patsiendid said 1. päeval 400 mg dupilumabi, millele järgnes 200 mg igal teisel nädalal.

Uuringud CUPID A ja C

Uuringutes CUPID A ja C hinnati dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaariaga osalejatel, kellel esinesid sümptomid vaatamata H1 antihistamiinikumide kasutamisele ja kes ei olnud varem saanud IgE-vastast ravi. Nendes uuringutes osales 289 patsienti vanuses 6 aastat ja vanemad, kes randomiseeriti saama dupilumabi iga kahe nädala järel ($N = 144$) või platseebot ($N = 145$), mis lisati antihistamiiniga põhiravile.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli urtikaaria aktiivsuse skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (*urticaria activity score over 7 days*, UAS7) 24. nädalal. Haiguse raskust mõõdeti iganädalase

urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0...42) abil, mis on iganädalase sügeluse raskusastme skoori (*itch severity score*, ISS7, vahemik 0...21) ja iganädalase kuplade arvu skoori (*hive count score*, HSS7 vahemik 0...21) liitsumma.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli sügeluse raskusastme skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (ISS7) 24. nädalal. ISS7 skoor defineeriti kui 7-päevase perioodi jooksul samal kellaajal registreeritud igapäevaste sügeluse raskusastmete skooride (ISS) summa, mis jäi vahemikku 0 kuni 21.

Täiendavate teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid nõgestõve raskusastme skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (HSS7) 24. nädalal ja patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalal $UAS7 \leq 6$ ja $UAS7 = 0$.

Uuringute CUPID A ja C demograafilised ja lähteväärtuse näitajad on esitatud all tabelis 35.

Tabel 35: demograafilised andmed ja lähteväärtused (uuringud CUPID A ja C)

Näitaja	Uuring CUPID A (N = 138)	Uuring CUPID C (N = 151)	Koondandmed (N = 289)
Vanus (aastates), keskmine (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% mehed	34,1	29,8	31,8
KMI (kg/m ²), keskmine (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Haiguse kestus, keskmine (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
UAS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Raske kroonilise spontaanse urtikaaria haiguse aktiivsus (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
ISS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
HSS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
UCT skoor, keskmine (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kogu IgE lähteväärtus (RÜ/ml,) mediaan	101,0	107,3	103,0

Uuringute CUPID A ja C esmaste ja teisest tulemusnäitajate tulemused on esitatud tabelis 36.

Tabel 36: Uuringute CUPID A ja C esmaste ja teisest tulemusnäitajate tulemused

	UURING CUPID A			Uuring CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Platseebo (N = 68)	Dupilumabi ja platseebo erinevus (95% CI) ^b	Dupilumab (N = 74)	Platseebo (N = 77)	Dupilumabi ja platseebo erinevus (95% CI) ^b
Esmane tulemusnäitaja						
UAS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)
Teised tulemusnäitajad						
ISS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)
HSS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)

	UURING CUPID A			Uuring CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Platseebo (N = 68)	Dupilumab vs. platseebo šansside suhe (95% CI) ^b	Dupilumab (N = 74)	Platseebo (N = 77)	Dupilumab vs. platseebo šansside suhe (95% CI) ^b
Patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal UAS7 ≤ 6 ^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)
Patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal UAS7 = 0 ^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)

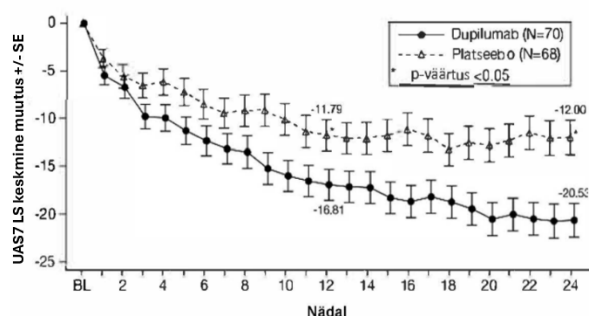
^a Esitatud väärtused on vähimruutude keskmine muutus lähteväärtusest (standardviga) pidevate muutujate korral ning ravivastuse saanud inimeste arv ja protsent binaarsete muutujate korral.

^b Erinevus on pidevate muutujate korral vähimruutude keskmise erinevus ja binaarsete muutujate korral šansside suhe.

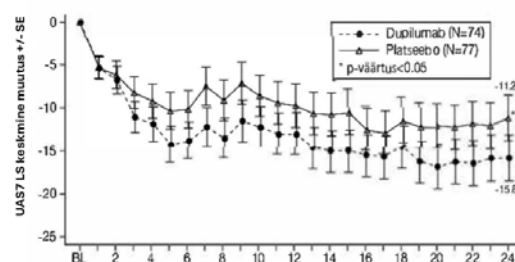
Dupilumabiga ravi viis UAS7 paranemiseni 24-nädalase raviperioodi jooksul (joonis 13).

Joonis 13: Vähimruutude keskmise muutus lähteväärtusest UAS7-s kuni 24. nädalani uuringute CUPID A ja C ITT populatsioonis

Joonis 13a. Uuring A



Joonis 13b. Uuring C



Sarnast paranemist HSS7 ja ISS7 puhul täheldati 24 nädala jooksul.

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust on tõendatud atoopilise dermatiidiga lastel vanuses 6 kuud ja vanemad. Dupilumabi kasutamist selles vanuserühmas toetab uuring AD-1526, mis hõlmas 251 mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12...17 aastat, uuring AD-1652, mis hõlmas 367 last vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit, ja uuring AD-1539, mis hõlmas 162 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (neist 125 lapsel oli raske atoopiline dermatiit). Pikaajalist kasutamist toetab uuring AD-1434, kuhu kaasati 823 last vanuses 6 kuud kuni 17 aastat; see hõlmas 275 noorukit, 368 last vanuses 6...11 aastat ning 180 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat. Ohutus ja efektiivsus olid atoopilise dermatiidiga 6 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel, 6...11-aastastel lastel, noorukitel (vanuses 12...17 aastat) ja täiskasvanutel üldiselt ühetaolised (vt lõik 4.8). Ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel, kes on nooremad kui 6 kuud, ei ole tõestatud.

Astma

Uuringusse QUEST kaasati kokku 107 mõõduka kuni raske astmaga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat ja nad manustasid dupilumabi annuses 200 mg (N=21) või 300 mg (N=18), või sobivat platseebot kas 200 mg (N=34) või 300 mg (N=34) igal teisel nädalal. Efektiivsust raske astma

ägenemiste ja kopsutalitluse suhtes täheldati nii noorukitel kui täiskasvanutel. Olulist FEV₁ paranemist (LS keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega 12. nädalal) täheldati nii annusega 200 mg igal teisel nädalal kui ka annusega 300 mg igal teisel nädalal (vastavalt 0,36 l ja 0,27 l). Annusega 200 mg igal teisel nädalal vähenes patsientidel raskete ägenemiste määr kooskõlas täiskasvanutega. Ohutusprofiil oli noorukitel üldiselt sarnane täiskasvanutega.

Pikaajalisse avatud uuringusse (TRAVERSE) kaasati kokku 89 mõõduka kuni raske astmaga noorukit vanuses 12...17 aastat. Selles uuringus oli teise tulemusnäitajana hinnatud efektiivsus sarnane kesksetes uuringutes täheldatuga ning püsis 96 nädalat.

Uuringus VOYAGE osales kokku 408 last vanuses 6...11 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske astma. Uuringus hinnati annuseid 100 mg igal teisel nädalal ja 200 mg igal teisel nädalal. Dupilumabi efektiivsus annuses 300 mg igal neljandal nädalal 6...11 lastel on ekstrapoleeritud efektiivsuse tulemustest annuse 100 mg ja 200 mg igal teisel nädalal järgi uuringus VOYAGE ning 200 mg ja 300 mg igal teisel nädalal täiskasvanutel ja noorukitel (QUEST). Patsiendid, kes läbisid uuringu VOYAGE raviperioodi, said osaleda avatud jätku-uuringus (EXCURSION). Selles uuringus said 300 mg igal neljandal nädalal 18 patsienti 365-st (≥ 15 kg kuni < 30 kg) ning ohutusprofiil oli sarnane uuringus VOYAGE täheldatuga. Ravimi ohutus ja efektiivsus < 6 -aastastel astmaga lastel ei ole tõestatud.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus eosinofiilse ösofagiidi ravis on tõestatud 1...17-aastastel lastel. Dupilumabi kasutamist selles populatsioonis toetavad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud ning täiendavad farmakokineetilised andmed. Kokku 72 last vanuses 12...17 aastat said 24 nädala jooksul dupilumabi 300 mg igal nädalal või platseebot (TREET A- ja B-osad). Neist A- ja B-osas oli dupilumabiga ravitud patsiente 37; 34 jätkas ravi 300 mg igal nädalal veel 28 nädalat (TREET C-osa). Kokku 71 last vanuses 1...11 aastat said 16 nädala jooksul dupilumabi 100 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal, 300 mg igal teisel nädalal või platseebot (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS A-osa). Neist 37 dupilumabiga ravitud A-osa patsienti jätkasid ravi nende dupilumabi raviskeemidega veel 36 nädalat (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS B-osa). Dupilumabi 300 mg igal nädalal kasutamist eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg toetab ka populatsiooni farmakokineetiline analüüs (vt lõik 5.1). Dupilumabi ohutus ja efektiivsus täiskasvanutel ja lastel olid sarnased (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis on tõestatud lastel vanuses 2...17 aastat.

Ohutus ja efektiivsus < 2 aasta vanustel kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuringutesse CUPID A, B ja C kaasati kokku 12 kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukit vanuses 12...17 aastat, kes said dupilumabi 200 mg igal teisel nädalal (30 kg kuni < 60 kg), 300 mg igal teisel nädalal (≥ 60 kg) või platseebot. Dupilumabi efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis noorukitel põhineb selle seisundiga täiskasvanute efektiivsuse ekstrapoleerimisel. Soovitav annus noorukitel põhineb kehakaalul.

Uuringutesse CUPID (A ja C) ning PKM16982 kaasati kokku 20 kroonilise spontaanse urtikaariaga last vanuses 2...11 aastat. 18 last said dupilumabi (200 mg iga 4 nädala järel (5 kg kuni < 15 kg), 300 mg iga 4 nädala järel (15 kg kuni < 30 kg) või 200 mg iga 2 nädala järel (30 kg kuni < 60 kg)) ja 2 said platseebot. Dupilumabi efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis 2...11-aastastel lastel põhineb selle seisundiga täiskasvanute efektiivsuse ekstrapoleerimisel. Lastele soovitatav annus põhineb kehakaalul.

Dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaaria ravis 2...11-aastastel lastel toetab ka uuring PKM16982, milles osales 15 patsienti, kes said 200 mg iga 4 nädala järel (N =1), 300 mg iga 4 nädala järel (N=6) või 200 mg iga 2 nädala järel (N=8).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada dupilumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada dupilumabiga läbi viidud uuringute tulemused kõigi alarühmade kohta ninapolüpoosi, *prurigo nodularis*'e, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja bulloosse pemfigoidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dupilumabi farmakokineetika on atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, *prurigo nodularis*'ega, eosinofiilse ösofagiidiga, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel sarnane.

Imendumine

Pärast dupilumabi 75...600 mg annuse ühekordset subkutaanset manustamist täiskasvanutele oli mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsioonini seerumis (t_{max}) 3...7 päeva. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on dupilumabi absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist sarnane atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga, eosinofiilse ösofagiidiga, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel, vahemik 61 % kuni 64 %.

Pärast manustamist 600 mg algannusena ja edasi 300 mg iga kahe nädala järel või 300 mg igal teisel nädalal ilma küllastusannuseta saavutati tasakaalukontsentratsioon 16. nädalal. Kõikide kliiniliste uuringute põhjal oli keskmine madalaim tasakaalukontsentratsiooni vahemik ($\pm$ standardhälve, SD) annusega 300 mg igal teisel nädalal $55,3 \pm 34,3$ µg/ml kuni $81,5 \pm 43,9$ µg/ml, 300 mg igal nädalal $172 \pm 76,6$ µg/ml kuni $195 \pm 71,7$ µg/ml ja 200 mg igal teisel nädalal $29,2 \pm 18,7$ kuni $36,5 \pm 22,2$ µg/ml.

Jaotumine

Dupilumabi jaotusruumala oli populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal hinnanguliselt 4,6 l, mis näitab, et dupilumab jaotub peamiselt vereringes.

Biotransformatsioon

Spetsiifilisi metabolismi uuringuid ei ole läbi viidud, sest dupilumab on valk. Dupilumab laguneb eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Dupilumab elimineerub paralleelselt lineaarse ja mittelineaarse raja vahendusel. Kõrgemate kontsentratsioonide korral toimub dupilumabi eliminatsioon peamiselt mitteküllastuva proteolüütilise raja kaudu, kuid madalamate kontsentratsioonide korral domineerib mittelineaarne küllastuv eliminatsioon IL-4R α toimesihtkoha vahendusel.

Pärast viimast dupilumabi tasakaalukontsentratsiooni annust 300 mg üks kord nädalas, 300 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal, 300 mg igal neljandal nädalal või 200 mg igal neljandal nädalal on mediaanne aeg languseni allapoole mõõdetavat taset populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt vahemikus 9...13 nädalat täiskasvanutel ja noorukitel ning ligikaudu 1,5 korda ja 2,5 korda pikem vastavalt 6...11-aastastel lastel ning alla 6-aastastel lastel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemne saadavus suureneb mõõdetuna kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) pärast dupilumabi ühekordset subkutaanset annust 75...600 mg enam kui annusega proportsionaalselt mittelineaarse kliirensi tõttu.

Patsientide erirühmad

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta sugu kliiniliselt olulisel määral dupilumabi süsteemset saadavust.

Eakad

1539 atoopilise dermatiidiga patsiendi hulgas, sealhulgas atoopilise käte ja jalgade dermatiidiga patsiendid, keda raviti dupilumabiga 2. faasi annusevahemiku uuringus või 3. faasi platseebokontrolliga uuringutes, oli 71 patsienti vanuses 65 aastat või eakamad.

Ehkki eakamatel ja noorematel patsientidel ei täheldatud erinevusi ohutuses või efektiivsuses, ei olnud 65-aastaste ja eakamate patsientide arv piisav, et teha kindlaks, kas nende ravivastus erineb nooremate patsientide omast.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei leitud, et vanus omaks mis tahes kliiniliselt olulist mõju dupilumabi süsteemsele saadavusele. Analüüs hõlmas siiski vaid 61 patsienti vanuses üle 65 aasta.

Dupilumabiga kokku puutunud 1977 astmaga patsiendist oli 240 patsienti 65-aastased või vanemad ja 39 patsienti 75-aastased või vanemad. Neis vanuserühmades ei erinenud efektiivsus ja ohutus uuringu üldpopulatsioonist.

Dupilumabiga kokku puutunud ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidest oli ainult 79 patsienti vanuses üle 65 aasta ja nende seas 11 patsienti vanuses 75 aastat või vanemad.

152-st dupilumabiga kokku puutunud *prurigo nodularis*'ega patsiendist 37 olid 65-aastased või vanemad. Kokku 8 patsienti olid 75-aastased või vanemad. Efektiivsus ja ohutus olid nendes vanuserühmades sarnased uuringu üldpopulatsiooniga.

Dupilumabi sai vaid 2 üle 65-aastast eosinofiilse ösofagiidiga patsienti.

938-st dupilumabi saanud kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendist 551 olid 65-aastased või vanemad, sh 116 patsienti olid 75-aastased või vanemad. Efektiivsus ja ohutus oli selles vanuserühmas sarnane uuringu üldpopulatsiooniga.

198-st dupilumabi saanud kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiendist 30 olid 65-aastased ja vanemad, sh 7 patsienti olid 75-aastased ja vanemad. Efektiivsus ja ohutus oli selles vanuserühmas sarnane uuringu üldpopulatsiooniga.

Etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta etniline kuuluvus kliiniliselt olulisel määral dupilumabi süsteemset saadavust.

Maksakahjustus

Oodatavalt ei eritu dupilumab kui monoklonaalne antikeha oluliselt maksa kaudu. Maksakahjustuse mõju dupilumabi farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Neerukahjustus

Oodatavalt ei eritu dupilumab kui monoklonaalne antikeha oluliselt neerude kaudu. Neerukahjustuse mõju dupilumabi farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta kerge või mõõdukas neerukahjustus kliiniliselt olulisel

määral dupilumabi süsteemset saadavusest. Raske neerukahjustusega patsientide osas on andmed väga piiratud.

Kehakaal

Dupilumabi jääkkontsentratsioon oli suurema kehakaaluga patsientidel madalam ilma olulise mõjuta efektiivsusele. Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kliinilistes uuringutes osales ainult 6 dupilumabiga ravitud patsienti, kelle kehakaal oli ≥ 130 kg.

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei mõjutanud vanus dupilumabi kliirensit täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. 6 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel suurenes kliirens koos vanusega, kuid jääb soovitud annustamisskeemi korral normi piiridesse.

Dupilumabi farmakokineetikat ei ole atoopilise dermatiidiga lastel (vanuses < 6 kuud või kehakaaluga < 5 kg) uuritud.

12...17 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga noorukitel, kellele manustati igal teisel nädalal annus 200 mg (kehakaal < 60 kg) või 300 mg (kehakaal ≥ 60 kg), oli dupilumabi keskmine madalaim ($\pm$ SD) tasakaalukontsentratsioon $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

6...11 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga lastel, kellele uuringus AD-1652 manustati igal neljandal nädalal 300 mg (kehakaal ≥ 15 kg), oli keskmine madalaim ($\pm$ SD) tasakaalukontsentratsioon $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. Uuringus AD-1434 oli 6...11 aasta vanustel lastel, kelle ravi alustati annusega 300 mg igal neljandal nädalal (kehakaal ≥ 15 kg) ning kellele annust suurendati tasemele 200 mg igal teisel nädalal (kehakaal ≥ 15 kg kuni < 60 kg) või 300 mg igal teisel nädalal (kehakaal ≥ 60 kg), 16. nädalal keskmine madalaim ($\pm$ SD) tasakaalukontsentratsioon $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Farmakokineetilise simulatsiooni põhjal saavutatakse 6...11-aastastel lastel, kes saavad ravi annusega 300 mg igal neljandal nädalal, algannustega 300 mg 1. ja 15. päeval ja algannusega 600 mg 1. päeval sama tasakaalukontsentratsioon.

6 kuu kuni 5 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga lastel, kellele manustati igal neljandal nädalal annus 300 mg (≥ 15 kg kuni < 30 kg) või 200 mg (≥ 5 kg kuni < 15 kg), oli keskmine madalaim $\pm$ SD tasakaalukontsentratsioon vastavalt $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ või $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Dupilumabi farmakokineetikat astmaga lastel (< 6 -aastastel) ei ole uuritud.

Uuringusse QUEST kaasati kokku 107 astmaga noorukit vanusevahemikus 12...17 aastat. Dupilumabi keskmine madalaim ($\pm$ SD) tasakaalukontsentratsioon oli annusega 300 mg igal teisel nädalal $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ ja annusega 200 mg igal teisel nädalal vastavalt $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Noorukitel ei täheldatud kehakaalu suhtes kohandamisel vanusega seotud farmakokineetika erinevusi.

Uuringus VOYAGE hinnati dupilumabi farmakokineetikat 270 mõõduka kuni raske astmaga patsiendil pärast ravimi subkutaanset manustamist kas 100 mg igal teisel nädalal (91 lapsele kehakaaluga < 30 kg) või 200 mg igal teisel nädalal (179 lapsele kehakaaluga ≥ 30 kg). Populatsiooni FK analüüsis oli dupilumabi jaotusruumala hinnanguliselt ligikaudu 3,7 l. Tasakaalukontsentratsioonid saavutati 12. nädalaks. Keskmine $\pm$ SD minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid olid vastavalt $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ ja $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulatsioonil subkutaanse annusega 300 mg igal neljandal nädalal lastele vanuses 6...11 aastat ja kehakaaluga ≥ 15 kg kuni < 30 kg või ≥ 30 kg kuni < 60 kg olid prognoositavad tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid sarnased minimaalsete kontsentratsioonidega nii annuse 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg) kui ka 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg) puhul. Lisaks olid simulatsioonil subkutaanse annusega 300 mg igal neljandal nädalal lastele vanuses 6...11 aastat ja kehakaaluga ≥ 15 kg kuni < 60 kg prognoositavad tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid sarnased nendega, mille efektiivsus on tõestatud täiskasvanutel ja noorukitel. Pärast viimast tasakaalukontsentratsiooni annust oli aja mediaan dupilumabi

kontsentratsioonide alanemiseni alla alumise määramispiiri hinnatuna populatsiooni FK analüüsi abil 14...18 nädalat annustega 100 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal.

Ninapolüpoosiga krooniline rinosinusiit

Ninapolüpoosiga kroonilist rinosinusiiti lastel tavalisel ei teki. Dupilumabi farmakokineetikat ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga lastel (vanuses < 18 aasta) ei ole uuritud.

Prurigo nodularis

Dupilumabi farmakokineetikat *prurigo nodularis*'ega lastel (vanuses < 18 aasta) ei ole uuritud.

Eosinofiilne ösofagiit

Uuringu TREET osades A ja B osales kokku 35 eosinofiilse ösofagiidiga 12...17-aastast noorukit kehakaaluga ≥ 40 kg, kes said 300 mg annuse igal nädalal. Dupilumabi keskmine $\pm$ SD tasakaaluseisundi minimaalne kontsentratsioon oli $227 \pm 95,3$ µg/ml.

Kliinilises uuringus (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS A-osa) uuriti dupilumabi farmakokineetikat 36 eosinofiilse ösofagiidiga lapsel vanuses 1...11 aastat, kes said dupilumabi ≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal)]; dupilumabi keskmine $\pm$ SD minimaalne tasakaalukontsentratsioon $163 \pm 60,8$ mcg/ml.

Simulatsioonid 1...11-aastaste lastele viidi läbi populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil, et ennustada dupilumabi minimaalseid tasakaalukontsentratsioone järgmiselt: ≥ 15 kuni < 30 kg, kes saavad 200 mg igal teisel nädalal (170 ± 78 mcg/ml); ≥ 30 kuni < 40 kg, kes saavad 300 mg igal teisel nädalal (158 ± 63 mcg/ml); või ≥ 40 kg, kes saavad 300 mg igal nädalal (276 ± 99 mcg/ml).

Minimaalseid tasakaalukontsentratsioone simuleeriti ka täiskasvanutele ja 12...17-aastastele lastele ning ≥ 30 kuni < 40 kg kaaluvatel patsientidele, kes saavad 300 mg igal teisel nädalal (159 ± 61 mcg/ml).

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Lastel kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust tavaliselt ei esine. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega lastel (vanuses < 18 aasta) ei ole dupilumabi farmakokineetikat uuritud.

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupilumabi kasutamist annustes 200 mg iga 4 nädala järel, 300 mg iga 4 nädala järel või 200 mg iga 2 nädala järel 2...11-aastastel kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel kehakaaluga < 60 kg toetab populatsiooni farmakokineetika analüüs.

Farmakokineetikat kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel (< 2-aastastel) ei ole kindlaks tehtud.

Uuringutes CUPID A, B ja C osales kokku 12 kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat. 5-l kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukieas patsiendil, kes said dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal või 200 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, olid täheldatud tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid samas individuaalsete tasakaaluseisundi minimaalsete kontsentratsioonide vahemikus nagu kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanud patsientidel, kes said dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

Uuringutes PKM16982 ja CUPID (A ja C) osales kokku 20 kroonilise spontaanse urtikaariaga last vanuses 2...11 aastat. 18 kroonilise spontaanse urtikaariaga lapsel vanuses 2...11 aastat, kes said dupilumabi annustes 200 mg iga 4 nädala järel, 300 mg iga 4 nädala järel või 200 mg iga 2 nädala järel, oli 24. nädalal täheldatud keskmine tasakaaluseisundi minimaalne kontsentratsioon $\pm$ SD $91,1 \pm 39,4$ mcg/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse (k.a ohutuse farmakoloogilised tulemusnäitajad) ja reproduktsiooni ning arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Dupilumabi võimalikku mutageensust ei ole hinnatud; monoklonaalsed antikehad ei kahjusta tõenäoliselt DNA-d või kromosoomi.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole dupilumabiga läbi viidud. Olemasoleva tõendusmaterjali (IL-4R α pärssimisega seotud ja loomade toksikoloogia andmed surrogaatantikehadega) hindamise tulemused ei viita dupilumabi kartsinogeensele toimele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringus ahvidega, kasutades ahvide IL-4R α spetsiifilist surrogaatantikeha, ei täheldatud loote arenguhäireid IL-4R α -ga küllastunud annuses.

Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse tõhustatud uuringus ei ilmnenud kõrvaltoimeid emasloomadele ega nende järeltulijatele 6 kuud pärast sünnitust või sündi.

Fertiilsusuuringud, mis teostati isaste ja emaste hiirtega, kasutades hiire IL-4R α vastast hiire surrogaatantikeha, ei näidanud viljakuse langust (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinmonovesinikkloriid
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumatsetaattrihiüdraat
Jää-äädikhape (E260)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Vajadusel võib süstli või pen-süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Dupilumab 300 mg süstelahus süstlis

2 ml lahust silikoonkattega I tüüpi klaasist süstlis koos nõelakaitsega, koos 27-kaliibrilise 12,7 mm (½-tollise) õhukese seinaga roostevabast terasest nõelaga.

Pakendi suurused:

- 1 süstel;
- 2 süstlit;
- mitmikpakend, mis sisaldab 6 süstlit (3 pakendit kahe süstliga).

Dupilumab 300 mg süstelahus pen-süstlis

2 ml lahust silikoonkattega I tüüpi klaasist pen-süstlis koos 27-kaliibrilise 12,7 mm (½-tollise) õhukese seinaga roostevabast terasest nõelaga.

Pen-süstel on saadaval kas ümara kattega ja noolega ümbritsetud ovaalse vaateaknaga või ruudukujulise servadega kattega ja ovaalse ilma nooleta vaateaknaga.

Pakendi suurused:

- 1 pen-süstel;
- 2 pen-süstlit;
- 6 pen-süstlit;
- mitmikpakend, mis sisaldab 6 pen-süstlit (2 pakendit kolme pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Põhjalikud juhised Dupixent'i manustamiseks süstlis või pen-süstlis on toodud pakendi infolehe lõpus.

Lahus peab olema selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane. Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi lahust kasutada.

Pärast 300 mg süstli või pen-süstli külmpapist välja võtmist tuleb sel lasta soojeneda toatemperatuurini kuni 25 °C, oodates 45 minutit enne Dupixent'i süstimist.

Süstlit või pen-süstlit ei tohi hoida kuumuse või otsese päikesevalguse käes ja seda ei tohi raputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Asetage süstel või pen-süstel pärast kasutamist teravate asjade mahutisse ja hävitage vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge taaskasutage mahutit.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus süstlis
Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dupilumab 200 mg süstelahus süstlis

Üks üheannuseline süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg süstelahus pen-süstlis

Üks üheannuseline pen-süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

Dupilumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud täielikult humaniseeritud monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 2,28 mg polüsorbaati 80 ühes 200 mg annuses (1,14 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane steriilne lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi, pH tasemega ligikaudu 5,9.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud ja noorukid

Dupixent on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellele on näidustatud süsteemne ravi.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 11 aastat

Dupixent on näidustatud raske atoopilise dermatiidi raviks lastel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat, kellele on näidustatud süsteemne ravi.

Astma

Täiskasvanud ja noorukid

Dupixent on näidustatud täiendava ravimina säilitusraviks raske 2. tüüpi põletikulise astma korral, mida iseloomustab eosinofiilide arvu suurenemine veres ja/või fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) sisalduse tõus väljahingatavas õhus, vt lõik 5.1, täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellel ravivastus suures annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele koos teiste säilitusravi ravimitega on ebapiisav.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupixent on näidustatud täiendava ravimina säilitusraviks raske 2. tüüpi põletikulise astma korral, mida iseloomustab eosinofiilide arvu suurenemine veres ja/või fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) sisalduse tõus väljahingatavas õhus (vt lõik 5.1) 6...11-aastastel lastel, kellel ravivastus mõõdukas kuni suures annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele koos teiste säilitusravi ravimitega on ebapiisav.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupixent on näidustatud eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg, kelle ravivastus tavapärase farmakoloogilise raviga on ebapiisav, kes seda ei talu või kellele see ei sobi (vt lõik 5.1).

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupixent on näidustatud mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (2-aastased ja vanemad), kellel on ebapiisav ravivastus H1 antihistamiinikumidele ja kes ei ole varem kroonilise spontaanse urtikaaria raviks IgE-vastast ravi saanud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks dupilumab on näidustatud (vt lõik 4.1).

Annustamine

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg manustatuna subkutaanse süstena igal teisel nädalal.

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi soovitatav annus noorukitele vanuses 12...17 aastat on tabelis 1.

Tabel 1: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga noorukitele vanuses 12...17 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi soovitatav annus lastele vanuses 6...11 aastat on tabelis 2.

Tabel 2: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal*, alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*patsientidele kehakaaluga 15 kg kuni vähem kui 60 kg võib arsti otsuse põhjal annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupilumabi soovitatav annus lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat on tabelis 3.

Tabel 3: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste)	300 mg igal neljandal nädalal

Dupilumabi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Kasutada võib paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid, kuid seda tuleb teha ainult probleemsetel kehaosadel, nt nägu, kael, kergesti hõõrduvad ja hauduvad (intertriginoossed) nahapiirkonnad ning genitaalid.

Tuleb kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kellel pärast 16-nädalast atoopilise dermatiidi ravi ei ole ilmnenud ravivastust. Mõnel esialgu osalise ravivastusega patsiendil võib seisund paraneda ravi jätkamisel üle 16 nädala. Kui on vajalik katkestada ravi dupilumabiga, saab patsiente siiski edukalt uuesti ravida.

Astma

Täiskasvanud ja noorukid

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat) on:

- algannusena 400 mg (kaks 200 mg süstet), millele järgneb 200 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena;
- suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva, ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi soovitatav annus 6...11-aastastel lastel on näidatud tabelis 4.

Tabel 4: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks astmaga lastele vanuses 6...11 aastat

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

Lastel (vanuses 6...11 aastat), kellel on astma koos kaasuva raske atoopilise dermatiidiga (heakskiidetud näidustus), on soovitatav annus toodud tabelis 2.

Patsiendid, keda samaaegselt ravitakse suukaudsete kortikosteroididega, võivad pärast dupilumabi kliinilise kasu ilmnamist vähendada steroidi annust (vt lõik 5.1). Steroidide annust on soovitatav vähendada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb kaaluda vähemalt üks kord aastas, tuginedes arsti hinnangule patsiendi astma üle kontrolli saavutamise taseme kohta.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutele, noorukitele ning 1-aastastele ja vanematele lastele, kehakaaluga vähemalt 15 kg, on toodud tabelis 5.

Tabel 5: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutele, noorukitele ning 1-aastastele ja vanematele lastele

Kehakaal	Annus
15 kuni vähem kui 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
30 kuni vähem kui 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
40 kg või rohkem	300 mg igal nädalal

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks.

Krooniline spontaanse urtikaaria

Täiskasvanud

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Lapsed ja noorukid (vanuses 6...17 aastat)

Dupilumabi soovitatav annus 6...17-aastastele lastele ja noorukitele on näidatud tabelis 6.

Tabel 6: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele vanuses 6 kuni 17 aastat*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

2...5 aasta vanused lapsed

Dupilumabi soovitatav annus 2...5 aasta vanustele lastele on näidatud tabelis 7.

Tabel 7: dupilumabi annus subkutaanseks manustamiseks kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele vanuses 2...5 aastat

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupilumabi annustamist kauem kui 24 nädalat ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria korral uuritud. 24 nädala pärast tuleb ravi jätkamise vajadust perioodiliselt hinnata. Patsientidel, kellel ei ole 24-nädalase kroonilise spontaanse urtikaaria ravi järel ravivastust täheldatud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Manustamata annus

Kui vahele on jäänud igal nädalal manustatav annus, tuleb see manustada esimesel võimalusel ning alustada sellest kuupäevast uut raviskeemi.

Kui vahele on jäänud igal teisel nädalal manustatav annus, tuleb süste teha 7 päeva jooksul pärast annuse vahelejäämist ning seejärel jätkata patsiendi algse raviskeemi järgi. Kui vahelejäanud annust ei

ole manustatud 7 päeva jooksul, tuleb oodata järgmise plaanipärase annuse aega vastavalt algsele raviskeemile.

Kui vahele on jäänud iga nelja nädala järel manustatav annus, tuleb süste teha 7 päeva jooksul pärast annuse vahelejäämist ning seejärel jätkata patsiendi algse raviskeemi järgi. Kui vahelejäanud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, tuleb annus manustada kohe, alustades uue raviskeemiga alates sellest kuupäevast.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei soovitata (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on olemas väga piiratud andmed (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Kehakaal

Annuse kohandamist kehakaalule ei soovitata vähemalt 12-aastastele astmaga patsientidele ega atoopilise dermatiidiga või kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutele (vt lõik 5.2).

Lapsed

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel vanuses kuni 6 kuud ei ole tõestatud. Dupilumabi ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga < 5 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus raske astmaga alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus eosinofiilse ösofagiidiga alla 1-aastastel või < 15 kg kehakaaluga lastel ei ole tõestatud.

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Dupilumabi pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel. Dupilumabi süstel on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel ning 6 kuu vanustel ja vanematel lastel. Dupilumabi pen-süstel ei ole ette nähtud lastele, kes on nooremad kui 2 aastat.

Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstena reide või kõhtu, v.a 5 cm piirkond naba ümbruses. Kui süste teeb keegi teine, võib süstida ka õlavarde.

Iga süstel või pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Näidustuste korral, mis vajavad algannust 400 mg (vt lõik 4.2 „Annustamine“), manustage kaks järjestikust 200 mg süstet erinevatesse süstekohtadesse.

Süstekohta on soovitatav igal süstimisel vahetada. Vältida dupilumabi süstimist nahapiirkonda, mis on hell, kahjustunud, verevalumite või armidega.

Patsient võib dupilumabi süstida endale ise või dupilumabi võib manustada patsiendi hooldaja, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane. Enne kasutamist teha patsiendile ja/või tema hooldajale põhjalik koolitus dupilumabi ettevalmistamisest ja manustamisest vastavalt kasutamisinstruktsioonide pakendi infolehe lõpus. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele lastele manustab dupilumabi või jälgib manustamist täiskasvanu. On soovitatav, et 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustele lastele manustab dupilumabi hooldaja.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse akuutsed ägenemised

Dupilumabi ei tohi kasutada astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägedate sümptomite või akuutsete ägenemiste raviks. Dupilumabi ei tohi kasutada ägeda bronhospasmi või raske astmahoo (*status asthmaticus*) raviks.

Kortikosteroidid

Dupilumabiga ravi alustamisel ei ole soovitatav süsteemsete, paiksete või inhaleeritavate kortikosteroidide manustamist järsult katkestada. Kortikosteroidi annuse vähendamine peab vajadusel toimuma järk-järgult ja arsti otsese järelevalve all. Kortikosteroidi annuse vähendamine võib seonduda süsteemsete ärajätunähtudega ja/või seisundite avaldumisega, mida ravi süsteemse kortikosteroidiga enne pärssis.

Süsteemne ravi kortikosteroididega võib pärssida 2. tüüpi põletiku biomarkereid. Sellega peab arvestama 2. tüüpi diagnoosimisel patsientidel, kes saavad suukaudset ravi kortikosteroididega (vt lõik 5.1).

Ülitundlikkus

Süsteemse (kiire või aeglase) ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel lõpetada viivitamatult dupilumabi manustamine ja alustage asjakohast ravi. Teatatud on anafülaktilise reaktsiooni, angioödeemi, seerumtõve ja seerumtõvelaadsete reaktsioonide juhtudest. Anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem on tekkinud minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast dupilumabi manustamist (vt lõik 4.8).

Eosinofiilsed seisundid

Astma uuringuprogrammis osalenud täiskasvanud patsientidel on dupilumabi kasutamisel teatatud eosinofiilse pneumoonia juhtudest või vaskuliidist, mis vastab eosinofiilsele granulomatoosile koos polüangiidiga. Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringuprogrammis teatati kaasuva astmaga täiskasvanutel polüangiidiga eosinofiilsele granulomatoosile vastavatest vaskuliidijuhtudest nii dupilumabi kui platseeboga. Arste tuleb hoiatada vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite süvenemise, südamega seotud tüsistuste ja/või neuropaatia tekke kohta eosinofiiliaga patsientidel. Astma ravi saavatel patsientidel võib olla raske süsteemne eosinofiilia, mis mõnikord avaldub kliiniliselt eosinofiilse pneumoonia või vaskuliidina, mis vastab eosinofiilsele granulomatoosile koos polüangiidiga. Need on seisundid, mida sageli ravitakse süsteemselt kortikosteroididega. Need juhud võivad tavaliselt, aga mitte alati, olla seotud kortikosteroidide suukaudse annuse vähendamisega.

Ussnugiliste põhjustatud infektsioonid

Teadaoleva ussnugiliste infektsiooniga patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Dupilumab võib mõjutada immuunvastust ussnugiliste infektsioonidele, pärssides IL-4/IL-13 signaaliedastust. Olemasolev ussnugiliste infektsioon tuleb ravida enne dupilumabiga ravi alustamist. Kui patsient nakatub ravi ajal dupilumabiga ning ei allu ussnugiliste vastasele ravile, tuleb ravi dupilumabiga katkestada kuni infektsioonist tervistumiseni. 6...11-aastastel lastel, kes osalesid laste astma arendusprogrammis, teatati enterobiaasi juhtudest (vt lõik 4.8).

Konjunktiviidi ja keratiidiga seotud juhtumid

Dupilumabiga seoses on teatatud konjunktiviidi ja keratiidi juhtudest, peamiselt atoopilise dermatiidiga patsientidel. Mõned patsiendid teatasid nägemishäiretest (nt hägune nägemine) seoses konjunktiviidi ja keratiidiga (vt lõik 4.8).

Soovitada patsientidele, et nad teataksid tervishoiutöötajale uutest silmasümptomitest või nende süvenemisest. Dupilumabiga ravitud patsiendid, kellel tekib standardravile allumatu konjunktiviit või keratiidi nähud ja sümptomid, peavad läbima asjakohase oftalmoloogilise läbivaatuse (vt lõik 4.8).

Kaasuva astmaga patsiendid

Soovitada dupilumabi saavatel patsientidel, kellel on kaasuv astma, mitte kohandada ega lõpetada astmaravi ilma arstiga konsulteerimata. Jälgida patsiente, kellel on kaasuv astma, hoolikalt pärast dupilumabiga ravi lõpetamist.

Vaktsineerimine

Tuleb hoiduda elus- ja nõrgestatud elusvaktsiinide manustamisest samaaegselt dupilumabiga, sest kliiniline ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Soovitav on patsiendid nõuetekohaselt vaktsineerida vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhistele enne ravi alustamist dupilumabiga. Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid täpsemaid juhiseid elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamiseks patsientidele, kes saavad ravi dupilumabiga. Hinnatud on immuunvastust Tdap (teetanus, difteeria, atsellulaarne läkaköha) vaktsiinile ja meningokoki polüsahhariidvaktsiinile (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 200 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 2,28 mg polüsorbaat 80 ühes 200 mg annuses (1,14 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Immuunvastust vaktsineerimisele hinnati uuringus, milles atoopilise dermatiidiga patsiente raviti dupilumabi annusega 300 mg üks kord nädalas 16 nädala jooksul. Patsiente vaktsineeriti pärast 12-nädalast ravi dupilumabiga Tdap vaktsiiniga (teetanus, difteeria, läkaköha; T-rakust sõltuv) ja meningokoki polüsahhariidvaktsiiniga (T-rakust sõltumatu) ning immuunvastust hinnati 4 nädala pärast. Dupilumabiga ravitud ja platseebot saanud patsientide antikehade vastused mõlemale, teetanuse vaktsiinile ja meningokoki polüsahhariidvaktsiinile, olid sarnased. Uuringus ei täheldatud kummagi mitte-elusvaktsiini ja dupilumabi vahel kahjulikke vastasmõjusid.

Dupilumabiga ravitavatele patsientidele võib seega samaaegselt manustada inaktiveeritud või mitte-elusvaktsiine. Teavet elusvaktsiinide kohta vt lõigust 4.4.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel hinnati kliinilises uuringus dupilumabi mõju CYP substraatide farmakokineetikale. Uuringust saadud andmed ei näidanud dupilumabi kliiniliselt olulist toimet CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2C9 aktiivsusele.

Dupilumabi mõju samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide farmakokineetikale ei ole tõenäoline. Populatsioonianalüüsi alusel ei olnud sageli kaasuvalt manustatavatel ravimpreparaatidel toimet dupilumabi farmakokineetikale mõõduka kuni raske astmaga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dupilumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Dupilumabi tohib kasutada raseduse ajal ainult siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas dupilumab eritub rinnapiima või imendub süsteemselt pärast sissevõtmist. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või ravi dupilumabiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Loomuuringud ei näidanud viljakuse kahjustumist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dupilumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed atoopilise dermatiidi, astma ja ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidel on süstekoha reaktsioonid (hõlmavad punetust, turset, sügelust, valu ja paistetust), konjunktiviit, allergiline konjunktiviit, aralgia, suu herpes ning eosinofiilia. Eosinofiilse ösofagiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria korral teatati lisaks kõrvaltoimena süstekoha verevalumist või hematoomist. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria korral teatati lisaks kõrvaltoimena süstekoha induratsioonist ning dermatiidist süstekohal. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral teatati täiendavalt lööbest süstekohal. Harva on teatatud seerumitõve, seerumitõvelaadse reaktsiooni, anafülaktilise reaktsiooni ja haavandilise keratiidi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Tabelis 8 esitatud dupilumabi ohutusandmed on saadud peamiselt 12 juhuslikustatud platseebokontrolliga uuringust atoopilise dermatiidi, astma ja ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidel. Neis dupilumabi üldist ohutusprofiili esindavates uuringutes osales 4206 patsienti, kellele manustati dupilumabi ja 2326 patsienti, kes said kontrolliperioodil platseebot.

Tabelis 8 on loetletud kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgmisi kokkuleppelisi sagedusmääatlusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8: kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Konjunktiviit* Suu herpes*
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Eosinofiilia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt Harv	Angioödeem [#] Anafülaktiline reaktsioon Seerumtõbi Seerumtõvelaadsete reaktsioonid
<i>Silma kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Harv	Allergiline konjunktiviit* Keratiit* [#] Blefariit* [†] Silmasügelus* [†] Kuiv silm* [†] Haavandiline keratiit* ^{†#}
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Näolööve [#]
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Teadmata	Artralgia [#]
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Süstekoha reaktsioonid (hõlmavad punetust, turset, sügelust, valu, paistetust ja verevalumeid)

*silma kahjustused ja suu herpes tekkisid valdavalt atoopilise dermatiidi uuringutes.

[†]atoopilise dermatiidi uuringutes oli silmasügeluse, blefariidi ja kuiva silma sagedusmääratlus sage ning haavandilisel keratiidil aeg-ajalt.

[#]turuletulekujärjestest teatistest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Dupilumabi manustamise järgselt on väga harva teatatud anafülaktilise reaktsiooni, angioödeemi ning seerumtõve või seerumtõvelaadsete reaktsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Konjunktiviidi ja keratiidiga seotud haigusjuhtumid

Konjunktiviit ja keratiit ilmnasid sagedamini dupilumabiga ravitud atoopilise dermatiidiga patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega atoopilise dermatiidi uuringutes. Enamik konjunktiviidiga või keratiidiga patsientidest paranesid või olid paranemas raviperioodil. Pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225) oli konjunktiviidi ja keratiidi määr 5. aastal sarnane vastava määraga dupilumabi ravihaaras platseebokontrolliga atoopilise dermatiidi uuringutes. Konjunktiviidi ja keratiidi esinemissagedus astmaga ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel oli madal ning dupilumabi ja platseebot manustanud patsientidel samasugune. Dupilumabiga ravitud ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga ja sõlmelise sügätõvega patsientidel oli konjunktiviiti sagedamini kui platseebot saanutel, kuid harvem kui atoopilise dermatiidiga patsientidel. Eosinofiilse ösofagiidiga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientide seas oli konjunktiviidi esinemissagedus väike ning dupilumabi ja platseebo rühmades sarnane. Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, sõlmelise sügätõve, eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise spontaanse urtikaaria uuringuprogrammis keratiidi juhte ei esinenud (vt lõik 4.4).

Herpeetiline ekseem

Atoopilise dermatiidi 16-nädalase monoteeraapia uuringutes täiskasvanutel teatati herpeetilise ekseemist < 1 % dupilumabi rühmades ja < 1 % platseeborühmas. Atoopilise dermatiidi ravi 52-nädalases uuringus dupilumabi ja paikse kortikosteroidiga täiskasvanutel teatati herpeetilise ekseemist dupilumabi ja paikse kortikosteroidi rühmas 0,2 % ning platseebo ja paikse kortikosteroidi rühmas 1,9 %. Need määrad püsisid stabiilsena 5 aasta vältel pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Eosinofiilia

Eosinofiilide arvu algne keskmine tõus lähteväärtusest oli dupilumabiga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanud patsientidel atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria näidustustel. Eosinofiilide arv vähenes peaaegu algtasemeni uuringuravi ajal ning naases algtasemele astma ravi ohutuse avatud jätku-uuringus (TRAVERSE). Eosinofiilide keskmine arv veres langes allapoole uuringueelset lähteväärtust 20. nädalaks ja püsis kuni 5 aastat pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225). Sõlmelise sügatoõvega patsientidel ei täheldatud eosinofiilide keskmise arvu suurenemist veres võrreldes platseeboga (PRIME ja PRIME2). Eosinofiilse ösofagiidi uuringuravi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (BOREAS ja NOTUS) kestel vähenesid vere eosinofiilide keskmised arvud ja mediaanid ligikaudu lähteväärtuseni või püsisid allpool lähteväärtuse taset.

Ravi ajal tekkivat eosinofiiliat (≥ 5000 rakku/ μ l) täheldati < 3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja $< 0,5$ % platseebot manustanud patsientidest (uuringud SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST ja VOYAGE; SINUS-24 ja SINUS-52, PRIME ja PRIME2; TREET osad A ja B; BOREAS ja NOTUS; uuring CUPID A, B ja C).

Uuringus AD-1539 täheldati ravi ajal tekkivat eosinofiiliat (≥ 5000 rakku/ μ l) 8,4 %-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 0 %-l platseebot manustanud patsientidest; raviperioodi lõpuks vähenesid eosinofiilide arvu mediaanid lähteväärtusest väiksemaks.

Infektsioonid

16-nädalase atoopilise dermatiidi monoteeraapia kliinilistes uuringutes täiskasvanutel teatati tõsistest infektsioonidest 1,0 % platseebot saanud patsientidest ja 0,5 % dupilumabiga ravitud patsientidest. 52-nädalases atoopilise dermatiidi uuringus CHRONOS täiskasvanutel teatati tõsistest infektsioonidest 0,6 % platseebot manustanud patsientidest ja 0,2 % dupilumabiga ravitud patsientidest. Tõsiste infektsioonide määrad püsisid stabiilsena 5 aasta vältel pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Astma kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabiga võrreldes platseeboga. 24 nädala ohutuse koondandmetes teatati tõsistest infektsioonidest 1,0 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,1 % platseebot saanud patsientidest. 52-nädalases uuringus QUEST teatati tõsistest infektsioonidest 1,3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,4 % platseebot saanud patsientidest.

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kliiniliste uuringute ohutuse koondandmetes ei täheldatud infektsioonide sagenemist dupilumabiga ravitud platseeboga võrreldes. 52-nädalases uuringus SINUS-52 teatati tõsistest infektsioonidest 1,3 % dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,3 % platseebot saanud patsientidest.

Sõlmelise sügatoõve kliiniliste uuringute koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabi kasutamisel võrreldes platseeboga. Ohutuse koondandmete alusel teatati tõsistest infektsioonidest 1,3%-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 1,3%-l platseebot saanud patsientidest.

Eosinofiilse ösofagiidi TREET uuringute (osad A ja B) 24 nädala ohutuse koondandmete alusel oli infektsioonide üldine esinemus arvuliselt suurem dupilumabi rühmas (32,0%) võrreldes platseeboga (24,8%). Eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) oli infektsioonide üldine esinemus arvuliselt suurem platseeborühmas (41,2%) võrreldes dupilumabiga (35,8%). Eosinofiilse ösofagiidi uuringute TREET (osad A ja B) 24-nädalases ohutuse andmebaasis teatati tõsistest infektsioonidest 0,5%-l patsientidest, kes said ravi dupilumabiga, ning 0%-l patsientidest, kes said platseebot. Eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) tõsistest infektsioonidest ei teatatud. Ülemiste hingamisteede infektsioonide arv, mis koosneb mitmest terminist, sealhulgas, kuid mitte ainult, COVID-19, sinusiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon, oli eosinofiilse ösofagiidi uuringus TREET (osad A ja B) arvuliselt suurem dupilumabi puhul (17,2%) võrreldes platseeboga (10,3%) ning eosinofiilse ösofagiidi uuringus KIDS (osa A) dupilumabi puhul (26,9%) võrreldes platseeboga (20,6%).

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse kliiniliste uuringute koondandmetes ei täheldatud infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga. Tõsistest infektsioonidest teatati 4,9 %-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 4,8 %-l platseebot saanud patsientidest.

CUPID uuringute (A, B ja C) ohutuse koondandmetes ei täheldatud dupilumabi puhul infektsioonide üldise esinemissageduse suurenemist võrreldes platseeboga. Ohutuse koondandmetes täheldati tõsiseid infektsioone 0,5%-l dupilumabiga ravitud patsientidest ja 0,5%-l platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus PKM16982 dupilumabiga ravitud lastel tõsiseid infektsioone ei täheldatud.

Immunogeensus

Sarnaselt teiste ravimvalkudega võib dupilumab olla immunogeenne.

Ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud üldiselt dupilumabi süsteemset saadavust, ohutust või efektiivsust.

Ligikaudu 5 % atoopilise dermatiidi, astma või ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga patsientidest, kes manustasid 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul, tekkisid ravimivastased antikehad dupilumabile; ligikaudu 2 % uuritavatest tekkisid püsivad ravimivastased antikehad ja ligikaudu 2 % uuritavatest tekkisid neutraliseerivad antikehad. Sarnaseid tulemusi täheldati sõlmelise sügatoõvega täiskasvanud patsientidel, kellele manustati dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, atoopilise dermatiidiga lastel (vanuses 6 kuud kuni 11 aastat), kellele manustati dupilumabi kas 200 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal neljandal nädalal või 300 mg iga 4 nädala järel 16 nädala vältel, ning astmaga patsientidel (vanuses 6...11 aastat), kellele manustati dupilumabi 100 mg igal teisel nädalal või 200 mg igal teisel nädalal 52 nädala vältel. Sarnast ravimivastaste antikehade ravivastust täheldati atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel, keda raviti dupilumabiga kuni 5 aastat pikaajalises atoopilise dermatiidi uuringus OLE (AD-1225).

Ligikaudu 16 % atoopilise dermatiidiga noorukitest, kellele manustati dupilumabi 300 mg või 200 mg igal teisel nädalal 16 nädala vältel, tekkisid antikehad dupilumabi vastu; ligikaudu 3 % oli ravimivastaste antikehade ravivastus püsiv ja ligikaudu 5 % olid neutraliseerivad antikehad.

Ligikaudu 9 % astmaga patsientidest, kes manustasid 200 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul, tekkisid antikehad dupilumabile; ligikaudu 4 % uuritavatest tekkisid püsivad ravimivastased antikehad ja ligikaudu 4 % uuritavatest tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 1 %-l eosinofiilse ösofagiidiga 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said 300 mg dupilumabi igal nädalal (≥ 40 kg) või 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal (≥ 30 kuni < 60 kg), 200 mg igal teisel nädalal (≥ 15 kuni < 30 kg), või 100 mg igal teisel nädalal (≥ 5 kuni < 15 kg) 52 nädala jooksul; ADA vastused ei olnud püsivad ega neutraliseerivad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 8 %-l kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidest, kes said 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal 52 nädala jooksul; ligikaudu 3 %-l esinesid püsivad ADA vastused ja ligikaudu 3 %-l olid neutraliseerivad antikehad.

Dupilumabi vastased antikehad tekkisid ligikaudu 4,7%-l kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanud patsientidest, kes said 300 mg dupilumabi igal teisel nädalal, ja noorukieas kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidest, kes said 300 mg või 200 mg dupilumabi igal teisel nädalal 24 nädala jooksul; ligikaudu 0,5%-l esinesid püsivad ADA vastused ja ligikaudu 1%-l olid neutraliseerivad antikehad. Positiivset ADA vastust dupilumabile ei tekkinud ühelgi kroonilise spontaanse urtikaariaga 2...11-aastaselt lapsel, kes said 200 mg dupilumabi iga 4 nädala järel, 300 mg dupilumabi iga 4 nädala järel või 200 mg dupilumabi iga 2 nädala järel 24 nädala jooksul.

Sõltumata uuringupopulatsiooni vanusest leiti dupilumabi vastased antikehad kuni 7 %-l platseeborühmade patsientidest; kuni 3 % oli ravimivastaste antikehade ravivastus püsiv ja kuni 2 % olid neutraliseerivad antikehad.

Vähem kui 1 % patsientidest, kellele manustati dupilumabi ametliku manustamisskeemi kohaselt, oli ravimivastaste antikehade tiiter kõrge, millega seoses vähenesid süsteemne saadavus ja efektiivsus. Lisaks oli ühel patsiendil seerumtõbi ja ühel seerumtõvelaadne reaktsioon ($< 0,1\%$), mida seostati ravimivastaste antikehade kõrge tiitriga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus (AD-1526), milles osales 250 patsienti vanuses 12...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute kliinilistes uuringutes.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus (AD-1652), milles osales 367 patsienti vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja noorukite kliinilistes uuringutes.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutust hinnati uuringus (AD-1539), milles osales 161 patsienti vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit, sh alamrühm, kuhu kuulus 124 raske atoopilise dermatiidiga patsienti. 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ja samaaegse paikse kortikosteroidi ohutusprofiil nendel patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja 6...17-aastaste laste kliinilistes uuringutes.

Atoopiline käte ja jalgade dermatiit

Dupilumabi ohutust hinnati 27 lapsel vanuses 12...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit (AD-1924). 16 nädala vältel jälgitud dupilumabi ohutusprofiil neil patsientidel oli kooskõlas ohutusprofiiliga mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ning 6 kuu vanuste ja vanemate laste kliinilistes uuringutes.

Astma

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

52-nädalases uuringus QUEST osales kokku 107 noorukit vanuses 12...17 aastat. Täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute omaga.

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati 89 noorukil, kes olid kaasatud mõõduka kuni raske astma avatud jätku-uuringusse (TRAVERSE). Selles uuringus jälgiti patsiente kuni 96 nädalat. Dupilumabi ohutusprofiil uuringus TRAVERSE oli kooskõlas ohutusprofiiliga astma kesksetes uuringutes kuni 52 ravinädala jooksul.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

6...11-aastastel mõõduka kuni raske astmaga lastel (VOYAGE) teatati täiendava kõrvaltoimena enterobiaasist 1,8%-l patsientidest (5 patsienti) dupilumabi rühmades ja mitte ühelgi platseeborühmas. Kõik enterobiaasi juhud olid kerged kuni mõõdukad ja patsiendid paranesid helmintidevastase raviga ilma dupilumabiga ravi katkestamata.

6...11-aastastel mõõduka kuni raske astmaga lastel teatati eosinofiiliast (veres eosinofiile ≥ 3000 rakku/ μ l või peeti kõrvaltoimeks uurija hinnangul) 6,6%-l patsientidest dupilumabi rühmades ja 0,7%-l patsientidest platseeborühmas. Enamik eosinofiilia juhtudest olid kerged kuni mõõdukad ning nendega ei kaasunud kliinilisi sümptomeid. Need juhud olid mööduvad, vähenesid aja jooksul ning ei viinud dupilumabiga ravi katkestamiseni.

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati ühes avatud jätku-uuringus (EXCURSION) mõõduka kuni raske astmaga lastel vanuses 6 kuni 11 aastat, kes olid varem osalenud uuringus VOYAGE. 365 patsiendist, kes sisenesid uuringusse EXCURSION, lõpetas 52-nädalase ravi 350 patsienti ning 228 patsiendi puhul oli läbitud ravi kumulatiivne kestus 104 nädalat (VOYAGE ja EXCURSION). Dupilumabi pikaajaline ohutusprofiil uuringus EXCURSION oli samalaadne ohutusprofiiliga, mida täheldati olulises astmauuringus (VOYAGE) ravi kestusega 52 nädalat.

Eosinofiilne ösofagiit

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

TREET uuringutes (osad A ja B) osales kokku 99 eosinofiilse ösofagiidiga noorukit vanuses 12...17 aastat. Täheldatud ohutusprofiil oli samasugune nagu täiskasvanute puhul.

Lapsed vanuses 1 kuni 11 aastat

Dupilumabi ohutust hinnati uuringus, milles osales 101 eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastast last (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osa). Nendel patsientidel oli dupilumabi ohutusprofiil 16. nädalal sarnane ohutusprofiiliga, mida täheldati eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud patsientidel ja 12...17-aastastel noorukitel.

Kokku 98-le A-osa lõpetanud patsiendile anti võimalus registreeruda 36-nädalasele aktiivravi jätkuperioodile (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS B-osa). Dupilumabi ohutusprofiil 52. nädalal oli sarnane 16. nädalal täheldatud ohutusprofiiliga.

Krooniline spontaanne urtikaaria

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati 12-l kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukil vanuses 12...17 aastat, kes osalesid uuringus CUPID (uuring A, B ja C). Kõrvaltoimest teatati ühel dupilumabiga ravitud noorukil.

Lapsed (vanuses 2...11 aastat)

Dupilumabi ohutust hinnati 18-l kroonilise spontaanse urtikaariaga lapsel vanuses 2...11 aastat, kes osalesid uuringutes PKM16982 ja CUPID (uuring A ja C). Need andmed olid üldiselt kooskõlas ohutusprofiiliga, mida täheldati dupilumabiga ravitud kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel.

Pikaajaline ohutus

Atoopiline dermatiit

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi ohutusprofiil atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientidel 52 nädala vältel (uuring CHRONOS) oli samalaadne ohutusprofiiliga 16. nädalal. Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati avatud jätku-uuringus mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat (uuring AD-1434). Kuni 52. nädalani jälgitud dupilumabi ohutusprofiil oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringutes AD-1526, AD-1652 ja AD-1539. Dupilumabi pikaajaline ohutusprofiil lastel ja noorukitel oli samalaadne atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel täheldatuga.

3. faasi mitmekeskeselises avatud jätku-uuringus OLE (AD-1225) hinnati dupilumabi korduvmanustamise pikaajalist ohutust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga 2677 täiskasvanul, kellele manustati 300 mg nädalas (99,7 %), k.a 179 uuritavat, kes osalesid uuringus vähemalt 260 nädalat. Selles uuringus täheldatud pikaajaline ohutusprofiil kuni 5 aasta vältel oli üldiselt kooskõlas dupilumabi ohutusprofiiliga kontrollrühmaga uuringutes.

Astma

Dupilumabi ohutusprofiil 96-nädalases ohutusuuringus (TRAVERSE) oli samalaadne ohutusprofiiliga kesketes astma uuringutes ravi kestusega kuni 52 nädalat.

Dupilumabi ohutusprofiil astmaga lastel vanuses 6 kuni 11 aastat, kes osalesid 52-nädalases pikaajalise ohutuse uuringus (EXCURSION), oli samalaadne ohutusprofiiliga, mida täheldati olulises astmauuringus (VOYAGE) ravi kestusega 52 nädalat.

Ninapolüpoosiga krooniline rinosinusiit

Dupilumabi ohutusprofiil ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel oli 52. nädalal samalaadne 24. nädalal täheldatuga.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi ohutusprofiil täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel (uuring TREET C-osa) ning 1...11-aastastel lastel (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS B-osa) oli 52. nädalal üldiselt samalaadne uuringu TREET A- ja B-osas 24. nädalal ja eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osas täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dupilumabi üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannuse korral jälgige patsienti kõrvaltoimete mis tahes tunnuste ja sümptomite osas ning viivitamatult rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid; dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid; ATC-kood: D11AH05.

Toimemehhanism

Dupilumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis pärsib interleukiin-4 (IL-4) ja interleukiin-13 (IL-13) vahendatud signaaliülekannet. Dupilumab pärsib IL-4 signaaliedastust I tüüpi retseptori (IL-4R α / γ c) kaudu ning IL-4 ja IL-13 signaaliedastust II tüüpi retseptori (IL-4R α /IL-13R α) kaudu. IL-4 ja IL-13 on inimese 2. tüüpi põletikulise haiguse, nt atoopilise dermatiidi, astma, eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise spontaanse urtikaaria peamised käivitajad. IL-4/IL-13 raja blokeerimine dupilumabiga vähendab patsientidel paljusid põletiku mediaatoreid.

Farmakodünaamilised toimed

Atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes vähenes 2. tüüpi immuunsuse biomarkerite, nt tüümuse ja aktivatsioon-reguleeritud kemokiini (TARC/CCL17), vereseerumi üld IgE ja vereseerumi allergeen-spetsiifilise IgE kontsentratsioonide uuringueelne tase ravi korral dupilumabiga. Atoopilise dermatiidiga täiskasvanute ja noorukite ravil dupilumabiga täheldati atoopilise dermatiidi aktiivsuse ja raskusastmega seotud biomarkeri, laktaatdehüdrogenaasi (LDH) sisalduse langust.

Astmaga täiskasvanutel ja noorukitel vähendas ravi dupilumabiga platseeboga võrreldes märkimisväärselt fraksioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) ja tsirkuleerivate eotaksiin-3, üld-IgE, allergeen-spetsiifilise IgE, TARC ja periositiini, kliinilistes uuringutes hinnatud 2. tüüpi biomarkerite

kontsentratsioone. Nende 2. tüüpi põletiku biomarkerite vähenemine oli võrreldav raviskeemide 200 mg igal teisel nädalal ja 300 mg igal teisel nädalal manustamisel. Astmaga lastel (6...11-aastased) vähendas ravi dupilumabiga platseeboga võrreldes märkimisväärselt FeNO-d ja tsirkuleerivate üld-IgE, allergeen-spetsiifilise IgE ja TARC, kliinilistes uuringutes hinnatud 2. tüüpi biomarkerite kontsentratsioone. Need markerid olid maksimaalse supressiooni lähedal pärast ravi kahte nädalat, välja arvatud IgE, mis langes aeglasemalt. Need toimed püsisid kogu ravi ajal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus atoopilise dermatiidi ravis

Atoopilise dermatiidiga noorukid (vanuses 12...17 aastat)

Dupilumabi monoterapia efektiivsust ja ohutust noorukitel on hinnatud mitmekeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1526) 251 noorukil vanuses 12...17 aastat, kellel oli diagnoositud mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit, määratletuna uurija üldhinnangu skoorina (*Investigator Global Assessment Score*; IGA) ≥ 3 kahjustuste skaalal 0 kuni 4, ekseemi leviku ja raskuse indeksina (*Eczema Area and Severity Index*; EASI) ≥ 16 skaalal 0 kuni 72 ja kehapindala minimaalse haaratusena ≥ 10 %. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile.

Patsientidele manustati dupilumabi subkutaanseid (s.c.) süsteid järgnevalt:

- 1) dupilumabi algannus 400 mg (2 süstet 200 mg) 1. päeval, millele järgnes 200 mg üks kord igal teisel nädalal kehakaalu lähteväärtuse korral < 60 kg või algannus 600 mg (2 süstet 300 mg) 1. päeval, millele järgnes 300 mg üks kord igal teisel nädalal kehakaalu lähteväärtuse korral ≥ 60 kg; või
- 2) dupilumabi algannus 600 mg (2 süstet 300 mg) 1. päeval, millele järgnes 300 mg igal neljandal nädalal sõltumatult kehakaalust; või
- 3) vastav platseebo.

Patsiendid võisid uurija otsusel saada päästvat ravi atoopilise dermatiidi talumatute sümptomite leevendamiseks. Päästvat ravi saanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

Selles uuringus oli keskmine vanus 14,5 aastat, kehakaalu mediaan oli 59,4 kg, 41,0 % olid naissoost, 62,5 % olid valged, 15,1 % aasialased ja 12,0 % mustanahalised. 46,2 % patsientidest oli uuringueelne IGA skoor 3 (mõõdukas atoopiline dermatiit), 53,8 % patsientidest oli uuringueelne IGA skoor 4 (raske atoopiline dermatiit); kehapindala keskmine haaratus oli 56,5 % ja 42,4 % olid eelnevalt ravitud süsteemsete immunosupressantidega. EASI-skoori keskmine lähteväärtus oli 35,5; sügeluse NRS nädala keskmine lähteväärtus oli 7,6; POEM-skoori keskmine lähteväärtus oli 21,0; laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) keskmine lähteväärtus oli 13,6. Kokku 92,0 % patsientidest oli vähemalt üks kaasnev allergiline haigus: 65,6 % allergiline riniit, 53,6 % astma ja 60,8 % toiduallergia.

Liittulemusnäitaja oli patsientide osakaal IGA skooriga 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk) koos skoori langusega vähemalt 2 punkti ja EASI-75 (EASI-skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal võrreldes lähteväärtusega.

Kliiniline ravivastus

16. nädala efektiivsuse tulemused noorukite atoopilise dermatiidi uuringus on tabelis 9.

Tabel 9: dupilumabi efektiivsuse tulemused noorukite atoopilise dermatiidi uuringus 16. nädalal (täielik andmekogum)

	AD-1526 (täielik andmekogum) ^a	
	Platseebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) ja 300 mg (≥ 60 kg) igal teisel nädalal
Juhuslikustatud patsiendid	85^a	82^a
IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50 ravivastusega % ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75 ravivastusega % ^c	8,2 %	41,5 % ^d

	AD-1526 (täielik andmekogum) ^a	
	Platseebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) ja 300 mg (≥ 60 kg) igal teisel nädalal
EASI-90 ravivastusega % ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- E)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine), ravivastusega % ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (≥ 6-punkti paranemine), ravivastuse %	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (≥ 6-punkti paranemine), ravivastuse %	9,5 %	63,4 % ^e

^atäielik andmekogum (*Full analysis set*, FAS) sisaldab kõiki juhuslikustatud patsiente.

^bravivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 ("puhas" või "peaaegu puhas") koos 0...4 IGA skaala punktide vähenemisega ≥ 2.

^cpatsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega arvestati ravivastuseta patsientideks (58,8 % ja 20,7 % vastavalt platseebo ja dupilumabi rühmades).

^dp-väärtus < 0,0001 (statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandatud paljususega)

^enominaalne p-väärtus < 0,0001

Päästvat ravi (paiksed kortikosteroidid, süsteemsed kortikosteroidid või süsteemsed mittesteroidsed immunosuppressandid) vajas suurem protsent patsientidest, kes juhuslikustati platseeborühma võrreldes dupilumabi rühma patsientidega (vastavalt 58,8 % ja 20,7 %).

Oluliselt suurem osa dupilumabi rühma juhuslikustatud patsientidest saavutas kiire paranemise sügeluse numbrilise hindamise skaalal, võrreldes platseebot manustanutega (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti juba 4. nädalal; p < 0,001) ja sügeluse NRS ravivastusega patsientide osakaal jätkas kasvu kogu raviperioodil.

Patsientide raporteeritud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele ja tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna patsiendile suunatud ekseemi küsimustiku (POEM) ja laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (CDLQI) skooridena 16. nädalal paranesid dupilumabi rühmas platseebost oluliselt rohkem.

Avatud jätku-uuringus (AD-1434) hinnati dupilumabi pikaajalist efektiivsust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukitel, kes osalesid eelmistes dupilumabi kliinilistes uuringutes. Selle uuringu efektiivsusandmed näitavad, et 52. nädalal püsis 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu.

Lapsed vanuses 6...11 aastat)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust lastel koos paikse kortikosteroidraviga hinnati mitmekeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1652) 367 uuritava vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit, mis vastas uurija üldhinnangu skoorile (*Investigator Global Assessment Score*; IGA) 4 (skaalal 0...4), ekseemi leviku ja raskuse indeksi (*Eczema Area and Severity Index*; EASI) skoorile ≥ 21 (skaalal 0...72) ja kehapiindala minimaalsele haaratusele ≥ 15 %. Uuringusse kaasatud, kriteeriumitele vastanud patsientide eelnev ravivastus paiksele ravile oli ebapiisav. Kaasatud patsiendid kihitati alarühmadesse kehakaalu alusel (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Igal teisel nädalal manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma patsientidele kehakaalu lähteväärtusega < 30 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 200 mg, misjärel manustati 100 mg igal teisel nädalal 2. kuni 14. nädalani; patsientidele kehakaalu lähteväärtusega ≥ 30 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 400 mg, misjärel manustati 200 mg igal teisel nädalal 2. kuni 14. nädalani. Iga 4 nädala järel manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma

patsientidele manustati kehakaalust sõltumata 1. päeval dupilumabi algannus 600 mg, misjärel manustati 300 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani.

Selles uuringus oli uuritavate keskmine vanus 8,5 aastat, kehakaalu mediaan oli 29,8 kg, 50,1 % patsientidest olid naissoost, 69,2 % olid valge nahavärviga, 16,9 % olid mustanahalised ja 7,6 % olid aasialased. Kehapinna keskmise haaratuse lähteväärtus oli 57,6 % ning 16,9 % said eelnevalt süsteemset ravi mittesteroidsete immunosupressantidega. EASI skoori keskmine lähteväärtus oli 37,9; päevase raskeima sügeluse skoori nädalane keskmine väärtus oli 7,8 (skaalal 0...10), SCORAD skoori keskmine lähteväärtus oli 73,6; POEM skoori keskmine lähteväärtus oli 20,9 ning CDLQI keskmine lähteväärtus oli 15,1. 91,7 % kõigist uuritavatest oli vähemalt üks kaasuv allergiline seisund: 64,4 % oli toiduallergia, 62,7 % muulaadne allergia, 60,2 % oli allergiline riniit ja 46,7 % oli astma.

Esmane liitluse näitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“), paranedes vähemalt 2 punkti, ja EASI-75 (EASI skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes.

Kliiniline ravivastus

Tabelis 10 on uuringutulemused kehakaalu alusel kihitatud ravirühmades ametliku annustamisskeemi korral.

Tabel 10: dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1652 (täielik andmekogum^a)

	Dupilumab 300 mg igal neljandal nädalal ^d + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal ^e + paikne kortikosteroid	Platseebo + paikne kortikosteroid
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 või 1 ^b , ravivastusega % ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50 ravivastusega % ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75 ravivastusega % ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90 ravivastusega % ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- E)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine), ravivastusega % ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6-punktiline paranemine), ravivastuse %	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6-punktiline paranemine), ravivastuse %	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^atäielik andmekogum (Full analysis set, FAS) hõlmab kõiki juhuslikustatud patsiente.

^bravivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“).

^cpatsiendid, kes said päästvat ravi või olid puudulike andmetega arvestati ravivastuseta patsientideks.

^d1. päeval manustati patsientidele 600 mg dupilumabi (vt lõik 5.2).

^e1. päeval manustati patsientidele (kehakaal ≥ 30 kg) 400 mg dupilumabi.

^fp-väärtus $< 0,0001$ (statistiliselt oluline võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele)

^gnominaalsed p-väärtused $< 0,0001$

^hnominaalne p-väärtus = 0,0002

Suurem osa dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma randomiseeritud patsientidest saavutas paranemise maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal, võrreldes platseebo ja paikse kortikosteroidiga (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti 4. nädalal).

Võrreldes platseeboga, paranesid dupilumabi rühmades 16. nädalal oluliselt patsientide poolt teatatud sümptomid, atoopilise dermatiidi mõju unele ja tervisega seotud elukvaliteedile, mõõdetuna POEM ja CDLQI skooridena.

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi pikaajalist efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni tõsise atoopilise dermatiidiga lastel, kes olid osalenud dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi eelnevates uuringutes, hinnati avatud jätku-uuringus (AD-1434). Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Osal patsientidest, keda raviti dupilumabiga 300 mg igal neljandal nädalal koos paikse kortikosteroidraviga, ilmnes täiendav kliiniline kasu üleminekul annustamisele dupilumab 200 mg igal teisel nädalal koos paikse kortikosteroidraviga. Ohutusprofiil kuni 52 nädalat jälgitud patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringutes AD-1526 ja AD-1652.

Lapsed (vanuses 6 kuud kuni 5 aastat)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust lastel koos paikse kortikosteroidraviga hinnati mitmekeskeselises, randomiseeritud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus (AD-1539) 162 patsiendil vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (ITT populatsioon), mis vastas uurija IGA skoorile ≥ 3 (skaalal 0 kuni 4), EASI skoorile ≥ 16 (skaalal 0 kuni 72) ja kehapindala minimaalsele haaratusele ≥ 10 . Neist 162 patsiendist 125 patsiendil oli raske atoopiline dermatiit, mis vastas IGA skoorile 4. Uuringusse kaasatud sobivate patsientide eelnev ravivastus paiksele ravile oli ebapiisav. Kaasatud patsiendid kihitati alarühmadesse kehakaalu läheväärtuse alusel (≥ 5 kuni < 15 kg ja ≥ 15 kuni < 30 kg).

Igal neljandal nädalal manustatava dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma patsientidele kehakaalu läheväärtusega ≥ 5 kuni < 15 kg manustati 1. päeval dupilumabi algannus 200 mg, misjärel manustati 200 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani; patsientidele kehakaalu läheväärtusega ≥ 15 kuni < 30 kg manustati 1. päeval algannus 300 mg, misjärel manustati 300 mg igal neljandal nädalal 4. kuni 12. nädalani. Patsiendid võisid saada päästvat ravi uuriva arsti otsuse alusel. Päästvat ravi saanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.

Uuringus AD-1539 oli keskmine vanus 3,8 aastat, kehakaalu mediaan oli 16,5 kg, 38,9 % patsientidest olid naissoost, 68,5 % olid valge nahavärviga, 18,5 % olid mustanahalised ja 6,2 % olid aasialased. Kehapinna keskmise haaratuse läheväärtus oli 58,4 % ning 15,5 % said eelnevalt süsteemset ravi mittesteroidsete immunosuppressantidega. EASI skoori keskmine läheväärtus oli 34,1; päevase raskeima sügeluse skoori nädalane keskmine väärtus oli 7,6 skaalal 0...10. 81,4 %-l kõigist uuritavatest oli vähemalt üks kaasuv allergiline seisund; 68,3 %-l oli toiduallergia, 52,8 %-l muulaadne allergia, 44,1 %-l oli allergiline riniit ja 25,5 %-l oli astma.

Need haiguse lähteomadused olid võrreldavad mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi ja raske atoopilise dermatiidi populatsioonides.

Esmane liitumusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“, paranedes vähemalt 2 punkti) ja EASI-75 (EASI skoori paranemine vähemalt 75 %) patsientide osakaal 16. nädalal läheväärtusega võrreldes. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle IGA skoor oli 16. nädalal 0 (puhas) või 1 (peaaegu puhas).

Tabelis 11 on efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1539.

Tabel 11: dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus AD-1539 (täielik andmekogum)^a

	Dupilumab 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) igal neljandal nädalal^d+ paikne kortikosteroid (ITT populatsioon) (N = 83)^a	Platseebo + paikne kortikosteroid (ITT populatsioon) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) igal neljandal nädalal^d+ paikne kortikosteroid (raske atoopilise dermatiidi populatsioon) (N = 63)	Platseebo + paikne kortikosteroid (raske atoopilise dermatiidi populatsioon) (N = 62)
IGA 0 või 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, ravivastusega % ^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 keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
Maksimaalse kratsimise/sügeluse NRS, LS keskmine % muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Maksimaalse kratsimise/sügeluse NRS (≥ 4- punktiline paranemine) ^{c *}	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
Patsiendi unequaliteedi NRS, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Patsiendi nahavalu NRS, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS keskmine muutus võrreldes lähteväärtusega (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aTäielik andmekogum (FAS) hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente.

^bRavivastusega patsient defineeriti kui IGA skoor 0 või 1 (“puhas” või “peaaegu puhas”).

^cPatsiendid, kes said päästvat ravi (vastavalt 62 % ja 19 % platseebo ja dupilumabi harudes) või olid puudulike andmetega, arvestati ravivastusega patsientideks.

^d1. päeval manustati patsientidele 200 mg (5 kuni < 15 kg) või 300 mg (15 kuni < 30 kg) dupilumabi.

^ep-väärtused < 0,0001, ^fnominaalne p-väärtus < 0,05, ^gnominaalne p-väärtus < 0,0001, ^hnominaalne p-väärtus < 0,005, ⁱnominaalne p-väärtus < 0,001

*Hooldaja poolt teatatud tulemus

Oluliselt suurem osa dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi rühma randomiseeritud patsientidest saavutas kiire paranemise maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal võrreldes platseebo ja paikse kortikosteroidiga (määratletud kui paranemine ≥ 4 punkti juba 3. nädalal, nominaalne $p < 0,005$) ja nende patsientide protsent, kellel esines paranemine maksimaalse sügeluse numbrilise hindamise skaalal, suurenes jätkuvalt kogu raviperioodi kestel.

Selles uuringus parandas dupilumab oluliselt tervisega seotud elukvaliteeti, mida mõõdeti küsimustikega CDLQI (85 patsienti vanuses 4 kuni 5 aastat) ja IDQOL (77 patsienti vanuses 6 kuud kuni 3 aastat). ITT populatsioonis täheldati suuremaid LS keskmisi muutusi vastavalt CDLQI ja IDQOL skoorides 16. nädalal võrreldes lähteväärtusega dupilumabi + paikse kortikosteroidi rühmas

(-10,0 ja -10,9) võrreldes platseebo + paikse kortikosteroidi rühmaga (-2,5 ja -2,0) ($p < 0,0001$). Sarnast paranemist nii CDLQI kui ka IDQOL skoorides täheldati raske atoopilise dermatiidi populatsioonis.

Dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi pikaajalist efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga lastel, kes olid osalenud dupilumabi ja paikse kortikosteroidravi eelnevates uuringutes, hinnati avatud jätku-uuringus (AD-1434). Efektiivsuse andmed sellest uuringust viitavad, et 16. nädalaks saavutatud kliiniline kasu püsis kuni 52. nädalani. Dupilumabi ohutusprofiil kuni 52 nädalat jälgitud patsientidel oli sarnane ohutusprofiiliga 16. nädalal uuringus AD-1539.

Atoopiline käte ja jalgade dermatiit (täiskasvanud ja noorukid)

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust hinnati 16-nädalases mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega, platseebokontrolliga uuringus (AD-1924), milles osales 133 täiskasvanut ja 12...17-aastast last, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit, mis on määratletud IGA (käte ja jalgade) skooriga ≥ 3 (skaala 0 kuni 4) ning käte ja jalgade maksimumsügeluse numbrilise hinnanguskaala (*Peak Pruritus Numeric Rating Scale*, NRS) skooriga maksimaalse sügeluse intensiivsuse korral ≥ 4 (skaala 0 kuni 10). Valitud patsientidel oli varasem ebapiisav ravivastus või talumatus käte ja jalgade dermatiidi ravi suhtes paiksete AD-ravimitega.

Uuringus AD-1924 olid 38% patsientidest mehed, 80% valged, 72% patsientidest oli IGA (käte ja jalgade) algväärtuse skoor 3 (mõõdukas atoopiline käte ja jalgade dermatiit) ja 28% patsientidest oli IGA (käte ja jalgade) algväärtuse skoor 4 (raske atoopiline käte ja jalgade dermatiit). Iganädalase keskmise käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS-i lähteskoor oli 7,1.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle käte ja jalgade IGA skoor oli 16. nädalal 0 (puhas) või 1 (peaaegu puhas). Peamine teisene tulemusnäitaja oli sügeluse vähenemine, mõõdetuna käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS abil (≥ 4 -punktiline paranemine). Muud patsientide teatatud tulemused hõlmasid käte ja jalgade nahavalu NRS-i (0...10), une kvaliteedi NRS-i (0...10), elukvaliteedi hindamist käte ekseemi küsimustikus (0...117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) ning tööviljakuse ja kahjustuse (*work productivity and impairment*, WPAI) (0...100%) hindamist.

Patsientide osakaal, kelle IGA (käed ja jalad) 16. nädalal oli 0 kuni 1, oli dupilumabi korral 40,3% ja platseebo korral 16,7% (ravi erinevus 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42). Patsientide osakaal, kelle iganädalase keskmise käte ja jalgade maksimumsügeluse NRS ≥ 4 paranes (vähenes) 16. nädalal, oli dupilumabi korral 52,2% ja platseebo korral 13,6% (ravi erinevus 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15).

Dupilumabi rühmas täheldati võrreldes platseeborühmaga suuremat paranemist käte ja jalgade nahavalu NRS-i, une kvaliteedi NRS-i, QoLHEQ skoori ja WPAI üldise töökahjustuse ja rutiinse aktiivsuse halvenemise osas algväärtusest 16. nädalani, vastavalt (LS keskmine muutus dupilumab vs. platseebo: -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% [nominaalne $p < 0,001$] ja 36,39% vs. -21,26% [nominaalne $p < 0,001$]).

Atoopilise dermatiidiga täiskasvanud

Kliiniliste andmete saamiseks atoopilise dermatiidiga täiskasvanute kohta lugege dupilumab 300 mg ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus astma ravis

Astma uuringuprogramm hõlmas kolme juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselist uuringut (DRI12544, QUEST ja VENTURE) ravi kestusega 24 kuni 52 nädalat, millesse kaasati kokku 2888 patsienti (vanuses vähemalt 12 aastat). Patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt FeNO või IgE). Astma ravijuhendi kohaselt on põletik 2. tüüpi, kui eosinofiilide arv veres on ≥ 150 rakku/ μ l ja/või FeNO ≥ 20 ppb. Uuringutes DRI12544 ja QUEST kaasati eelnevalt määratletud

alarühma analüüsi uuritavad, kelle eosinofiilide arv veres oli ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l, FeNO ≥ 25 ppb ja ≥ 50 ppb.

DRI12544 oli 24-nädalane annusevahemiku uuring 776 patsiendiga (vanuses vähemalt 18 aastat). Dupilumabi võrreldi platseeboga mõõduka kuni raske astmaga täiskasvanutel, kes said ravi inhaleeritava kortikosteroidiga keskmises kuni suures annuses ja pikatoimelise beeta-agonistiga. Esmane tulemusnäitaja oli FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) muutus lähteväärtusega võrreldes 12. nädalal. Tehti kindlaks ka raske astma ägenemise juhtude aastamäär platseebokontrolliga ravi 24 nädala jooksul. Tulemusi hinnati üldpopulatsioonis (miinimumnõudeid eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele ei olnud) ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide arvul veres.

QUEST oli 52-nädalane kinnitav uuring, millesse kaasati 1902 patsienti (vanuses vähemalt 12 aastat). Dupilumabi võrreldi platseeboga 107 noorukil ja 1795 täiskasvanul, kelle astma püsis vaatamata ravile inhaleeritava kortikosteroidiga keskmises kuni suures annuses koos teise ravimiga. Selles uuringus osalesid kolmandat ravimit vajavad patsiendid. Esmane tulemusnäitaja oli raske astma ägenemise juhtude aastamäär platseebokontrolliga ravi 52 nädala jooksul ja FEV₁ muutus lähteväärtusega võrreldes, mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist 12. nädalal üldpopulatsioonis (miinimumnõudeid eosinofiilide arvule veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele ei olnud) ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide arvul veres ja FeNO'l.

VENTURE oli 24-nädalane suukaudse kortikosteroidi vähendamise uuring 210 astmapatsiendil 2. tüüpi põletiku biomarkerite lähteväärtust piiritlemata, kes vajasid iga päev suukaudset kortikosteroidi lisaks inhaleeritava kortikosteroidi regulaarsele manustamisele suures annuses koos täiendava ravimiga. Skriiningperioodil optimeeriti suukaudse kortikosteroidi annust. Patsiendid jätkasid uuringu ajal seniste astmaravimite kasutamist; nende suukaudse kortikosteroidi annust vähendati siiski iga 4 nädala järel kortikosteroidi annuse vähendamise faasis (4...20. nädalal) seni, kuni püsis kontroll astma üle. Esmane tulemusnäitaja oli suukaudse kortikosteroidi annuse vähenemise protsent üldpopulatsioonis, lähtudes suukaudse kortikosteroidi annusest 20...24 nädalal, mis säilitas kontrolli astma üle võrdluses eelevalt optimeeritud (lähteväärtuse) suukaudse kortikosteroidi annusega.

Nende 3 uuringu demograafilised andmed ja põhinäitajad on tabelis 12.

Tabel 12: astma uuringute demograafilised andmed ja põhinäitajad.

Näitaja	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Keskmine vanus (aastad; SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Naised (%)	63,1	62,9	60,5
Valge rass (%)	78,2	82,9	93,8
Astma kestus (aastad), keskmine $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ei ole kunagi suitsetanud (%)	77,4	80,7	80,5
Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal $\pm$ SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Inhaleeritav kortikosteroid suures annuses (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Annuse eelne FEV ₁ (l) lähteväärtus $\pm$ SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Proгноositav keskmine FEV ₁ algtasemel (%; $\pm$ SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Pöördumus (%; $\pm$ SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Keskmine ACQ-5 skoor ($\pm$ SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)

Näitaja	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Keskmine AQLQ skoor (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamneesis atoopilisuus (üld %) (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)
Keskmine FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
FeNO ppb (% patsientidest) ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Üld IgE keskmine RÜ/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Eosinofiilide arvu keskmine lähteväärtus (rakku/µl; ± SD)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Eosinofiilide arv veres (% patsientidest) ≥ 150 rakku/µl ≥ 300 rakku/µl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil (*Forced expiratory volume in 1 second*); ACQ-5 = astma kontrolli küsimustik-5 (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = astma elukvaliteedi küsimustik (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atoopiline dermatiit; NP = nina polüpoos; AR = allergiline riniit; FeNO = väljahingatava õhu fraksioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus (*fraction of exhaled nitric oxide*).
^adupilumabi astmauuringute populatsioon hõlmas patsiente, kes manustasid inhaleeritavat kortikosteroidi keskmises või suures annuses. Inhaleeritava kortikosteroidi keskmine annus oli määratletud võrdseks flutikasooniga annuses 500 µg ööpäevas või selle ekvivalendiga.

Ägenemised

Uuringute DRI12544 ja QUEST patsientide üldpopulatsioonis, kes manustasid dupilumabi annuses 200 mg või 300 mg igal teisel nädalal vähenes raskete astmahoogude sagedus platseeboga võrreldes oluliselt. Ägenemised vähenesid enam uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide arv veres või FeNO, lähteväärtus oli kõrgem (tabelid 13 ja 14).

Tabel 13: raskete ägenemiste määr uuringutes DRI12544 ja QUEST (eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/µl ja ≥ 300 rakku/µl).

Eosinofiilide lähteväärtus veres								
Ravi	≥ 150 rakku/µl				≥ 300 rakku/µl			
	Ägenemisi aastas			Vähennemine (%)	Ägenemisi aastas			Vähennimine (%)
	N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)		N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)	
Kõik rasked ägenemised								
Uuring DRI12544								
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 igal teisel nädalal	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 %
Platseebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Uuring QUEST								
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 %

Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres							
	≥ 150 rakku/μl				≥ 300 rakku/μl			
	Ägenemisi aastas			Vähene mine (%)	Ägenemisi aastas			Vähene min e (%)
	N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)		N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)	
Platseebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	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 %
Platseebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-väärtus = 0,0003, ^bp-väärtus = 0,0001, ^cp-väärtus = 0,0116, ^dp-väärtus = 0,0024, ^ep-väärtus < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^fnominaalne p-väärtus < 0,0001

Tabel 14: raskete ägenemiste määr uuringus QUEST määratletud alagrupidena FeNO järgi.

Ravi	Ägenemisi aastas			Vähenemine (%)
	N	Määr (95 % CI)	Määrade suhe (95 % CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Platseebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Platseebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Platseebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Platseebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^anominaalne p-väärtus < 0,0001

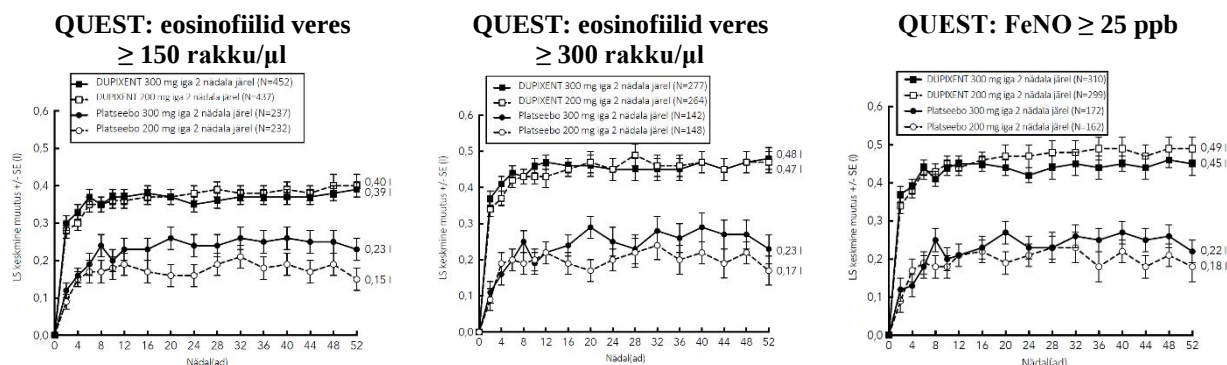
Uuringute DRI12544 ja QUEST koondanalüüsis vähenes hospitaliseerimiste ja/või erakorralise meditsiini vastuvõtu visiitide arv astma ägenemise tõttu dupilumabi manustamisel annuses 200 mg või 300 mg vastavalt 25,5 % ja 46,9 %.

Kopsutalitlus

Uuringutes DRI12544 ja QUEST täheldati kliiniliselt 12. nädalal olulist bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ suurenemist. FEV₁ paranes enam uuritavatel, kellel oli suurem 2. tüüpi põletiku biomarkerid, nt eosinofiilide arv veres ja FeNO, lähteväärtus (tabelid 15 ja 16).

FEV₁ märkimisväärsel paranemist täheldati juba teisel nädalal pärast dupilumabi esimest annust nii 200 mg kui ka 300 mg manustamisel ja see püsis 24. nädalani (DRI12544) ning 52. nädalani uuringus QUEST (vt joonis 1).

Joonis 1: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ (l) muutus ajas (eosinofiilide lähteväärtus ≥ 150 rakku/μl ja ≥ 300 rakku/μl ning FeNO ≥ 25 ppb) võrreldes lähteväärtusega uuringus QUEST.



Tabel 15: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ muutus 12. nädalal uuringutes DRI12544 ja QUEST (eosinofiilide lähteväärtus ≥ 150 rakku/μl ja ≥ 300 rakku/μl) võrreldes lähteväärtusega.

Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres					
	≥ 150 rakku/μl			≥ 300 rakku/μl		
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
Uuring DRI12544						
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	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 igal teisel nädalal	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Platseebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Uuring QUEST						
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Platseebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Platseebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-väärtus < 0,0001, ^bp-väärtus = 0,0004, ^cp-väärtus = 0,0008, ^dp-väärtus = 0,0063, ^ep-väärtus < 0,0001 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^fnominaalne p-väärtus < 0,0001

Tabel 16: keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ muutus 12. nädalal ja 52. nädalal uuringu QUEST FeNO alarühmades võrreldes lähteväärtusega.

Ravi	12. nädalal				52. nädalal	
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)		LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega l (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
FeNO ≥ 25 ppb						
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a		0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Platseebo	157	0,21 (14,1 %)			0,18 (13,2 %)	

Ravi		12. nädalal		52. nädalal	
	N	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)	LS keskmine Δ võrreldes lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus võrreldes platseeboga (95 % CI)
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Platseebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO $\geq$ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Platseebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Platseebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^anominaalne p-väärtus < 0,0001

Elukvaliteet/patsientide raporteeritud ravitulemused astma ravis

Eelnevalt määratletud teisest tulemusnäitajast ACQ-5 (astma kontrolli küsimustik-5; *Asthma Control Questionnaire*-5) ja astma elukvaliteedi küsimustik AQLQ(S) (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) analüüsiti 24. nädalal (DRI12544 ja VENTURE) ning 52. nädalal (QUEST, tabel 17). Ravivastuse määr defineeriti kui punktsumma paranemine 0,5 võrra või enam (ACQ-5 skaalal vahemikus 0...6 ja AQLQ(S) vahemikus 1...7). ACQ-5 ja AQLQ(S) paranemist täheldati juba 2. nädalal ja see püsis 24. nädalani uuringus DRI12544 ning 52. nädalani uuringus QUEST. Sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringus VENTURE.

Tabel 17: ACQ-5 ja AQLQ(S) ravivastuse määrad 52. nädalal uuringus QUEST

PRO	Ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres $\geq$ 150 rakku/ μ l		Eosinofiilide lähteväärtus veres $\geq$ 300 rakku/ μ l		FeNO $\geq$ 25 ppb	
		N	Ravivastuse määr (%)	N	Ravivastuse määr (%)	N	Ravivastuse määr (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Platseebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Platseebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg igal teisel nädalal	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Platseebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Platseebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Suukaudse kortikosteroidi vähendamise uuring (VENTURE)

VENTURE hindas dupilumabi mõju suukaudsete kortikosteroidide säilitusannuse vähendamisele. Põhinäitajad on tabelis 12. Kõik patsiendid kasutasid suukaudseid kortikosteroide vähemalt 6 kuud enne uuringu algust. Suukaudse kortikosteroidi keskmine lähteväärtus oli 11,75 mg platseeborühmas ja 10,75 mg dupilumabi rühmas.

Selles 24-nädalas uuringus vähenes astma ägenemine (määratletud kui suukaudse kortikosteroidi annuse ajutine suurendamine vähemalt 3 päevaks) dupilumabiga ravitud uuritavatel 59%, võrreldes platseebot saanud uuritavatega (aastamäär 0,65 dupilumabi rühmas ja 1,60 platseeborühmas; määrade suhe 0,41; 95 % CI 0,26; 0,63). Bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ paranemine 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega oli dupilumabi manustanud rühmas suurem kui platseebot kasutanutel (LS keskmine erinevus dupilumab *versus* platseebo 0,22 l; 95 % CI: 0,09 kuni 0,34 l). Mõju kopsutalitlusele, suukaudse steroidi ja ägenemiste vähenemisele olid sarnased 2. tüüpi põletikuliste biomarkerite (nt eosinofiilide arv veres, FeNO) lähteväärtusest sõltumata. Uuringus VENTURE hinnati ka ACQ-5 ja AQLQ(S) ning nähti uuringuga QUEST sarnast tulemuste paranemist.

Uuringu VENTURE esmased ja teisesed tulemusnäitajad on tabelis 18.

Tabel 18: dupilumabi toime suukaudsete kortikosteroidide annuse vähendamisele, VENTURE (eosinofiilide arvu lähteväärtused veres ≥ 150 rakku/ μ l ja ≥ 300 rakku/ μ l ning FeNO > 25 ppb)

	Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/ μ l		Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 300 rakku/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg igal teisel nädalal N=57	Platseebo N=57
Esmane tulemusnäitaja (24. nädal)						
Suukaudsete kortikosteroidide vähenemine võrreldes lähteväärtusega						
Keskmine üldine vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%) Erinevus (%; 95 % CI) (Dupilumab vs platseebo)	75,91 29,39 ^b (15,67; 43,12)	46,51	79,54 36,83 ^b (18,94; 54,71)	42,71	77,46 34,53 ^b (19,08; 49,97)	42,93
Kortikosteroidi ööpäevase suukaudse annuse mediaanne vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)	100	50	100	50	100	50
Protsentuaalne vähenemine võrreldes lähteväärtusega						
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
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Muutuseta või suukaudse kortikosteroidi annuse mistahes suurenemine või uuringus osalemise katkestamine	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Teisene tulemusnäitaja (24. nädal)^a						
Patsientide hulk, kes saavutasid suukaudse kortikosteroidi annuse vähenemise kuni <5 mg/ööpäevas	77	44	84	40	79	34
Šansside suhe (95 % CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^amodelleritud hinnangud logistilise regressiooni abil

^bnominaalne p-väärtus $< 0,0001$

^cnominaalne p-väärtus = 0,0001

^dnominaalne p-väärtus = 0,0002

Pikaajaline jätku-uuring (TRAVERSE)

Dupilumabi pikaajalist ohutust hinnati avatud jätku-uuringus (TRAVERSE) mõõduka kuni raske astmaga 2193 täiskasvanul ja 89 noorukil, k.a 185 täiskasvanut suukaudsest kortikosteroidravist sõltuva astmaga, kes osalesid eelnevates dupilumabi kliinilistes uuringutes (DRI12544; QUEST ja VENTURE; vt lõik 4.8). Teisese tulemusnäitajana hinnatud efektiivsus oli sarnane kesketes uuringutes täheldatuga ja püsis 96 nädalat. Suukaudsest kortikosteroidravist sõltuva astmaga täiskasvanutel vähenesid ägenemised ja paranes kopsutalitlus püsivalt 96 nädala jooksul, vaatamata suukaudse kortikosteroidravi vähenemisele või lõpetamisele.

Laste uuring (6...11-aastased; VOYAGE)

Dupilumabi ohutust ja efektiivsust lastel hinnati ühes 52-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (VOYAGE) 408 patsiendil vanuses 6...11 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske astma ja kes said ravi mõõdukas või suures annuses inhaleeritava kortikosteroidiga ja ühe säilitusravi ravimiga või ainult suures annuses inhaleeritava kortikosteroidiga. Patsiendid randomiseeriti saama dupilumabi (N=273) või sobitatud platseebot (N=135) igal teisel nädalal kehakaalu alusel, vastavalt ≤ 30 kg või > 30 kg. Efektiivsust hinnati 2. tüüpi põletikuga populatsioonides, mida määratleti kui eosinofiilide sisaldust veres ≥ 150 rakku/ μ l või FeNO ≥ 20 ppb.

Esmane tulemusnäitaja oli raskete ägenemiste aastamäär 52-nädalase platseebokontrolliga ajavahemiku kestel ja põhiline teisene tulemusnäitaja oli bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ protsentuaalne prognoositav muutus algtasemest 12. nädalal. Täiendavad teised tulemusnäitajad olid keskmine muutus algtasemest ja ravivastuste määrad ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA skoorides. Demograafilised andmed ja algtaseme näitajad uuringus VOYAGE on esitatud allpool tabelis 19.

Tabel 19. Demograafilised andmed ja algtaseme näitajad uuringus VOYAGE

Näitaja	EOS ≥ 150 rakku/ μ l või FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 rakku/ μ l (N = 259)
Keskmine vanus (aastat; SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Naised (%)	34,3	32,8
Valge rass (%)	88,6	87,3
Keskmine kehakaal (kg)	36,09	35,94
Keskmine ägenemiste arv eelmisel aastal ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Inhaleeritava kortikosteroidi annus (%)		
Mõõdukas	55,7	54,4
Suur	43,4	44,4
Annuse eelne FEV ₁ (L) algtasemel ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Keskmine protsentuaalne prognoositav FEV ₁ (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Keskmine % pöördumus ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Keskmine ACQ-7-IA skoor ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Keskmine PAQLQ(S)-IA skoor ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Anamneesis atoopilisus (üld %) (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Üld-IgE keskmine RÜ/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)

Keskmine FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
FeNO $\geq$ 20 ppb (% patsientidest)	58	64,1
Algtaseme keskmine eosinofiilide hulk ($\pm$ SD) rakku/ μ l	570 (380)	710 (360)
Eosinofiilide arv veres (% patsientidest)		
$\geq$ 150 rakku/ μ l	94,6	0
$\geq$ 300 rakku/ μ l	74	100

FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil (*Forced expiratory volume in 1 second*); ACQ-7-IA = intervjuueerijalt saadud astma kontrolli küsimustik-7 (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = intervjuueerijalt saadud laste astma elukvaliteedi küsimustik standardiseeritud tegevuste kohta (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*); AD = atoopiline dermatiit; AR = allergiline riniit; EOS = eosinofiilid veres; FeNO = fraktsioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus väljahingatavas õhus (*fraction of exhaled nitric oxide*)

Dupilumab vähendas märkimisväärselt raskete astma ägenemiste aastamäära 52-nädalase raviperioodi kestel võrreldes platseeboga 2. tüüpi põletikuga populatsioonis ning populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvu $\geq$ 300 rakku/ μ l või algtaseme FeNO väärtuse $\geq$ 20 ppb alusel. Kliiniliselt märkimisväärsed paranemisi protsentuaalse prognoositava bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtustes täheldati 12. nädalal. Samuti täheldati paranemisi ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA skoorides 24. nädalal, mis püsisid 52. nädalal. 24. nädalal täheldati platseeboga võrreldes suuremaid ravivastuse määrasid ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA puhul. Uuringu VOYAGE efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 20.

2. tüüpi põletikuga populatsioonis oli vähimruutude keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuses 12. nädalal 0,22 l dupilumabi rühmas ja 0,12 l platseeborühmas, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Ravitoime püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 52. nädalal 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

Populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvu $\geq$ 300 rakku/ μ l alusel, oli vähimruutude keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse FEV₁ väärtuses 12. nädalal 0,22 l dupilumabi rühmas ja 0,12 l platseeborühmas, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Ravitoime püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli 52. nädalal 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

Mõlemas esmase efektiivsuse populatsioonis esines FEF₂₅₋₇₅ ja FEV₁/FVC kiire paranemine (erinevus avaldus juba 2. nädalal), mis püsis 52-nädalase raviperioodi lõpuni, vt tabel 20.

Tabel 20: raskete ägenemiste määr, FEV₁ keskmine muutus algtasemest, ACQ-7-IA ja PAQLQ(S)-IA ravivastuse määrad uuringus VOYAGE

Ravi	EOS $\geq$ 150 rakku/ μ l või FeNO $\geq$ 20 ppb			EOS $\geq$ 300rakku/ μ l			FeNO $\geq$ 20 ppb		
Ägenemiste aastamäär 52 nädala jooksul									
	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal ($<$ 30 kg)/ 200 mg igal teisel	23 6	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	17 5	0,235 (0,160; 0,345)	0,35 ^{3b} (0,222; 0,562)	14 1	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)

nädalal (≥ 30 kg)									
Platseebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Protsentuaalse prognoositava FEV₁ keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Protsentuaalse prognoositava FEF 25...75% keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg)/200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV₁/FVC % keskmine muutus algtasemest 12. nädalal									
	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	N	Vähimruutude keskmine Δ algtasemest	Vähimruutude keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg igal teisel nädalal	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))/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg))									
Platseebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA 24. nädalal^a									
	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg))/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA 24. nädalal^a									
	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)	N	Ravivastuse määr %	OR vs. platseebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg))/ 200 mg igal teisel nädalal (≥ 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)
Platseebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aravivastuse määra defineeriti kui skoori paranemist 0,5 või enama punkti võrra (skaalavahemik 0...6 ACQ-7-IA puhul ja 1...7 PAQLQ(S) puhul)

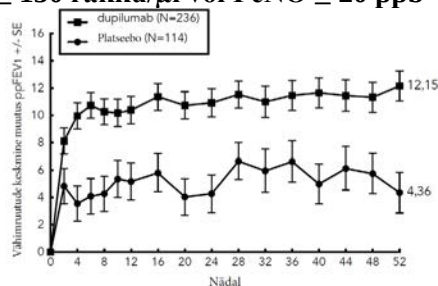
^bp-väärtus < 0,0001; ^cp-väärtus < 0,001, ^dp-väärtus < 0,01 (kõik statistiliselt olulised võrreldes platseeboga, kohandatud paljususele); ^enominaalne p-väärtus < 0,0001, ^fnominaalne p-väärtus < 0,01, ^gnominaalne p-väärtus < 0,05

Uuringus VOYAGE täheldati protsentuaalse prognoositava FEV₁ märkimisväärses paranemist juba 2. nädalal ja see püsis 52. nädalani.

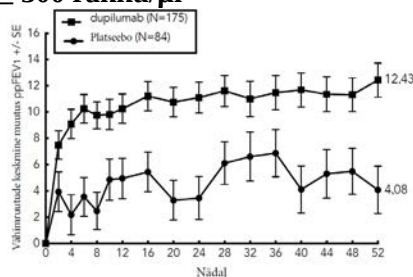
Joonisel 2 on kujutatud protsentuaalse prognoositava FEV₁ paranemisi ajateljel uuringus VOYAGE.

Joonis 2: keskmine muutus algtasemest bronhodilataatori kasutamise eelse protsentuaalse prognoositava FEV₁ (L) väärtuses ajateljel uuringus VOYAGE (algtaseme eosinofiilide arv ≥ 150 rakku/ μ l või FeNO ≥ 20 ppb, algtaseme eosinofiilide arv ≥ 300 rakku/ μ l ja algtaseme FeNO ≥ 20 ppb)

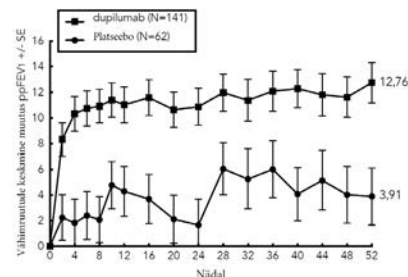
Algtaseme eosinofiilide arv ≥ 150 rakku/ μ l või FeNO ≥ 20 ppb



Algtaseme eosinofiilide arv ≥ 300 rakku/ μ l



Algtaseme FeNO ≥ 20 ppb



Uuringus VOYAGE, 2. tüüpi põletikuga populatsioonis vähenes astmaravi süsteemsete kortikosteroidide kuuride keskmine koguarv aastas 59,3% võrra võrreldes platseeboga (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] versus 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). Populatsioonides, mis määratleti algtaseme eosinofiilide arvuga ≥ 300 rakku/ μ l alusel, vähenes astmaravi süsteemsete kortikosteroidide kuuride keskmine koguarv aastas 66,0% võrreldes platseeboga (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] versus 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab parandas üldist tervises seisundit mõõdetuna *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale* (EQ-VAS) abil 52. nädalal nii 2. tüüpi põletiku populatsioonis kui ka algtasemel eosinofiilide arvuga ≥ 300 rakku/ μ l populatsioonis; vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli vastavalt 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) ja 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab vähendas lapse astma mõju patsiendi hooldaja elukvaliteedile mõõdetuna *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) abil 52. nädalal nii 2. tüüpi põletiku populatsioonis kui ka algtasemel eosinofiilide arvuga ≥ 300 rakku/ μ l populatsioonis; vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga oli vastavalt 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72) ja 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Pikaajaline jätku-uuring (EXCURSION)

Dupilumabi efektiivsust hinnati teisese tulemusnäitajana 365-l astmaga lapsel (vanuses 6 kuni 11 aastat) pikaajalises jätku-uuringus (EXCURSION). Täheldati hospitaliseerimist ja/või erakorralise meditsiini osakonna külastusi vajavate ägenemiste püsivat vähenemist ning süsteemsete suukaudsete kortikosteroidide kasutamise vähenemist. Püsivat kopsufunktsiooni paranemist täheldati paljude näitajate lõikes, sh protsentuaalne prognoositav FEV₁, protsentuaalne prognoositav FVC, FEV₁/FVC suhe ja protsentuaalne prognoositav FEF 25...75%. Lisaks sellele saavutas ja/või säilitas 75% patsientidest uuringu EXCURSION lõpuks normaalse kopsufunktsiooni, mille bronhodilatsioonieelne protsentuaalne prognoositav FEV₁ oli $> 80\%$. Efektiivsus püsis kumulatiivselt kuni 104 nädalat kestnud ravi ajal (VOYAGE ja EXCURSION).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus eosinofiilse ösofagiidi ravis

Eosinofiilse ösofagiidiga lapsed vanuses 1 kuni 11 aastat

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust hinnati eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel lastel kaheosalises kuni 52-nädalases uuringus (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS, osa A ja osa B). Kõigil uuringusse kaasatud patsientidel pidi tavapärane farmakoloogiline ravi (prootonpumba inhibiitorid) olema ebaõnnestunud, 77,5% raviti enne kaasamist mõne muu tavapärase farmakoloogilise raviga (allaneelatavad paiksed kortikosteroidid) ja 53,5% patsientidest ei olnud haigus piisavalt kontrollitud, esines talumatus või vastunäidustus allaneelatava paikse kortikosteroidiga raviks. Sobivatel patsientidel oli ≥ 15 intraepiteliaalset eosinofiili suure võimsusega välja kohta (eos/hpf), vaatamata

prootonpumba inhibiitoriga (PPI) ravikuurile kas enne jälgimisperioodi või selle ajal ning anamneesis eosinofiilse ösofagiidi nähud ja sümptomid. A-osa oli 16-nädalane randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmaga, mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring. B-osa oli aktiivravi jätkuperiood, mille käigus hinnati dupilumabi raviskeeme veel 36 nädala jooksul.

A-osas hinnati dupilumabi võrreldes sobiva platseeboga annustamisskeemide puhul, mis põhinesid kehakaalul (≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal). Dupilumabi soovitatav annustamisskeem valiti 1...11-aastastele lastele kehakaaluga ≥ 40 kg (300 mg igal nädalal), tuginedes populatsiooni farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonidele, et sobitada ekspositsiooni eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud patsientidel ja 12...17-aastastel lastel, kes said 300 mg igal nädalal ja kelle puhul täheldati histoloogilist ja sümptomaatilist efektiivsust (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Kokku osales A-osas 71 patsienti. Keskmine vanus oli 7 aastat (vahemik 1 kuni 11 aastat), keskmine kehakaal oli 24,8 kg, 74,6% patsientidest olid mehed, 87,3% valge nahavärviga, 9,9% mustanahalised ja 1,4% olid aasialased. Kokku 55 patsienti A-osast jätkas B-osas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja A-osas oli histoloogilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal, mis defineeriti söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvuna ≤ 6 eos/hpf 16. nädalal. Teisesed tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kelle söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv oli < 15 eos/hpf ja muutus algasemest järgmine: söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv (eos/hpf), keskmise astmeskoori (*Mean Grade Score*) absoluutne muutus histoloogilisest skoorisüsteemist (*Histology Scoring System*) (EoEHSS), keskmise astmeskoori absoluutne muutus EoEHSS-st ja absoluutne muutus eosinofiilse ösofagiidi endoskoopilises referentsskooris (*EoE-Endoscopic Reference Score*) (EoE-EREFS). Mõju eosinofiilse ösofagiidi nähtudele mõõdeti vaatlaja teatatud tulemuste põhjal; *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver* (PESQ-C) hindas päevade osakaalu ühe või enama eosinofiilse ösofagiidi nähuga ja *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score* (PEESS) hindas eosinofiilse ösofagiidi nähtude esinemissagedust ja raskusastet.

A-osa efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 21 ja allpool.

Tabel 21: dupilumabi efektiivsuse tulemused 16. nädalal eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel isikutel (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS A-osa)

	Dupilumab ^a N=37	Platseebo N=34	Erinevus platseebost (95% CI)
Esmane tulemusnäitaja			
Patsientide osakaal, kes saavutasid histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Teisesed tulemusnäitajad			
Patsientide osakaal, kes saavutasid söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Söögitoru intraepiteliaalsete eosinofiilide maksimaalse arvu protsentuaalne muutus lähteväärtusest (eos/hpf), LS keskmine (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
EoEHSS keskmise astmeskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^d), LS keskmine (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
EoEHSS keskmise staadiumiskoori absoluutne muutus lähteväärtusest (0...3 ^d), LS keskmine (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,048)	-0,883 (-1,01, -0,76)

	Dupilumab ^a N=37	Platseebo N=34	Erinevus platseebost (95% CI)
EoE-EREFS-i absoluutne muutus lähteväärtusest (0...18 ^e), LS keskmine (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a DUPIXENTi hinnati astmeliste annustamisrežiimide järgi, mis põhinesid kehakaalul: ≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal).

^b Histoloogilise remissiooni korral hinnatakse erinevust protsentides Mantel-Haenszeli meetodil, kohandades algtaseme kaalurühmale (≥ 5 kuni < 15 kg, ≥ 15 kuni < 30 kg ja ≥ 30 kuni < 60 kg).

^c Absoluutse muutuse või protsentuaalse muutuse erinevust hinnatakse ANCOVA mudeli abil, milles lähteväärtus on mõõdetud kovariaadina ning fikseeritud teguritena ravi, algtaseme kaalurühma (≥ 5 kuni < 15 kg, ≥ 15 kuni < 30 kg ja ≥ 30 kuni < 60 kg) kihid.

^d EoEHS skoorid on vahemikus 0 kuni 3; kõrgemad skoorid näitavad histoloogiliste kõrvalekallete suuremat raskust ja ulatust.

^e EoE-EREFSi üldskoorid on vahemikus 0 kuni 18; kõrgemad skoorid viitavad halvematele endoskoopilistele põletikulistele ja remodelleerumise leidudele.

A-osas saavutas suurem osa patsientidest, kes randomiseeriti dupilumabi rühma, histoloogilise remissiooni (söögitoru intraepiteeliaalsete eosinofiilide maksimaalne arv ≤ 6 eos/hpf) võrreldes platseeboga. Histoloogilise remissiooniga isikute osakaal, mida täheldati pärast 16-nädalast ravi A-osas, säilis B-osas 52 nädalat.

Ühe või enama eosinofiilse ösofagiidi nähuga päevade osakaalu (PESQ-C) arvulist paranemist täheldati pärast 16-nädalast ravi dupilumabiga A-osas ja see püsis 52 nädalat B-osas.

Eosinofiilse ösofagiidi nähtude esinemissageduse ja raskusastme (PEESS-Caregiver) nominaalselt olulist paranemist täheldati pärast 16-nädalast ravi A-osas. PEESS-Caregiver'it B-osas ei mõõdetud.

Eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanud ja noorukid

Eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanute ja noorukite kliinilisi andmeid vt 300 mg dupilumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliiniline efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria korral

Kroonilise spontaanse urtikaaria arendusprogramm hõlmas kolme randomiseeritud topeltpimedat paralleelrühmadega mitmekeskuselist platseebokontrolliga 24-nädalast raviuuringut (uuring CUPID A, uuring CUPID B ja uuring CUPID C). Kõigis kroonilise spontaanse urtikaaria kliinilistes uuringutes kasutati dupilumabi koos H1 antihistamiinikumidega. Dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel toetavad uuringud CUPID A ja C, milles osalesid täiskasvanud ja lapsed (vanuses 6 kuni 17 aastat), kellel esinesid sümptomid hoolimata H1 antihistamiinikumide kasutamisest ja kes ei olnud varem saanud IgE-vastast ravi. Dupilumabi ohutust kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel toetavad uuringud CUPID A, B ja C. CUPID uuringutes said dupilumabi rühma patsiendid 1. päeval dupilumabi 600 mg subkutaanseid süsteid, millele järgnes 300 mg igal teisel nädalal. Vähem kui 60 kg kaaluvad noorukieas patsiendid said 1. päeval 400 mg dupilumabi, millele järgnes 200 mg igal teisel nädalal.

Uuringud CUPID A ja C

Uuringutes CUPID A ja C hinnati dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaariaga osalejatel, kellel esinesid sümptomid vaatamata H1 antihistamiinikumide kasutamisele ja kes ei olnud varem saanud IgE-vastast ravi. Nendes uuringutes osales 289 patsienti vanuses 6 aastat ja vanemad, kes randomiseeriti saama dupilumabi iga kahe nädala järel (N = 144) või platseebot (N = 145), mis lisati antihistamiiniga põhivile.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli urtikaaria aktiivsuse skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (*urticaria activity score over 7 days*, UAS7) 24. nädalal. Haiguse raskust mõõdeti iganädalase

urtikaaria aktiivsuse skoori (UAS7, vahemik 0...42) abil, mis on iganädalase sügeluse raskusastme skoori (*itch severity score*, ISS7, vahemik 0...21) ja iganädalase kuplade arvu skoori (*hive count score*, HSS7 vahemik 0...21) liitsumma.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli sügeluse raskusastme skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (ISS7) 24. nädalal. ISS7 skoor defineeriti kui 7-päevase perioodi jooksul samal kellaajal registreeritud igapäevaste sügeluse raskusastmete skooride (ISS) summa, mis jäi vahemikku 0 kuni 21. Täiendavate teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid nõgestõve raskusastme skoori muutus lähteväärtusest 7 päeva jooksul (HSS7) 24. nädalal ja patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalal $UAS7 \leq 6$ ja $UAS7 = 0$.

Uuringute CUPID A ja C demograafilised ja lähteväärtuse näitajad on esitatud all tabelis 22.

Tabel 22: demograafilised andmed ja lähteväärtused (uuringud CUPID A ja C)

Näitaja	Uuring CUPID A (N = 138)	Uuring CUPID C (N = 151)	Koondandmed (N = 289)
Vanus (aastates), keskmine (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% mehed	34,1	29,8	31,8
KMI (kg/m ²), keskmine (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Haiguse kestus, keskmine (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
UAS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Raske kroonilise spontaanse urtikaaria haiguse aktiivsus (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
ISS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
HSS7 skoori lähteväärtus, keskmine (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
UCT skoor, keskmine (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kogu IgE lähteväärtus (RÜ/ml,) mediaan	101,0	107,3	103,0

Uuringute CUPID A ja C esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused on esitatud tabelis 23.

Tabel 23: Uuringute CUPID A ja C esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused

	UURING CUPID A			Uuring CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Platseebo (N = 68)	Dupilumabi ja platseebo erinevus (95% CI) ^b	Dupilumab (N = 74)	Platseebo (N = 77)	Dupilumabi ja platseebo erinevus (95% CI) ^b
Esmane tulemusnäitaja						
UAS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)
Teised tulemusnäitajad						
ISS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)
HSS7 muutus lähteväärtusest 24. nädalal ^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)

	UURING CUPID A			Uuring CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Platseebo (N = 68)	Dupilumab vs. platseebo šansside suhe (95% CI) ^b	Dupilumab (N = 74)	Platseebo (N = 77)	Dupilumab vs. platseebo šansside suhe (95% CI) ^b
Patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal UAS7 ≤ 6 ^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)
Patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal UAS7 = 0 ^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)

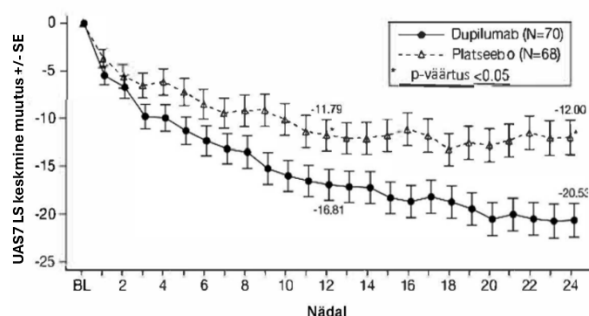
^a Esitatud väärtused on vähimruutude keskmine muutus lähteväärtusest (standardviga) pidevate muutujate korral ning ravivastuse saanud inimeste arv ja protsent binaarsete muutujate korral.

^b Erinevus on pidevate muutujate korral vähimruutude keskmise erinevus ja binaarsete muutujate korral šansside suhe.

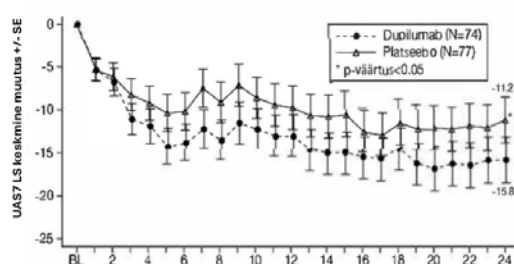
Dupilumabiga ravi viis UAS7 paranemiseni 24-nädalase raviperioodi jooksul (joonis 3).

Joonis 3: Vähimruutude keskmise muutus lähteväärtusest UAS7-s kuni 24. nädalani uuringute CUPID A ja C ITT populatsioonis

Joonis 3a. Uuring A



Joonis 3b. Uuring C



Sarnast paranemist HSS7 ja ISS7 puhul täheldati 24 nädala jooksul.

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust on tõendatud atoopilise dermatiidiga lastel vanuses 6 kuud ja vanemad. Dupilumabi kasutamist selles vanuserühmas toetab uuring AD-1526, mis hõlmas 251 mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12...17 aastat, uuring AD-1652, mis hõlmas 367 last vanuses 6...11 aastat, kellel oli raske atoopiline dermatiit, ja uuring AD-1539, mis hõlmas 162 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (neist 125 lapsel oli raske atoopiline dermatiit). Pikaajalist kasutamist toetab uuring AD-1434, kuhu kaasati 823 last vanuses 6 kuud kuni 17 aastat; see hõlmas 275 noorukit, 368 last vanuses 6...11 aastat ning 180 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat. Ohutus ja efektiivsus olid atoopilise dermatiidiga 6 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel, 6...11-aastastel lastel, noorukitel (vanuses 12...17 aastat) ja täiskasvanutel üldiselt ühetaolised (vt lõik 4.8). Ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel, kes on nooremad kui 6 kuud, ei ole tõestatud.

Astma

Uuringusse QUEST kaasati kokku 107 mõõduka kuni raske astmaga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat ja nad manustasid dupilumabi annuses 200 mg (N=21) või 300 mg (N=18), või sobivat platseebot kas 200 mg (N=34) või 300 mg (N=34) igal teisel nädalal. Efektiivsust raske astma

ägenemiste ja kopsutalitluse suhtes täheldati nii noorukitel kui täiskasvanutel. Olulist FEV₁ paranemist (LS keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega 12. nädalal) täheldati nii annusega 200 mg igal teisel nädalal kui ka annusega 300 mg igal teisel nädalal (vastavalt 0,36 l ja 0,27 l). Annusega 200 mg igal teisel nädalal vähenes patsientidel raskete ägenemiste määr kooskõlas täiskasvanutega. Ohutusprofiil oli noorukitel üldiselt sarnane täiskasvanutega.

Pikaajalisse avatud uuringusse (TRAVERSE) kaasati kokku 89 mõõduka kuni raske astmaga noorukit vanuses 12...17 aastat. Selles uuringus oli teise tulemusnäitajana hinnatud efektiivsus sarnane kesksetes uuringutes täheldatuga ning püsis 96 nädalat.

Uuringus VOYAGE osales kokku 408 last vanuses 6...11 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske astma. Uuringus hinnati annuseid 100 mg igal teisel nädalal ja 200 mg igal teisel nädalal. Dupilumabi efektiivsus annuses 300 mg igal neljandal nädalal 6...11 lastel on ekstrapoleeritud efektiivsuse tulemustest annuse 100 mg ja 200 mg igal teisel nädalal järgi uuringus VOYAGE ning 200 mg ja 300 mg igal teisel nädalal täiskasvanutel ja noorukitel (QUEST). Patsiendid, kes läbisid uuringu VOYAGE raviperioodi, said osaleda avatud jätku-uuringus (EXCURSION). Selles uuringus said 300 mg igal neljandal nädalal 18 patsienti 365-st (≥ 15 kg kuni < 30 kg) ning ohutusprofiil oli sarnane uuringus VOYAGE täheldatuga. Ravimi ohutus ja efektiivsus < 6 -aastastel astmaga lastel ei ole tõestatud.

Eosinofiilne ösofagiit

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus eosinofiilse ösofagiidi ravis on tõestatud 1...17-aastastel lastel. Dupilumabi kasutamist selles populatsioonis toetavad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud ning täiendavad farmakokineetilised andmed. Kokku 72 last vanuses 12...17 aastat said 24 nädala jooksul dupilumabi 300 mg igal nädalal või platseebot (TREET A- ja B-osad). Neist A- ja B-osas oli dupilumabiga ravitud patsiente 37; 34 jätkas ravi 300 mg igal nädalal veel 28 nädalat (TREET C-osa). Kokku 71 last vanuses 1...11 aastat said 16 nädala jooksul dupilumabi 100 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal, 300 mg igal teisel nädalal või platseebot (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS A-osa). Neist 37 dupilumabiga ravitud A-osa patsienti jätkasid ravi nende dupilumabi raviskeemidega veel 36 nädalat (eosinofiilse ösofagiidi uuringu KIDS B-osa). Dupilumabi 300 mg igal nädalal kasutamist eosinofiilse ösofagiidiga 1...11-aastastel patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg toetab ka populatsiooni farmakokineetiline analüüs (vt lõik 5.1). Dupilumabi ohutus ja efektiivsus täiskasvanutel ja lastel olid sarnased (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupilumabi ohutus ja efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis on tõestatud lastel vanuses 2...17 aastat.

Ohutus ja efektiivsus < 2 aasta vanustel kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuringutesse CUPID A, B ja C kaasati kokku 12 kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukit vanuses 12...17 aastat, kes said dupilumabi 200 mg igal teisel nädalal (30 kg kuni < 60 kg), 300 mg igal teisel nädalal (≥ 60 kg) või platseebot. Dupilumabi efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis noorukitel põhineb selle seisundiga täiskasvanute efektiivsuse ekstrapoleerimisel. Soovitav annus noorukitel põhineb kehakaalul.

Uuringutesse CUPID (A ja C) ning PKM16982 kaasati kokku 20 kroonilise spontaanse urtikaariaga last vanuses 2...11 aastat. 18 last said dupilumabi (200 mg iga 4 nädala järel (5 kg kuni < 15 kg), 300 mg iga 4 nädala järel (15 kg kuni < 30 kg) või 200 mg iga 2 nädala järel (30 kg kuni < 60 kg)) ja 2 said platseebot. Dupilumabi efektiivsus kroonilise spontaanse urtikaaria ravis 2...11-aastastel lastel põhineb selle seisundiga täiskasvanute efektiivsuse ekstrapoleerimisel. Lastele soovitatav annus põhineb kehakaalul.

Dupilumabi efektiivsust kroonilise spontaanse urtikaaria ravis 2...11-aastastel lastel toetab ka uuring PKM16982, milles osales 15 patsienti, kes said 200 mg iga 4 nädala järel (N=1), 300 mg iga 4 nädala järel (N=6) või 200 mg iga 2 nädala järel (N=8).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Dupixent'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada dupilumabiga läbi viidud uuringute tulemused kõigi alarühmade kohta ninapolüpoosi, *prurigo nodularis*'e, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja bulloosse pemfigoidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dupilumabi farmakokineetika on atoopilise dermatiidi, astma, eosinofiilse ösofagiidiga ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel sarnane.

Imendumine

Pärast dupilumabi 75...600 mg annuse ühekordset subkutaanset manustamist täiskasvanutele oli mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsioonini seerumis (t_{max}) 3...7 päeva. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on dupilumabi absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist sarnane atoopilise dermatiidi, astma ja kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel, vahemik 61 % kuni 64 %.

Pärast manustamist 600 mg algannusena ja edasi 300 mg igal teisel nädalal kahe nädala järel saavutati tasakaalukontsentratsioon 16. nädalal. Kõikide kliiniliste uuringute põhjal oli täiskasvanutel annusega 300 mg igal teisel nädalal keskmine madalaim tasakaalukontsentratsiooni vahemik ($\pm$ standardhälve, SD) $69,2 \pm 36,9 \mu\text{g/ml}$ kuni $80,2 \pm 35,3 \mu\text{g/ml}$ ja annusega 200 mg igal teisel nädalal korral $29,2 \pm 18,7$ kuni $36,5 \pm 22,2 \mu\text{g/ml}$.

Jaotumine

Dupilumabi jaotusruumala oli populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal hinnanguliselt 4,6 l, mis näitab, et dupilumab jaotub peamiselt vereringes.

Biotransformatsioon

Spetsiifilisi metabolismi uuringuid ei ole läbi viidud, sest dupilumab on valk. Dupilumab laguneb eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Dupilumab elimineerub paralleelselt lineaarse ja mittelineaarsed raja vahendusel. Kõrgemate kontsentratsioonide korral toimub dupilumabi eliminatsioon peamiselt mitteküllastuva proteolüütilise raja kaudu, kuid madalamate kontsentratsioonide korral domineerib mittelineaarne küllastuv eliminatsioon IL-4R α toimesihtkoha vahendusel.

Pärast viimast dupilumabi tasakaalukontsentratsiooni annust 300 mg üks kord nädalas, 300 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal, 300 mg igal neljandal nädalal või 200 mg igal neljandal nädalal on mediaanne aeg languseni allapoole mõõdetavat taset populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt vahemikus 9...13 nädalat täiskasvanutel ja noorukitel ning ligikaudu 1,5 korda ja 2,5 korda pikem vastavalt 6...11-aastastel lastel ning alla 6-aastastel lastel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemne saadavus suureneb mõõdetuna kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) pärast dupilumabi ühekordset subkutaanset annust 75...600 mg enam kui annusega proportsionaalselt mittelineaarse kliirensi tõttu.

Patsientide erirühmad

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta sugu kliiniliselt olulisel määral dupilumabi süsteemset saadavust.

Eakad

1539 atoopilise dermatiidiga patsiendi hulgas, sealhulgas atoopilise käte ja jalgade dermatiidiga patsiendid, keda raviti dupilumabiga 2. faasi annusevahemiku uuringus või 3. faasi platseebokontrolliga uuringutes, oli 71 patsienti vanuses 65 aastat või eakamad.

Ehkki eakamatel ja noorematel patsientidel ei täheldatud erinevusi ohutuses või efektiivsuses, ei olnud 65-aastaste ja eakamate patsientide arv piisav, et teha kindlaks, kas nende ravivastus erineb nooremate patsientide omast.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei leitud, et vanus omaks mis tahes kliiniliselt olulist mõju dupilumabi süsteemsele saadavusele. Analüüs hõlmas siiski vaid 61 patsienti vanuses üle 65 aasta.

Dupilumabiga kokku puutunud 1977 astmaga patsiendist oli 240 patsienti 65-aastased või vanemad ja 39 patsienti 75-aastased või vanemad. Neis vanuserühmades ei erinenud efektiivsus ja ohutus uuringu üldpopulatsioonist.

198-st dupilumabi saanud kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiendist 30 olid 65-aastased ja vanemad, sh 7 patsienti olid 75-aastased ja vanemad. Efektiivsus ja ohutus oli selles vanuserühmas sarnane uuringu üldpopulatsiooniga.

Etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta etniline kuuluvus kliiniliselt olulisel määral dupilumabi süsteemset saadavust.

Maksakahjustus

Oodatavalt ei eritu dupilumab kui monoklonaalne antikeha oluliselt maksa kaudu. Maksakahjustuse mõju dupilumabi farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Neerukahjustus

Oodatavalt ei eritu dupilumab kui monoklonaalne antikeha oluliselt neerude kaudu. Neerukahjustuse mõju dupilumabi farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta kerge või mõõdukas neerukahjustus kliiniliselt olulisel määral dupilumabi süsteemset saadavusest. Raske neerukahjustusega patsientide osas on andmed väga piiratud.

Kehakaal

Dupilumabi jääkkontsentratsioon oli suurema kehakaaluga patsientidel madalam ilma olulise mõjuta efektiivsusele.

Lapsed

Atoopiline dermatiit

Põhinedes populatsiooni farmakokineetika analüüsil, ei mõjutanud vanus dupilumabi kliirensit täiskasvanutel ja 6...17-aastastel lastel. 6 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel suurenes kliirens koos vanusega, kuid jääb soovitatud annustamisskeemi korral normi piiridesse.

Dupilumabi farmakokineetikat ei ole atoopilise dermatiidiga lastel (vanuses < 6 kuud või kehakaaluga < 5 kg) uuritud.

12...17 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga noorukitel, kellele manustati igal teisel nädalal annus 200 mg (kehakaal < 60 kg) või 300 mg (kehakaal ≥ 60 kg), oli dupilumabi keskmine madalaim (±SD) tasakaalukontsentratsioon 54,5 ± 27,0 µg/ml.

6...11 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga lastel, kellele uuringus AD-1652 manustati igal neljandal nädalal 300 mg (kehakaal ≥ 15 kg), oli keskmine madalaim (±SD) tasakaalukontsentratsioon 76,3 ± 37,2 µg/ml. Uuringus AD-1434 oli 6...11 aasta vanustel lastel, kelle ravi alustati annusega 300 mg igal neljandal nädalal (kehakaal ≥ 15 kg) ning kellel annust suurendati tasemele 200 mg igal teisel nädalal (kehakaal ≥ 15 kg kuni < 60 kg) või 300 mg igal teisel nädalal (kehakaal ≥ 60 kg), 16. nädalal keskmine madalaim (±SD) tasakaalukontsentratsioon 108 ± 53,8 µg/ml. Farmakokineetilise simulatsiooni põhjal saavutatakse 6...11-aastastel lastel, kes saavad ravi annusega 300 mg igal neljandal nädalal, algannustega 300 mg 1. ja 15. päeval ja algannusega 600 mg 1. päeval sama tasakaalukontsentratsioon.

6 kuu kuni 5 aasta vanustel atoopilise dermatiidiga lastel, kellele manustati igal neljandal nädalal annus 300 mg (≥ 15 kg kuni < 30 kg) või 200 mg (≥ 5 kg kuni < 15 kg), oli keskmine madalaim ± SD tasakaalukontsentratsioon vastavalt 110 ± 42,8 µg/ml või 109 ± 50,8 µg/ml.

Astma

Dupilumabi farmakokineetikat astmaga lastel (< 6-aastastel) ei ole uuritud.

Uuringusse QUEST kaasati kokku 107 astmaga noorukit vanusevahemikus 12...17 aastat. Dupilumabi keskmine madalaim (±SD) tasakaalukontsentratsioon oli annusega 300 mg igal teisel nädalal 107 ± 51,6 µg/ml ja annusega 200 mg igal teisel nädalal vastavalt 46,7 ± 26,9 µg/ml. Noorukitel ei täheldatud kehakaalu suhtes kohandamisel vanusega seotud farmakokineetika erinevusi.

Uuringus VOYAGE hinnati dupilumabi farmakokineetikat 270 mõõduka kuni raske astmaga patsiendil pärast ravimi subkutaanset manustamist kas 100 mg igal teisel nädalal (91 lapsele kehakaaluga < 30 kg) või 200 mg igal teisel nädalal (179 lapsele kehakaaluga ≥ 30 kg). Populatsiooni FK analüüsis oli dupilumabi jaotusruumala hinnanguliselt ligikaudu 3,7 l. Tasakaalukontsentratsioonid saavutati 12. nädalaks. Keskmine ± SD minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid olid vastavalt 58,4 ± 28,0 µg/ml ja 85,1 ± 44,9 µg/ml. Simulatsioonil subkutaanse annusega 300 mg igal neljandal nädalal lastele vanuses 6...11 aastat ja kehakaaluga ≥ 15 kg kuni < 30 kg või ≥ 30 kg kuni < 60 kg olid prognoositavad tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid sarnased minimaalsete kontsentratsioonidega nii annuse 200 mg igal teisel nädalal (≥ 30 kg) kui ka 100 mg igal teisel nädalal (< 30 kg) puhul. Lisaks olid simulatsioonil subkutaanse annusega 300 mg igal neljandal nädalal lastele vanuses 6...11 aastat ja kehakaaluga ≥ 15 kg kuni < 60 kg prognoositavad tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid sarnased nendega, mille efektiivsus on tõestatud täiskasvanutel ja noorukitel. Pärast viimast tasakaalukontsentratsiooni annust oli aja mediaan dupilumabi kontsentratsioonide alanemiseni alla alumise määramispiiri hinnatuna populatsiooni FK analüüsi abil 14...18 nädalat annustega 100 mg igal teisel nädalal, 200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal.

Eosinofiilne ösofagiit

Kliinilises uuringus (eosinofiilse ösofagiidi uuring KIDS A-osa) uuriti dupilumabi farmakokineetikat 36 eosinofiilse ösofagiidiga lapsel vanuses 1...11 aastat, kes said dupilumabi [≥ 5 kuni < 15 kg (100 mg igal teisel nädalal), ≥ 15 kuni < 30 kg (200 mg igal teisel nädalal) ja ≥ 30 kuni < 60 kg (300 mg igal teisel nädalal)]; dupilumabi keskmine ± SD minimaalne tasakaalukontsentratsioon 163±60,8 mcg/ml.

Simulatsioonid 1...11-aastaste lastele viidi läbi populatsiooni farmakokineetilise mudeli abil, et ennustada dupilumabi minimaalseid tasakaalukontsentratsioone järgmiselt: ≥ 15 kuni < 30 kg, kes saavad 200 mg igal teisel nädalal (170±78 mcg/ml); ≥ 30 kuni < 40 kg, kes saavad 300 mg igal teisel nädalal (158±63 mcg/ml); või ≥ 40 kg, kes saavad 300 mg igal nädalal (276±99 mcg/ml). Minimaalseid tasakaalukontsentratsioone simuleeriti ka täiskasvanutele ja 12...17-aastastele lastele

ning ≥ 30 kuni < 40 kg kaaluvatel patsientidele, kes saavad 300 mg igal teisel nädalal (159 ± 61 mcg/ml).

Krooniline spontaanse urtikaaria

Dupilumabi kasutamist annustes 200 mg iga 4 nädala järel, 300 mg iga 4 nädala järel või 200 mg iga 2 nädala järel 2...11-aastastel kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel kehakaaluga < 60 kg toetab populatsiooni farmakokineetika analüüs.

Farmakokineetikat kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel (< 2 -aastastel) ei ole kindlaks tehtud.

Uuringutes CUPID A, B ja C osales kokku 12 kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat. 5-l kroonilise spontaanse urtikaariaga noorukieas patsiendil, kes said dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal või 200 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, olid täheldatud tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid samas individuaalsete tasakaaluseisundi minimaalsete kontsentratsioonide vahemikus nagu kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanud patsientidel, kes said dupilumabi 300 mg igal teisel nädalal 24 nädala jooksul.

Uuringutes PKM16982 ja CUPID (A ja C) osales kokku 20 kroonilise spontaanse urtikaariaga last vanuses 2...11 aastat. 18 kroonilise spontaanse urtikaariaga lapsel vanuses 2...11 aastat, kes said dupilumabi annustes 200 mg iga 4 nädala järel, 300 mg iga 4 nädala järel või 200 mg iga 2 nädala järel, oli 24. nädalal täheldatud keskmine tasakaaluseisundi minimaalne kontsentratsioon $\pm$ SD $91,1 \pm 39,4$ mcg/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse (k.a ohutuse farmakoloogilised tulemusnäitajad) ja reproduktsiooni ning arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Dupilumabi võimalikku mutageensust ei ole hinnatud; monoklonaalsed anti kehad ei kahjusta tõenäoliselt DNA-d või kromosoomi.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole dupilumabiga läbi viidud. Olemasoleva tõendusmaterjali (IL-4R α pärssimisega seotud ja loomade toksikoloogia andmed surrogaatantikehadega) hindamise tulemused ei viita dupilumabi kartsinogeensele toimele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringus ahvidega, kasutades ahvide IL-4R α spetsiifilist surrogaatantikeha, ei täheldatud loote arenguhäireid IL-4R α -ga küllastunud annuses.

Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse tõhustatud uuringus ei ilmnenud kõrvaltoimeid emasloomadele ega nende järeltulijatele 6 kuud pärast sünnitust või sündi.

Fertiilsusuuringud, mis teostati isaste ja emaste hiirtega, kasutades hiire IL-4R α vastast hiire surrogaatantikeha, ei näidanud viljakuse langust (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiinmonovesinikkloriid
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape (E260)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Vajadusel võib süstli või pen-süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Dupilumab 200 mg süstelahus süstlis

1,14 ml lahust silikoonkattega I tüüpi klaasist süstlis koos nõelakaitsega, koos kinnitatud 27-kaliibrilise 12,7 mm (½-tollise) õhukese seinaga roostevabast terasest nõelaga.

Pakendi suurused:

- 1 süstel;
- 2 süstlit;
- mitmikpakend, mis sisaldab 6 süstlit (3 pakendit kahe süstliga).

Dupilumab 200 mg süstelahus pen-süstlis

1,14 ml lahust silikoonkattega I tüüpi klaasist pen-süstlis koos kinnitatud 27-kaliibrilise 12,7 mm (½-tollise) õhukese seinaga roostevabast terasest nõelaga.

Pen-süstel on saadaval kas ümara kattega ja noolega ümbritsetud ovaalse vaateaknaga või ruudukujulise servadega kattega ja ovaalse ilma nooleta vaateaknaga.

Pakendi suurused:

- 1 pen-süstel;
- 2 pen-süstlit;
- 6 pen-süstlit;
- mitmikpakend, mis sisaldab 6 pen-süstlit (2 pakendit kolme pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Põhjalikud juhised Dupixent'i manustamiseks süstlis või pen-süstlis on toodud pakendi infolehe lõpus.

Lahus peab olema selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane. Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi lahust kasutada.

Pärast 200 mg süstli või pen-süstli külmkapist välja võtmist tuleb sel lasta soojeneda toatemperatuurini kuni 25 °C, oodates 30 minutit enne Dupixent'i süstimist.

Süstlit või pen-süstlit ei tohi hoida kuumuse või otsese päikesevalguse käes ja seda ei tohi raputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Asetage süstel pärast kasutamist teravate asjade mahutisse ja hävitage vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge taaskasutage mahutit.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
New York 12144
Ameerika Ühendriigid

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Iirimaa

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgia

BioAtrium AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
Prantsusmaa

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Nõelakaitsega süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 nõelakaitsega süstel
2 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1229/005 1 nõelakaitsega süstel

EU/1/17/1229/006 2 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC SN NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

Nõelakaitsega süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit 2 süstliga).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/008 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit kahe süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)

Nõelakaitsega süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 nõelakaitsega süstel.

2 nõelakaitsega süstlit.

Osa mitmikpakendist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Mitte raputada.

Ava siit.

[Lisatav QR-kood]

dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: / /

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/008 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit kahe süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

Nõelakaitsega süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Dupixent 300 mg süstelahus
dupilumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Pen-süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel
2 pen-süstlit
6 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _/ _/ _/

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/017 1 pen-süstel
EU/1/17/1229/018 2 pen-süstlit
EU/1/17/1229/020 6 pen-süstlit
EU/1/17/1229/026 1 pen-süstel
EU/1/17/1229/027 2 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Pen-süstel 300 mg – mitmikpakend (koos sinises raamis tekstiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/028 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP

Pen-süstel 300 mg – mitmikpakend (ilma sinises raamis tekstita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml lahuses (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

3 pen-süstlit
Osa mitmikpakendist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _/ _/ _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/028 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 300 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

Pen-süstel 300 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Dupixent 300 mg süstelahus
dupilumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Nõelakaitsega süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 nõelakaitsega süstel
2 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/009 1 nõelakaitsega süstel
EU/1/17/1229/010 2 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC SN NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

Nõelakaitsega süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit 2 süstliga).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/012 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit kahe süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)

Nõelakaitsega süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 nõelakaitsega süstel.

2 nõelakaitsega süstlit.

Osa mitmikpakendist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Mitte raputada.

Ava siit.

[Lisatav QR-kood]

dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: / /

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/012 6 nõelakaitsega süstlit (3 pakendit 2 süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

Nõelakaitsega süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Dupixent 200 mg süstelahus
dupilumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/1,14 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Pen-süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel.
2 pen-süstlit.
6 pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _/ _/ _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/013 1 pen-süstel
EU/1/17/1229/014 2 pen-süstlit
EU/1/17/1229/016 6 pen-süstlit
EU/1/17/1229/023 1 pen-süstel
EU/1/17/1229/024 2 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

Pen-süstel 200 mg – mitmikpakend (koos sinises raamis tekstiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult.

Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _ / _ / _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/025 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP

Pen-süstel 200 mg – mitmikpakend (ilma sinises raamis tekstita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis
dupilumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml lahuses (175 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

3 pen-süstlit
Osa mitmikpakendist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Mitte raputada.
Ava siit.
[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Dupixent'i võib hoida kuni 14 päeva toatemperatuuril maksimaalselt kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Kasutada 14 päeva jooksul pärast külmkapist välja võtmist või hävitada.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: _/ _/ _

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1229/025 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dupixent 200 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

Pen-süstel 200 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Dupixent 200 mg süstelahus
dupilumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

[Lisatav QR-kood]
dupixent.eu

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/1,14 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dupixent 300 mg süstelahus süstlis dupilumab (*dupilumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist
3. Kuidas Dupixent'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dupixent'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Dupixent

Dupixent sisaldab toimeainena dupilumabi.

Dupilumab on monoklonaalne antikeha (spetsiifiline valgutüüp), mis tõkestab interleukiinideks (IL) nimetatavate valkude IL-4 ja IL-13 toimet. Mõlemal on oluline roll atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, sõlmelise pruriigo, eosinofiilse ösofagiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria nähtude ning sümptomite tekitamisel.

Milleks Dupixent'i kasutatakse

Dupixent'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntakse ka kui atoopilist ekseemi) raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel. Dupixent'i kasutatakse ka raske atoopilise dermatiidi raviks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel lastel. Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste astmaravimitega raske astma säilitusraviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6-aastastel lastel, kelle ravivastus ei ole senise raviga (nt kortikosteroididega) piisav.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste ravimitega ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi säilitusraviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ei ole senise raviga piisav. Dupixent võib samuti vähendada kirurgilise ravi ja kortikosteroidide süsteemse manustamise vajadust.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske sõlmelise sügatõvega ehk *prurigo nodularis*' ega (teise nimega krooniline sõlmeline pruriigo) täiskasvanute raviks. Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate sõlmelise pruriigo ravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste ravimitega kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusraviks täiskasvanutel, kellel on ravile allumatu KOK.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel, kelle ravivastus antihistamiinikumidega ei ole olnud piisav ja kes ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria raviks saanud immunoglobuliin E (IgE) blokaatoreid.

Kuidas Dupixent toimib

Dupixent'i kasutamine atoopilise dermatiidi (atoopilise ekseemi) korral võib aidata parandada teie naha olukorda ja vähendada sügelust. Dupixent leevendab atoopilise dermatiidi tekitatud valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. Dupixent aitab lisaks vähendada unehäireid ja parandab üldist elukvaliteeti.

Dupixent aitab vältida raskeid astmahoogusid (ägenemisi) ja võib parandada teie hingamist. Dupixent võib samuti vähendada teise rühma ravimite, mida nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, vajadust astma ohjamiseks, sest hoiab ära raskeid astmahoogete ja parandab hingamist.

Dupixent aitab ennetada mõõdukaid või raskeid kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse hoogusid (ägenemisi) ja aitab parandada teie hingamist. Dupixent võib aidata parandada ka kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse üldisi sümptomeid.

Dupixent'i kasutamine kroonilise spontaanse urtikaaria korral võib parandada teie naha seisundit, vähendades sügelust ja nõgestõbe.

2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist

Dupixent'i ei tohi kasutada,

- kui olete dupilumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline või te pole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Dupixent'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Dupixent'i manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Dupixent **ei ole päästeravim** ja seda ei tohi kasutada ootamatu astmahoo või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse hoo raviks.

Iga kord, kui saate uue Dupixent'i pakendi, on tähtis, et te paneksite kirja ravimi nime, manustamise kuupäeva ja partii numbri (mis on pakendil pärast „Lot“) ja hoiaksite neid andmeid kindlas kohas.

Allergilised reaktsioonid

- Dupixent võib harva põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, anafülaktilist reaktsiooni ja angioödeemi. Need reaktsioonid võivad tekkida minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast Dupixent'i manustamist. Ravi ajal Dupixent'iga peate jälgima nende seisundite nähte (nt hingamisprobleemid; näo, huulte, suu, neelu või keele turse; minestus, peapööritus (madal vererõhk), palavik, üldine halb enesetunne, lümfisõlmede turse, nõgestõbi, sügelus, liigesvalu, nahalööve). Need nähud on loetletud „Tõsiste kõrvaltoimete“ all lõigus 4.
- Lõpetage Dupixent'i manustamine ja teavitage oma arsti või otsige meditsiinilist abi, kui te märkate ükskõik millist allergilise reaktsiooni nähtu.

Eosinofiilsed seisundid

- Harva võib astma ravimeid manustavatel patsientidel tekkida veresoonte või kopsude põletik teatud tüüpi vererakkude arvu suurenemise (eosinofiilia) tõttu.
- Ei ole teada, kas seda põhjustab Dupixent. See juhtub tavaliselt, aga mitte alati, inimestega, kes manustavad ka steroidi sisaldavat ravimit ja see ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.

- Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib järgmiste sümptomite kombinatsioon: gripitaoline haigus, torkiv ja nõelav tunne või tuimus kätes või jalgades, kopsusümptomite süvenemine ja/või lööve.

Parasitaarsed nakkused (sooleparasiidid)

- Dupixent võib nõrgestada teie vastupanu parasiitide põhjustatud nakkustele. Kui teil juba on parasitaarne nakkus, tuleb seda enne Dupixent'i kasutamise alustamist ravida.
- Teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, kõhugaasid, maoärritus, rasvane väljaheide ja dehüdratatsioon, sest need võivad olla parasiitnakkuse tunnuseks.
- Kui te elate piirkonnas, kus need nakkused on levinud või reisite sellisesse piirkonda, teavitage oma arsti.

Astma

Kui teil on astma ja te kasutate astmaravimeid, ärge muutke või lõpetage nende manustamist oma arstiga nõu pidamata. Teavitage oma arsti enne, kui lõpetate Dupixent'i kasutamise või kui teie astma ei allu ravile või süveneb ravi ajal selle ravimiga.

Silmakahjustused

Teavitage oma arsti, kui teil on mis tahes uus või süvenev silmavaevus, k.a silmavalu ja nägemise muutused.

Lapsed ja noorukid

- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada atoopilise dermatiidiga alla 6 kuu vanustel lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada astmaga alla 6-aastastel lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi ravis lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada sõlmelise pruriigoga alla 18-aastastel lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu eosinofiilse ösofagiidi ravis alla 1-aastastel või < 15 kg kehakaaluga lastel ei ole veel tõestatud.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis alla 18-aastastel lastel ei ole teada.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Dupixent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui

- te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või kavas vaktsineerida.

Muud astmaravimid

Ärge lõpetage oma astmaravimite kasutamist ega vähendage annuseid, kui arst ei ole selleks korraldust andnud.

- Nende ravimite (eriti kortikosteroidide) manustamine tuleb lõpetada järk-järgult.
- Seda tuleb teha oma arsti otsese järelvalve all ja sõltuvalt teie ravivastusest Dupixent'ile.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Selle ravimi toimed rasedale naisele ei ole teada; seetõttu on soovitatav vältida Dupixent'i kasutamist raseduse ajal, v.a juhul, kui arst soovib seda kasutada.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas tohib kasutada Dupixent'i, kui imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dupixent ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

Dupixent sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 300 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

Dupixent sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 4 mg polüsorbaati 80 ühes 300 mg annuses (2 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on mingeid teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Dupixent'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Dupixent'i manustatakse

Teie arst otsustab, milline Dupixent'i annus on teile õige.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele

Atoopilise dermatiidiga patsientidele on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele (vanuses 12...17 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal* , alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

* arsti otsuse põhjal võib annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste)	300 mg igal neljandal nädalal

Soovitatav annus astmaga täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses vähemalt 12 aastat)

Suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva, ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel on Dupixent'i soovitatav annus:

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Kõikidele teistele raske astmaga patsientidele on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 400 mg (kaks 200 mg süstet),
- millele järgneb 200 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus astmaga lastele

Dupixent'i soovitatav annus astmaga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul:

Patsiendi kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

6...11-aastastel astma ja kaasuva raske atoopilise dermatiidiga patsientide puhul otsustab arst, milline Dupixent'i annus on õige.

Soovitatav annus ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi korral on soovitatav algannus 300 mg, millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena.

Soovitatav annus sõlmelise pruriigoga täiskasvanutel

Sõlmelise pruriigoga patsientidel on Dupixent'i soovitatav annus:

- algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (1-aastased ja vanemad)

Kehakaal	Annus
≥ 15 kuni < 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kuni < 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	300 mg igal nädalal

Soovitatav annus kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud patsientidel

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral on Dupixent'i soovitatav annus 300 mg igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutel

Dupixent'i soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele (vanuses 6 kuni 17 aastat) põhineb kehakaalul:*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel vanuses 2...5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele (vanuses 2...5 aastat) põhineb kehakaalul:

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupixent'i süstimine

Dupixent'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena). Teie ja teie arst või meditsiiniõde otsustate, kas süstite Dupixent'i endale ise.

Enne kui süstite endale Dupixent'i, peab teie arst või meditsiiniõde teid koolitama. Dupixent'i võib süstida ka teie hooldaja pärast arsti või meditsiiniõe asjakohast koolitust.

Üks süstel sisaldab ühte annust Dupixent'i (300 mg). Ärge raputage süstlit.

Lugege hoolikalt pakendi infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit enne Dupixent'i kasutamist.

Kui te kasutate Dupixent'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kasutanud Dupixent'i rohkem kui oleksite pidanud või annus on manustatud liiga vara, rääkige oma arsti, apteekri või õega.

Kui te unustate Dupixent'i kasutada

Kui olete unustanud süstida Dupixent'i annuse, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Lisaks sellele:

Kui te peate ravimit annustama **igal nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i esimesel võimalusel ja alustage uut igal nädalal manustatavat raviskeemi alates hetkest, kui teile meenus süstida Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **igal teisel nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, oodake, kuni on aeg manustada järgmine plaanitud annus ja süstige siis Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **iga 4 nädala järel** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, alustage uut iga 4 nädala järel manustamise raviskeemi alates sellest hetkest, kui teil tuleb meelde endale Dupixent'i süstida.

Kui te lõpetate Dupixent'i kasutamise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dupixent võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a harva esinevaid allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, seerumtõve reaktsioon, seerumtõvelaadne reaktsioon; nähud võivad olla järgmised:

- hingamisprobleemid,
- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- minestus, peapööritus (madal vererõhk),
- palavik,
- üldine halb enesetunne,
- lümfisõlmede turse,
- nõgestõbi,
- sügelus,
- liigesvalu,
- nahalööve.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon, lõpetage Dupixent'i kasutamine ja teatage kohe oma arstile.

Teised kõrvaltoimed

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid (nt paikne punetus, turse, sügelus, valu, verevalum),
- silmade punetus ja sügelus,
- silmainfektsioon,
- külmavillid (huultel ja nahal),
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine,
- liigesvalu (artralgia).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- silmalau sügelus, punetus ja turse,
- silma pindmine põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (keratiit),
- näolööve või -punetus,
- silmade kuivus.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid,
- silma välise läbipaistva kattekihi põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (haavandiline keratiit).

Täiendavad kõrvaltoimed astmaga 6...11-aastastel lastel

Sage: naaskelsabad (enterobiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dupixent'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui süstlis olev lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dupixent sisaldab

- Toimeaine on dupilumab.
- Üks süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml süstelahuses (süstimiseks).
- Teised koostisosad on arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaattrihiidraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

Kuidas Dupixent välja näeb ja pakendi sisu

Dupixent on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis on pakendatud nõelakaitsega klaasist süstlisse.

Dupixent on saadaval 300 mg toimeainet sisaldavate süstlitena pakendis, mis sisaldab 1 või 2 süstlit või mitmikpakendis, mis sisaldab 6 süstlit (3 pakendit kahe süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Prantsusmaa

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

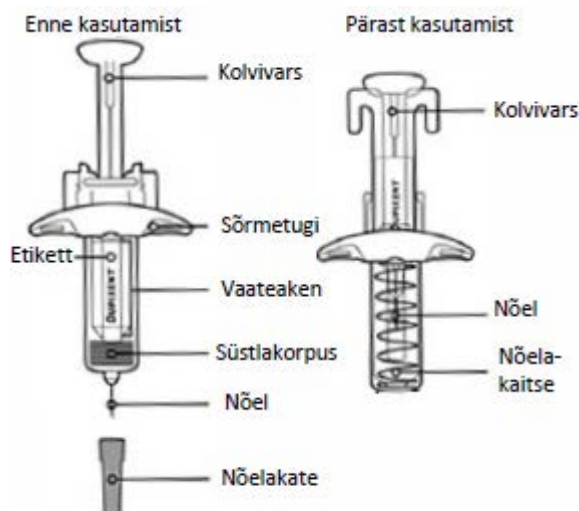
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg süstelahus nõelakaitsega süstlis dupilumab (dupilumabum)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i nõelakaitsega süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstel. See sisaldab 300 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Kuni 12 aasta vanustele lastele peab Dupixent'i manustama hooldaja.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te vajate ravimi süstimist.
- Paluge tervishoiutöötajal teile näidata süstli õiget kasutamist enne kui süstite esimest korda.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui puudub nõelakate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge** puutuge kolvivart enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** püüdke vabaneda õhumullidest süstlis.
- Juhuslike vigastuste vältimiseks on igas süstlis nõelakaitse, mis pärast süstimist automaatselt aktiveerub ja katab nõela.
- **Ärge** kunagi tõmmake kolvivart tagasi.
- **Ärge** süstlit taaskasutage.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage süstlit.
- **Ärge** külmutage süstlit.

- **Ärge** asetage süstlit otsese päikesevalguse kätte.

1. samm: Eemaldamine

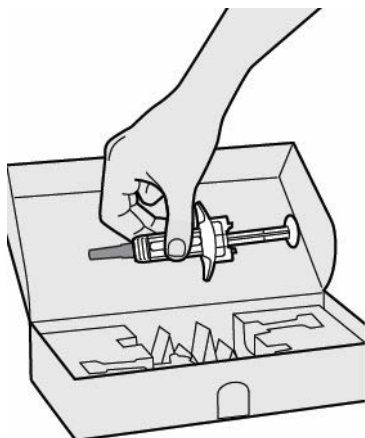
Eemaldage süstel pakendist hoides süstli korpuse keskosast.



Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.



Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kahjustunud.



2. samm: Ettevalmistus

Veenduge, et teil on

- Dupixent süstel,
- 1 alkoholiga immutatud puhastuslapp,*
- 1 vatitups või marlitampoon,*
- mahuti teravate esemete äraviskamiseks* (vt samm 12).

**Need esemed ei ole ravimi pakendis*

Vaadake etiketti:

- kontrollige kõlblikkusaega (EXP),
- kontrollige, et teil on õige ravim ja annus.



Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



3. samm: Kontroll

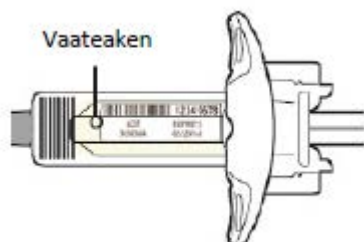
Vaadake ravimit läbi süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



4. samm: Oodake 45 minutit

Asetage süstel tasasele tööpinnale ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini vähemalt 45 minutit.



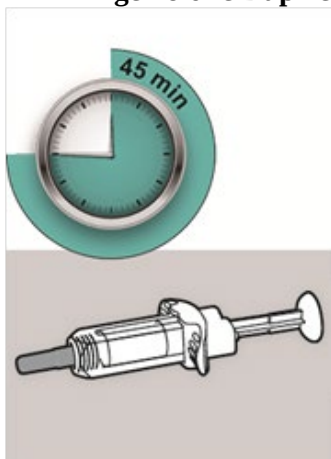
Ärge soojendage süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.



Ärge asetage süstlit otsese päikesevalguse kätte.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



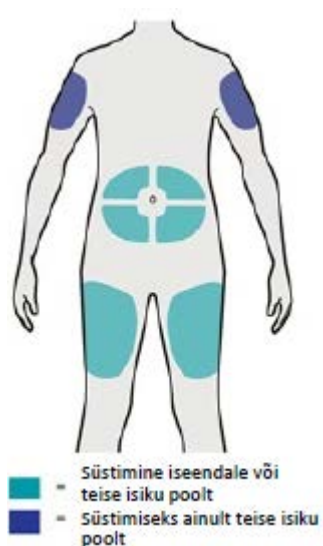
5. samm: Valimine

Valige süstekoht.

- Võite süstida reide või kõhupiirkonda, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.
- Vahetage igal süstimisel süstekohta.



Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



6. samm: Puhastamine

Peske käed.

Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.

Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



7. samm: Eemaldamine

Hoidke süstlit selle korpuse keskosast, suunates nõela endast eemale ja tõmmake nõelakate ära.



Ärge asetage nõelakatet tagasi.



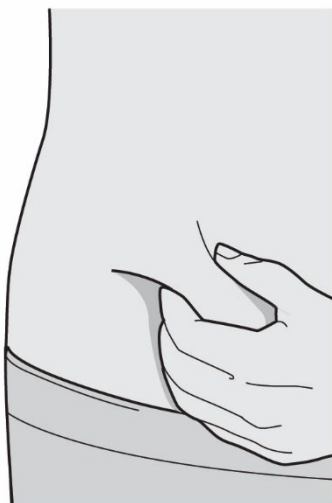
Ärge puudutage nõela.

Süstige ravim kohe pärast nõelakatte eemaldamist.



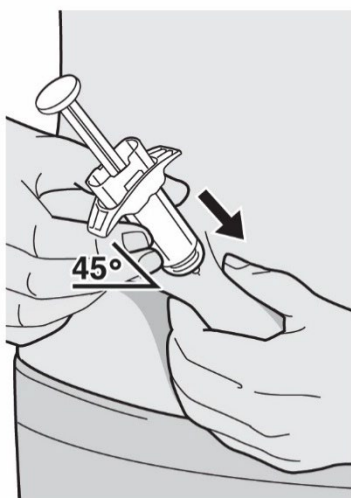
8. samm: Näpistamine

Võtke nahavolt süstekohalt sõrmede vahele, nagu on näidatud pildil.



9. samm: Nõela sisestamine

Sisestage nõel täielikult nahavolti ligikaudu 45° nurga all.



10. samm: Manustamine

Vabastage nahavolt.

Suruge kolvivarv aeglaselt lõpuni, kuni süstel on tühi.

Märkus: te võite tähendada kerget takistust. See on normaalne.



11. samm: Vabastamine ja eemaldamine

Kui nõel on nahast välja tõmmatud, võtke pöial kolvivarrelt ära, siis tõmbub nõel tagasi üles nõelakaitse sisse.

Vajutage vatitups või marlitampoon õrnalt süstekohale, kui näete verd.



Ärge pange nõelakatet tagasi.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



12. samm: Visake ära

Visake süstel ja nõelakate teravate esemete mahutisse.



Ärge pange nõelakattet tagasi.

Hoidke mahuti alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (*dupilumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist
3. Kuidas Dupixent'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dupixent'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Dupixent

Dupixent sisaldab toimeainena dupilumabi.

Dupilumab on monoklonaalne antikeha (spetsiifiline valgutüüp), mis tõkestab interleukiinideks (IL) nimetatavate valkude IL-4 ja IL-13 toime. Mõlemal on oluline roll atoopilise dermatiidi, astma, ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi, sõlmelise pruriigo, eosinofiilse ösofagiidi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise spontaanse urtikaaria nähtude ja sümptomite tekitamisel.

Milleks Dupixent'i kasutatakse

Dupixent'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntakse ka kui atoopilist ekseemi) raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel. Dupixent'i kasutatakse ka raske atoopilise dermatiidi raviks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel lastel (vt lõik „Lapsed ja noorukid“). Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste astmaravimitega raske astma säilitusraviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6-aastastel lastel, kelle ravivastus ei ole senise raviga (nt kortikosteroididega) piisav.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste ravimitega ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi säilitusraviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ei ole senise raviga piisav. Dupixent võib samuti vähendada kirurgilise ravi ja kortikosteroidide süsteemse manustamise vajadust.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske sõlmelise sügatõvega ehk *prurigo nodularis*' ega (teise nimega krooniline sõlmeline pruriigo) täiskasvanute raviks. Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate sõlmelise pruriigo ravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste ravimitega kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusraviks täiskasvanutel, kellel on ravile allumatu KOK.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel, kelle ravivastus antihistamiinikumidega ei ole olnud piisav ja kes ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria raviks saanud immunoglobuliin E (IgE) blokaatoreid.

Kuidas Dupixent toimib

Dupixent'i kasutamine atoopilise dermatiidi (atoopilise ekseemi) korral võib aidata parandada teie naha olukorda ja vähendada sügelust. Dupixent leevendab atoopilise dermatiidi tekitatud valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. Dupixent aitab lisaks vähendada unehäireid ja parandab üldist elukvaliteeti.

Dupixent aitab vältida raskeid astmahoogusid (ägenemisi) ja võib parandada teie hingamist. Dupixent võib samuti vähendada teise rühma ravimite, mida nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, vajadust astma ohjamiseks, sest hoiab ära raskeid astmahoogete ja parandab hingamist.

Dupixent aitab ennetada mõõdukaid või raskeid kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse hoogusid (ägenemisi) ja aitab parandada teie hingamist. Dupixent võib aidata parandada ka kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse üldisi sümptomeid.

Dupixent'i kasutamine kroonilise spontaanse urtikaaria korral võib parandada teie naha seisundit, vähendades sügelust ja nõgestõbe.

2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist

Dupixent'i ei tohi kasutada,

- kui olete dupilumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline või te pole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Dupixent'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Dupixent'i manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Dupixent **ei ole päästeravim** ja seda ei tohi kasutada ootamatu astmahoo või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse hoo raviks.

Iga kord, kui saate uue Dupixent'i pakendi, on tähtis, et te paneksite kirja ravimi nime, manustamise kuupäeva ja partii numbri (mis on pakendil pärast „Lot“) ja hoiaksite neid andmeid kindlas kohas.

Allergilised reaktsioonid

- Dupixent võib harva põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, anafülaktilist reaktsiooni ja angioödeemi. Need reaktsioonid võivad tekkida minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast Dupixent'i manustamist. Ravi ajal Dupixent'iga peate jälgima nende seisundite nähte (nt hingamisprobleemid; näo, huulte, suu, neelu või keele turse; minestus, peapööritus (madal vererõhk), palavik, üldine halb enesetunne, lümfisõlmede turse, nõgestõbi, sügelus, liigesvalu, nahalööve). Need nähud on loetletud „Tõsiste kõrvaltoimete“ all lõigus 4.
- Lõpetage Dupixent'i manustamine ja teavitage oma arsti või otsige meditsiinilist abi, kui te märkate ükskõik millist allergilise reaktsiooni nähtu.

Eosinofiilsed seisundid

- Harva võib astma ravimeid manustavatel patsientidel tekkida veresoonte või kopsude põletik teatud tüüpi vererakkude arvu suurenemise (eosinofiilia) tõttu.
- Ei ole teada, kas seda põhjustab Dupixent. See juhtub tavaliselt, aga mitte alati, inimestega, kes manustavad ka steroidi sisaldavat ravimit ja see ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.

- Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib järgmiste sümptomite kombinatsioon: gripitaoline haigus, torkiv ja nõelav tunne või tuimus kätes või jalgades, kopsusümptomite süvenemine ja/või lööve.

Parasitaarsed nakkused (sooleparasiidid)

- Dupixent võib nõrgestada teie vastupanu parasiitide põhjustatud nakkustele. Kui teil juba on parasitaarne nakkus, tuleb seda enne Dupixent'i kasutamise alustamist ravida.
- Teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, kõhugaasid, maoärritus, rasvane väljaheide ja dehüdratatsioon, sest need võivad olla parasiitnakkuse tunnuseks.
- Kui te elate piirkonnas, kus need nakkused on levinud või reisite sellisesse piirkonda, teavitage oma arsti.

Astma

Kui teil on astma ja te kasutate astmaravimeid, ärge muutke või lõpetage nende manustamist oma arstiga nõu pidamata. Teavitage oma arsti enne, kui lõpetate Dupixent'i kasutamise või kui teie astma ei allu ravile või süveneb ravi ajal selle ravimiga.

Silmakahjustused

Teavitage oma arsti, kui teil on mis tahes uus või süvenev silmavaevus, k.a silmavalu ja nägemise muutused.

Lapsed ja noorukid

- Dupixent'i pen-süstel ei ole mõeldud kasutamiseks **lastele, kes on nooremad kui 2 aastat**.
- 6 kuu kuni alla 2 aasta vanuste laste puhul võtke ühendust oma arstiga, kes kirjutab välja sobiva Dupixent'i süstli.
- 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustele lastele peab dupilumabi manustama hooldaja.
- On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele lastele manustab dupilumabi või jälgib manustamist täiskasvanu.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6 kuu vanustel atoopilise dermatiidiga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6-aastastel astmaga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi ravis lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada sõlmelise pruriigoga alla 18-aastastel lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu eosinofiilse ösofagiidi ravis alla 1-aastastel või < 15 kg kehakaaluga lastel ei ole veel tõestatud.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis alla 18-aastastel lastel ei ole teada.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Dupixent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui

- te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või kavas vaktsineerida.

Muud astmaravimid

Ärge lõpetage oma astmaravimite kasutamist ega vähendage annuseid, kui arst ei ole selleks korraldust andnud.

- Nende ravimite (eriti kortikosteroidide) manustamine tuleb lõpetada järk-järgult.
- Seda tuleb teha oma arsti otsese järelevalve all ja sõltuvalt teie ravivastusest Dupixent'ile.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Selle ravimi toimed rasedale naisele ei ole teada; seetõttu on soovitatav vältida Dupixent'i kasutamist raseduse ajal, v.a juhul, kui arst soovib seda kasutada.

- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas tohite kasutada Dupixent'i, kui imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dupixent ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

Dupixent sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 300 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

Dupixent sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 4 mg polüsorbaati 80 ühes 300 mg annuses (2 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on mingeid teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Dupixent'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Dupixent'i manustatakse

Teie arst otsustab, milline Dupixent'i annus on teile õige.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele

Atoopilise dermatiidiga patsientidele on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele (vanuses 12...17 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal* , alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

* arsti otsuse põhjal võib annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste)	300 mg igal neljandal nädalal

Soovitatav annus astmaga täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses vähemalt 12 aastat)

Suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva, ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel on Dupixent'i soovitatav annus:

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Kõikidele teistele raske astmaga patsientidele on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 400 mg (kaks 200 mg süstet),
- millele järgneb 200 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus astmaga lastele

Dupixent'i soovitatav annus astmaga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul:

Patsiendi kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

6...11-aastastel astma ja kaasuva raske atoopilise dermatiidiga patsientide puhul otsustab arst, milline Dupixent'i annus on õige.

Soovitatav annus ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi korral on soovitatav algannus 300 mg, millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstena.

Soovitatav annus sõlmelise pruriigoga täiskasvanutel

Sõlmelise pruriigoga patsientidel on Dupixent'i soovitatav annus:

- algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (1-aastased ja vanemad)

Kehakaal	Annus
≥ 15 kuni < 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kuni < 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	300 mg igal nädalal

Soovitatav annus kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud patsientidel

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral on Dupixent'i soovitatav annus 300 mg igal teisel nädalal subkutaanse süstena.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutel

Dupixent'i soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele (vanuses 6 kuni 17 aastat) põhineb kehakaalul.*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel vanuses 2...5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele (vanuses 2...5 aastat) põhineb kehakaalul:

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupixent'i süstimine

Dupixent'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena). Teie ja teie arst või meditsiiniõde otsustate, kas süstite Dupixent'i endale ise.

Enne kui süstite endale Dupixent'i, peab teie arst või meditsiiniõde teid koolitama. Dupixent'i võib süstida ka teie hooldaja pärast arsti või meditsiiniõe asjakohast koolitust.

Üks pen-süstel sisaldab ühte annust Dupixent'i (300 mg). Ärge raputage pen-süstlit.

Lugege hoolikalt pakendi infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit enne Dupixent'i kasutamist.

Kui te kasutate Dupixent'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete kasutanud Dupixent'i rohkem kui oleksite pidanud või annus on manustatud liiga vara, rääkige oma arsti, apteekri või õega.

Kui te unustate Dupixent'i kasutada

Kui olete unustanud süstida Dupixent'i annuse, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Lisaks sellele:

Kui te peate ravimit annustama **igal nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i esimesel võimalusel ja alustage uut igal nädalal manustatavat raviskeemi alates hetkest, kui teile meenus süstida Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **igal teisel nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäamisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäanud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, oodake, kuni on aeg manustada järgmine plaanitud annus ja süstige siis Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **iga 4 nädala järel** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäamisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäanud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, alustage uut iga 4 nädala järel manustamise raviskeemi alates sellest hetkest, kui teil tuleb meelde endale Dupixent'i süstida.

Kui te lõpetate Dupixent'i kasutamise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dupixent võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a harva esinevaid allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, seerumtõve reaktsioon, seerumtõvelaadne reaktsioon; nähud võivad olla järgmised:

- hingamisprobleemid,
- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- minestus, peapööritus (madal vererõhk),
- palavik,
- üldine halb enesetunne,
- lümfisõlmede turse,
- nõgestõbi,
- sügelus,
- liigesvalu,
- nahalööve.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon, lõpetage Dupixent'i kasutamine ja teatage kohe oma arstile.

Teised kõrvaltoimed

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid (nt paikne punetus, turse, sügelus, valu, verevalum),
- silmade punetus ja sügelus,
- silmainfektsioon,
- külmavillid (huultel ja nahal),
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine,
- liigesvalu (artralgia).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- silmalau sügelus, punetus ja turse,
- silma pindmine põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (keratiit),
- näolööve või -punetus,
- silmade kuivus.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid,
- silma välise läbipaistva kattekihi põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (haavandiline keratiit).

Täiendavad kõrvaltoimed astmaga 6...11-aastastel lastel

Sage: naaskelsabad (enterobiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dupixent'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib pen-süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui süstlis olev lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dupixent sisaldab

- Toimeaine on dupilumab.
- Üks pen-süstel sisaldab 300 mg dupilumabi 2 ml süstelahuses (süstimiseks).
- Teised koostisosad on arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaattrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

Kuidas Dupixent välja näeb ja pakendi sisu

Dupixent on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis on pakendatud pen-süstlisse.

Pen-süstlil võib olla kas ümar kate ja noolega ümbritsetud ovaalne vaateaken või ruudukujuline servadega kate ja ovaalne ilma nooleta vaateaken. Kuigi kahe pen-süstli välimuses on väikesed erinevused, toimivad need mõlemad samamoodi.

Dupixent on saadaval 300 mg toimeainet sisaldavate pen-süstlitena pakendis, mis sisaldab 1, 2 või 6 pen-süstlit või pakendis, mis sisaldab 6 pen-süstlit (2 pakendit 3 pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Prantsusmaa

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Saksamaa

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Infoleht on viimati uuendatud

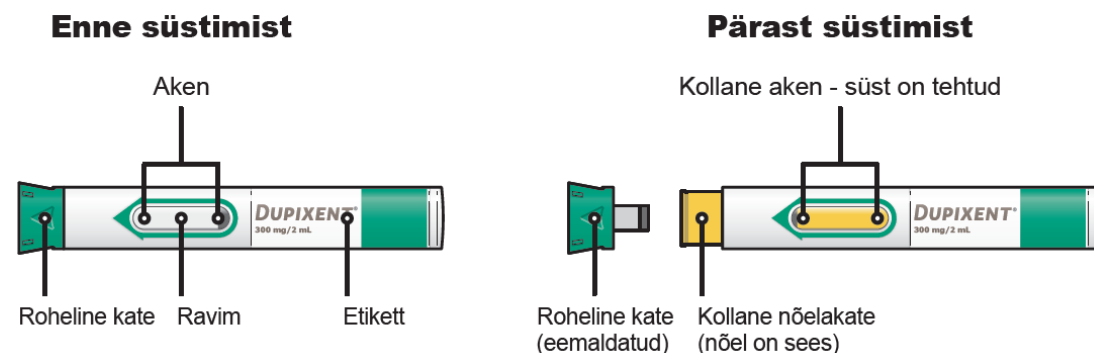
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (dupilumabum)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i pen-süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstel. See sisaldab 300 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Alla 12 aasta vanustele lastele peab Dupixent'i manustama hooldaja. Dupixent'i pen-süstel on ette nähtud ainult täiskasvanutele ja vähemalt 2-aastastele lastele.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne pen-süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te peate ravimit süstima.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui puudub nõelakate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge vajutage ega** puutuge kollast nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** eemaldage rohelist katet kuni vahetult süstimiseni.
- **Ärge** püüdke asetada rohelist katet pen-süstlile tagasi.
- **Ärge** taaskasutage pen-süstlit.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke pen-süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata pen-süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Hoidke pen-süstleid originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** pen-süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage pen-süstlit.
- **Ärge** külmutage pen-süstlit.
- **Ärge** asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.

A: Valmistumine

A1. Seadke valmis tarvikud.

Veenduge, et teil on käepärast

- Dupixent'i pen-süstel,
- 1 alkoholiga salvrätik*,
- 1 vatitups või tampoon*,
- teravate asjade konteiner* (vt samm D).

**Need tarvikud ei ole pakendis*

A2. Vaadake etiketti.

- Veenduge, et teil on õige ravim ja annus.

Vaadake etiketti



A3. Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.

Kõlblikkusaeg



A4: Kontrollige ravimit

Vaadake ravimit läbi pen-süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

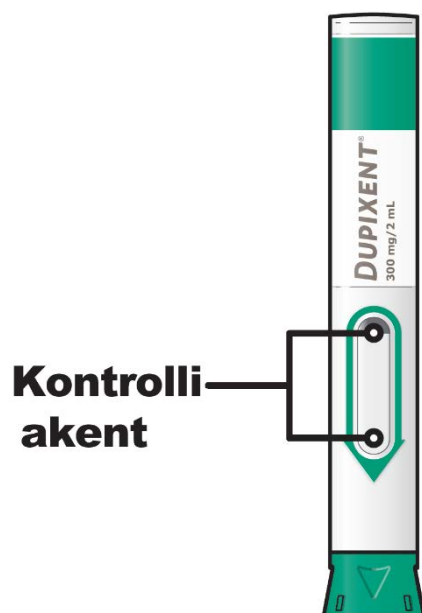
Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui aken on kollane.



A5: Oodake 45 minutit

Asetage pen-süstel tasasele tööpinnale ja laske soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) vähemalt 45 minutit.

- ⚠ Ärge soojendage pen-süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.
- ⚠ Ärge asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- ⚠ Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



B: Valige süstekoht

B1: Soovitavad süstekohad on

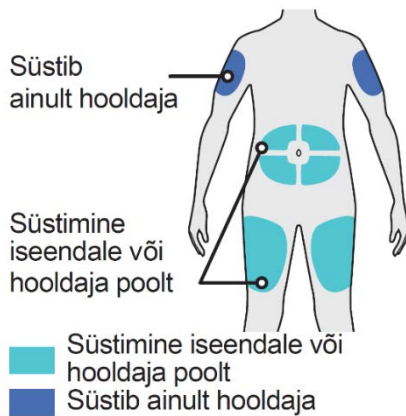
- reied,
- kõhupiirkond, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib ta kasutada ka **õlavarre väliskülge**.

Vahetage igal süstimisel süstekohta.

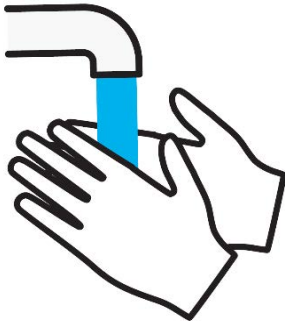
- ⚠ Ärge süstige läbi riiete.



Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



B2: Peske käed

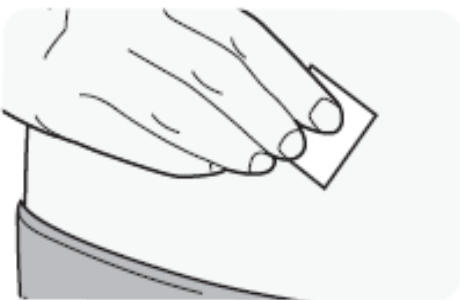


B3: Valmistage ette süstekoht

- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.
- Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



C: Süstige

C1. Eemaldage roheline kate

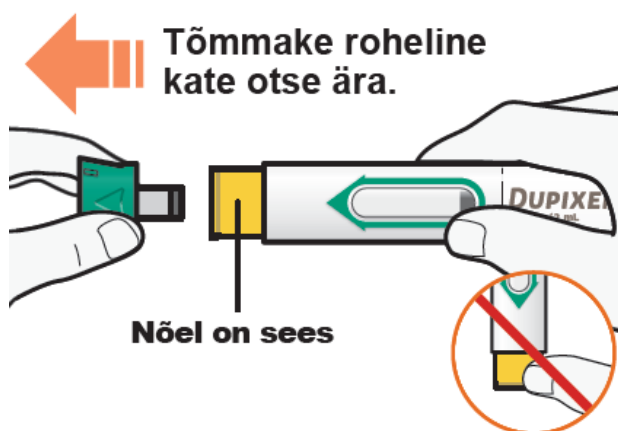
Tõmmake roheline kate otse ära.

Ärge keerake rohelist katet ära.

Ärge eemaldage rohelist katet enne, kui olete valmis süstima.

Ärge vajutage ega puudutage sõrmedega kollast nõelakatet. Nõel on sees.

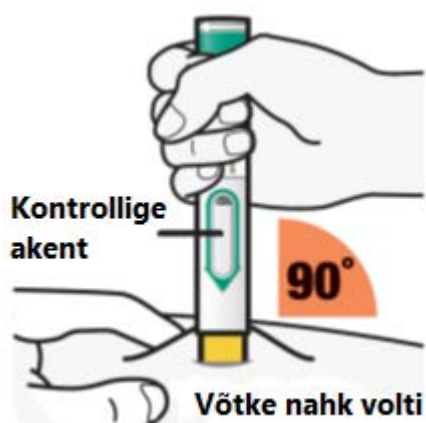
 **Ärge** pange rohelist katet pärast selle eemaldamist pen-süstlile tagasi.



C2. Võtke nahk volti ja asetage pen-süstel nahale

- Enne süstimist võtke nahk volti ja hoidke nii süstimise ajal.
- Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.
- Asetades kollase nõelakatte vastu nahka, hoidke pen-süstlit nii, et te näete akent.
- Asetage kollane nõelakate vastu nahka ligikaudu 90-kraadise nurga all.

 **Ärge** vajutage ega puudutage kollast nõelakatet oma sõrmedega. Nõel on sees.

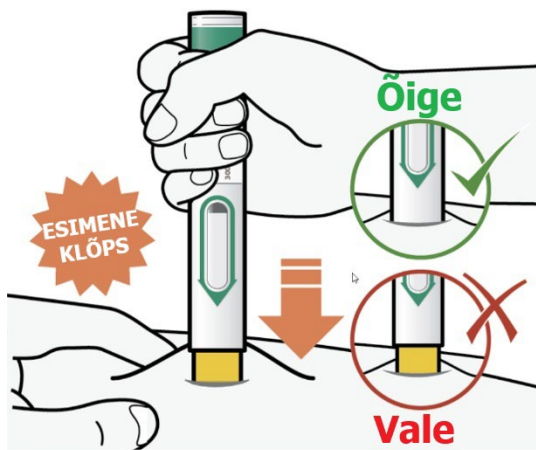


C3. Suruge alla

Suruge pen-süstel tugevasti oma naha vastu, kuni te ei näe kollast nõelakatet, ja hoidke nii.

- Käib klõpsatus, kui süstimine algab.
- Aken hakkab värvuma kollaseks.

Süstimine võib kesta kuni 20 sekundit.



Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C4. Hoidke kindlalt

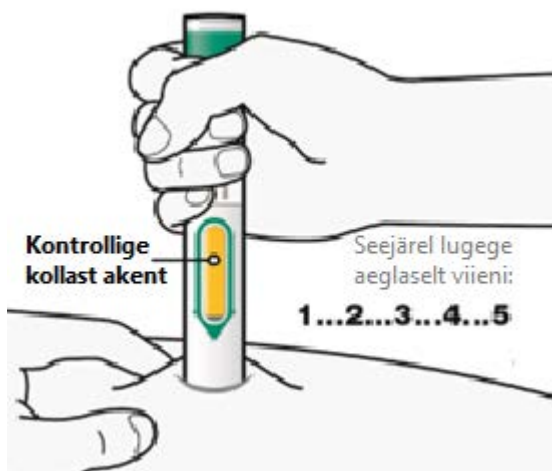
Jätkake pen-süstli hoidmist tugevasti vastu nahka.

- Te võite kuulda teist klõpsatust.
- Kontrollige, et kogu aken on värvunud kollaseks.
- Seejärel lugege aeglaselt viieni.
- Siis tõstke pen-süstel nahalt; süstimine on lõppenud.

Kui aken ei värvu täielikult kollaseks, eemaldage pen-süstel ja võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Ärge manustage endale teist annust enne kui olete tervishoiutöötajaga rääkinud.



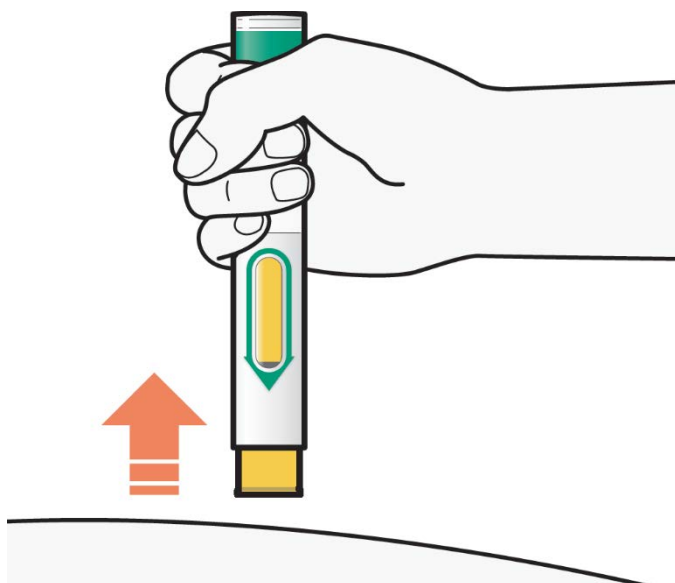
Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C5. Eemaldage

- Pärast süstimise lõpetamist tõmmake pen-süstel otse nahalt eemale ja visake kohe ära, nagu on kirjeldatud osas D.
- Kui te märkate süstekohal verd, tupsutage õrnalt vatitupsu või tampooniga.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



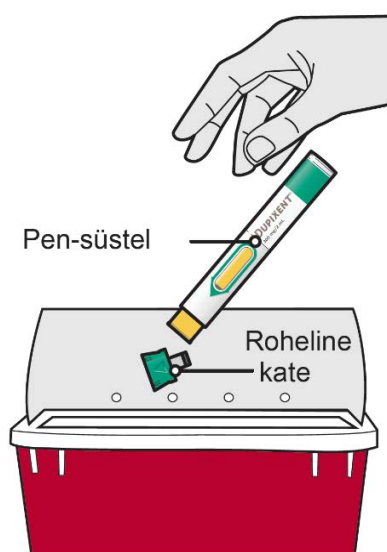
D. Kõrvaldage

- Pange pen-süstel (nõel sees) ja roheline kate torkekindlasse mahutisse kohe pärast kasutamist.

Ärge visake pen-süstlit (nõel sees) ja rohelist katet olmeprügi hulka.



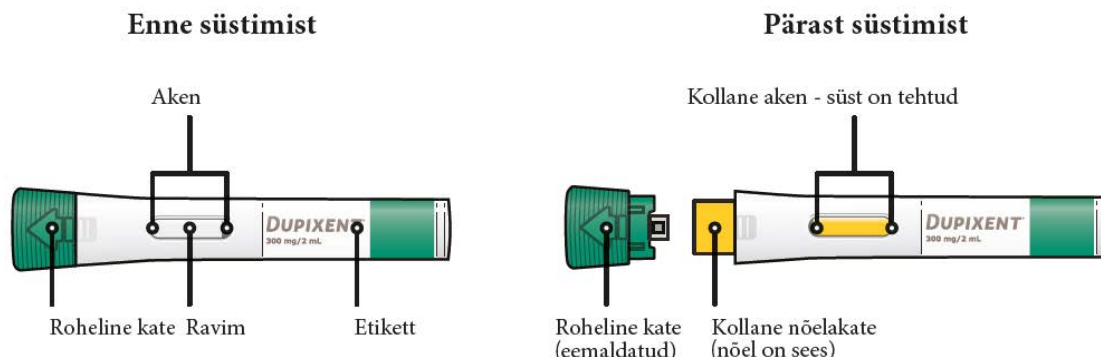
Ärge pange rohelist katet tagasi.



Dupixent 300 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (dupilumabum)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i pen-süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstel. See sisaldab 300 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Alla 12-aastastele peab Dupixent'i manustama hooldaja. Dupixent'i pen-süstel on ette nähtud ainult täiskasvanutele ja vähemalt 2-aastastele lastele.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne pen-süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te peate ravimit süstima.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui puudub roheline kate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge vajutage ega** puudutage sõrmedega kollast nõelakatet.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** eemaldage rohelist katet kuni vahetult süstimiseni.
- **Ärge** püüdke asetada rohelist katet pen-süstlile tagasi.
- **Ärge** taaskasutage pen-süstlit.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke pen-süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata pen-süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Hoidke pen-süstleid originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** pen-süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage pen-süstlit.
- **Ärge** külmutage pen-süstlit.
- **Ärge** asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.

A: Valmistumine

A1. Seadke valmis tarvikud.

Veenduge, et teil on käepärast

- Dupixent'i pen-süstel,
- 1 alkoholiga salvrätik*,
- 1 vatitups või tampoon*,
- teravate asjade konteiner* (vt samm D).

**Need tarvikud ei ole pakendis*

A2. Vaadake etiketti.

- Veenduge, et teil on õige ravim ja annus.

Vaadake etiketti



A3. Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega.

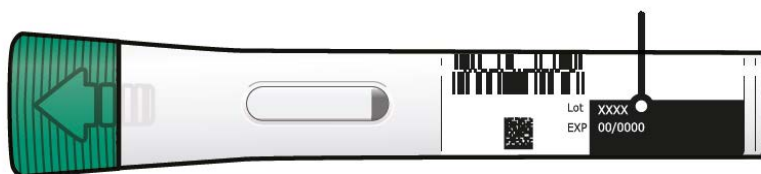


Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.

Kõlblikkusaeg



A4: Kontrollige ravimit

Vaadake ravimit läbi pen-süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

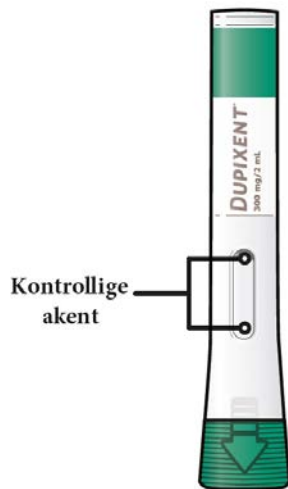
Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui aken on kollane.



A5: Oodake 45 minutit

Asetage pen-süstel tasasele tööpinnale ja laske soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) vähemalt 45 minutit.



Ärge soojendage pen-süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.



Ärge asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



B: Valige süstekoht

B1: Soovitavad süstekohad on

- reied,
- **kõhupiirkond**, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib ta kasutada ka **õlavarre väliskülge**.

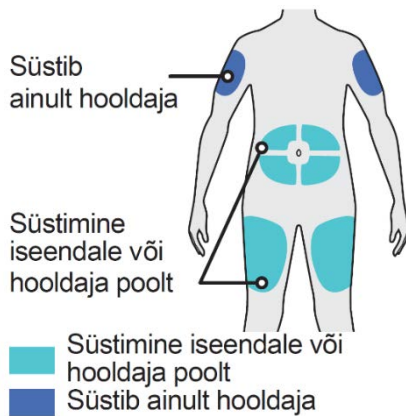
Vahetage igal süstimisel süstekohta.



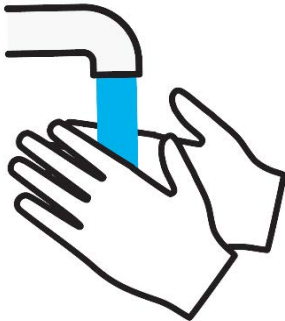
Ärge süstige läbi riiete.



Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



B2: Peske käed

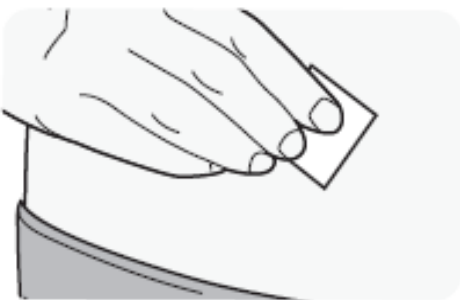


B3: Valmistage ette süstekoht

- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.
- Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



C: Süstige

C1. Eemaldage roheline kate

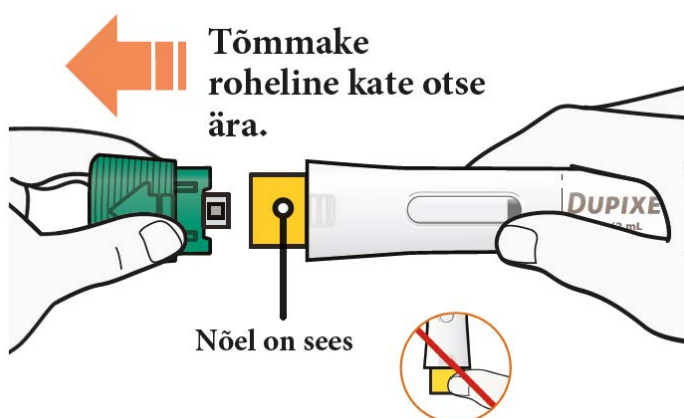
Tõmmake roheline kate otse ära.

Ärge keerake rohelist katet ära.

Ärge eemaldage rohelist katet enne, kui olete valmis süstima.

Ärge vajutage ega puudutage sõrmedega kollast nõelakatet. Nõel on sees.

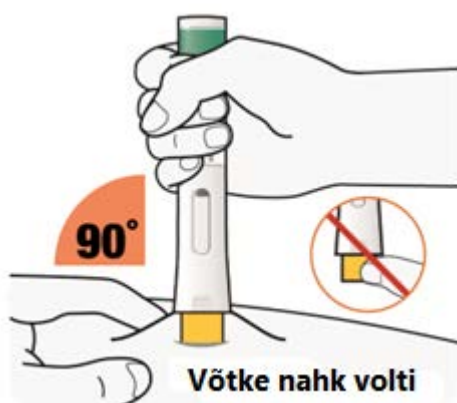
⚠ **Ärge** pange rohelist katet pärast selle eemaldamist pen-süstlile tagasi.



C2. Võtke nahk volti ja asetage pen-süstel nahale

- Enne süstimist võtke nahk volti ja hoidke nii süstimise ajal.
- Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.
- Asetades kollase nõelakatte vastu nahka, hoidke pen-süstlit nii, et te näete akent.
- Asetage kollane nõelakate vastu nahka ligikaudu 90-kraadise nurga all.

⚠ **Ärge** vajutage ega puudutage kollast nõelakatet oma sõrmedega. Nõel on sees.

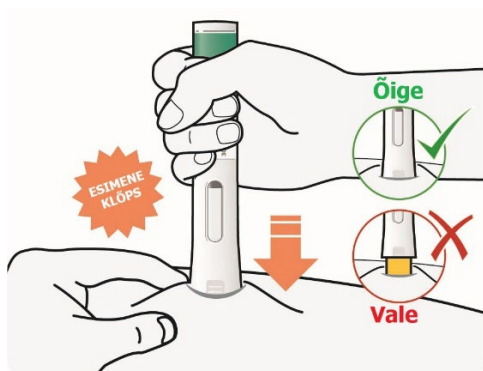


C3. Suruge alla

Suruge pen-süstel tugevasti oma naha vastu, kuni te ei näe kollast nõelakatet, ja hoidke nii.

- Käib klõpsatus, kui süstimine algab.
- Aken hakkab värvuma kollaseks.

Süstimine võib kesta kuni 15 sekundit.



Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka vorti võtta.

C4. Hoidke kindlalt

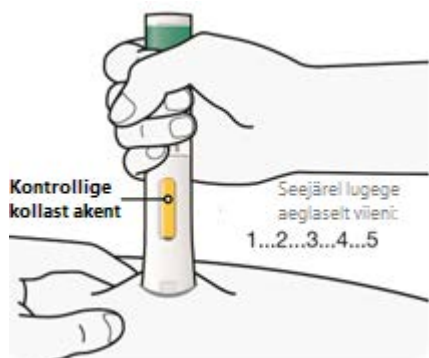
Jätkake pen-süstli hoidmist tugevasti vastu nahka.

- Te võite kuulda teist klõpsatust.
- Kontrollige, et kogu aken on värvunud kollaseks.
- Seejärel lugege aeglaselt viieni.
- Siis tõstke pen-süstel nahalt; süstimine on lõppenud.

Kui aken ei värvu täielikult kollaseks, eemaldage pen-süstel ja võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Ärge manustage endale teist annust enne kui olete tervishoiutöötajaga rääkinud.



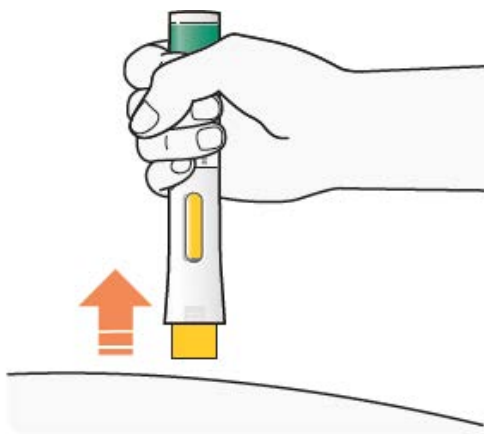
Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka vorti võtta.

C5. Eemaldage

- Pärast süstimise lõpetamist tõmmake pen-süstel otse nahalt eemale ja visake kohe ära, nagu on kirjeldatud osas D.
- Kui te märkate süstekohal verd, tupsutage õrnalt vatitupsu või tampooniga.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



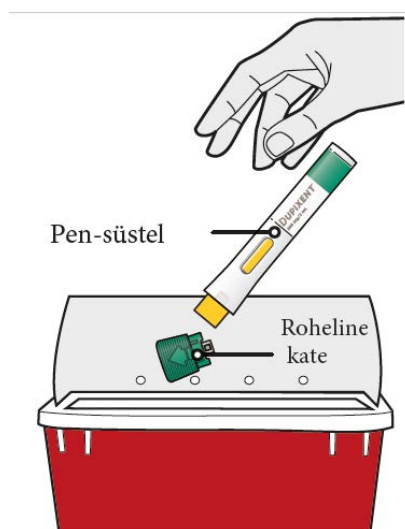
D. Kõrvaldage

- Pange pen-süstel (nõel sees) ja roheline kate torkekindlasse mahutisse kohe pärast kasutamist.

Ärge visake pen-süstlit (nõel sees) ja rohelist katet olmeprügi hulka.



Ärge pange rohelist katet tagasi.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dupixent 200 mg süstelahus süstlis dupilumab (*dupilumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist
3. Kuidas Dupixent'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dupixent'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Dupixent

Dupixent sisaldab toimeainena dupilumabi.

Dupilumab on monoklonaalne antikeha (spetsiifiline valgutüüp), mis tõkestab interleukiinideks (IL) nimetatavate valkude IL-4 ja IL-13 toime. Mõlemal on oluline roll atoopilise dermatiidi, astma, eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise spontaanse urtikaaria nähtude ja sümptomite tekitamisel.

Milleks Dupixent'i kasutatakse

Dupixent'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntakse ka kui atoopilist ekseemi) raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel. Dupixent'i kasutatakse ka raske atoopilise dermatiidi raviks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel lastel. Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste astmaravimitega raske astma säilitusraviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6-aastastel lastel, kelle ravivastus ei ole senise raviga (nt kortikosteroididega) piisav.

Dupixent'i kasutatakse ka eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel, kelle ravivastus antihistamiinikumidega ei ole olnud piisav ja kes ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria raviks saanud immunoglobuliin E (IgE) blokaatoreid.

Kuidas Dupixent toimib

Dupixent'i kasutamine atoopilise dermatiidi (atoopilise ekseemi) korral võib aidata parandada teie naha olukorda ja vähendada sügelust. Dupixent leevendab atoopilise dermatiidi tekitatud valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. Dupixent aitab lisaks vähendada unehäireid ja parandab üldist elukvaliteeti.

Dupixent aitab vältida raskeid astmahoogusid (ägenemisi) ja võib parandada teie hingamist. Dupixent võib samuti vähendada teise rühma ravimite, mida nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, vajadust astma ohjamiseks, sest hoiab ära raskeid astmahooge ja parandab hingamist.

Dupixent'i kasutamine kroonilise spontaanse urtikaaria korral võib parandada teie naha seisundit, vähendades sügelust ja nõgestõbe.

2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist

Dupixent'i ei tohi kasutada,

- kui olete dupilumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline või te pole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Dupixent'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Dupixent'i manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Dupixent **ei ole päästeravim** ja seda ei tohi kasutada ootamatu astmahoo raviks.

Iga kord, kui saate uue Dupixent'i pakendi, on tähtis, et te paneksite kirja ravimi nime, manustamise kuupäeva ja partii numbri (mis on pakendil pärast „Lot“) ja hoiaksite neid andmeid kindlas kohas.

Allergilised reaktsioonid

- Dupixent võib harva põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, anafülaktilist reaktsiooni ja angioödeemi. Need reaktsioonid võivad tekkida minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast Dupixent'i manustamist. Ravi ajal Dupixent'iga peate jälgima nende seisundite nähte (nt hingamisprobleemid; näo, huulte, suu, neelu või keele turse; minestus, peapööritus (madal vererõhk), palavik, üldine halb enesetunne, lümfisõlmede turse, nõgestõbi, sügelus, liigesvalu, nahalööve). Need nähud on loetletud „Tõsiste kõrvaltoimete“ all lõigus 4.
- Lõpetage Dupixent'i manustamine ja teavitage oma arsti või otsige meditsiinilist abi, kui te märkate ükskõik millist allergilise reaktsiooni nähtu.

Eosinofiilsed seisundid

- Harva võib astma ravimeid manustavatel patsientidel tekkida veresoonte või kopsude põletik teatud tüüpi vererakkude arvu suurenemise (eosinofiilia) tõttu.
- Ei ole teada, kas seda põhjustab Dupixent. See juhtub tavaliselt, aga mitte alati, inimestega, kes manustavad ka steroidi sisaldavat ravimit ja see ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib järgmiste sümptomite kombinatsioon: gripitaoline haigus, torkiv ja nõelav tunne või tuimus kätes või jalgades, kopsusümptomite süvenemine ja/või lööve.

Parasitaarsed nakkused (sooleparasiidid)

- Dupixent võib nõrgestada teie vastupanu parasiitide põhjustatud nakkustele. Kui teil juba on parasitaarne nakkus, tuleb seda enne Dupixent'i kasutamise alustamist ravida.
- Teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, kõhugaasid, maoärritus, rasvane väljaheide ja dehüdratsioon, sest need võivad olla parasiitnakkuse tunnuseks.
- Kui te elate piirkonnas, kus need nakkused on levinud või reisite sellisesse piirkonda, teavitage oma arsti.

Astma

Kui teil on astma ja te kasutate astmaravimeid, ärge muutke või lõpetage nende manustamist oma arstiga nõu pidamata. Teavitage oma arsti enne, kui lõpetate Dupixent'i kasutamise või kui teie astma ei allu ravile või süveneb ravi ajal selle ravimiga.

Silmakahjustused

Teavitage oma arsti, kui teil on mis tahes uus või süvenev silmavaevus, k.a silmavalu ja nägemise muutused.

Lapsed ja noorukid

- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6 kuu vanustel atoopilise dermatiidiga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6-aastastel astmaga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu eosinofiilse ösofagiidiga alla 1-aastastel või < 15 kg kehakaaluga lastel ei ole veel teada.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Dupixent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui

- te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või kavas vaktsineerida.

Muud astmaravimid

Ärge lõpetage oma astmaravimite kasutamist ega vähendage annuseid, kui arst ei ole selleks korraldust andnud.

- Nende ravimite (eriti kortikosteroidide) manustamine tuleb lõpetada järk-järgult.
- Seda tuleb teha oma arsti otsese järelevalve all ja sõltuvalt teie ravivastusest Dupixent'ile.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Selle ravimi toimed rasedale naisele ei ole teada; seetõttu on soovitatav vältida Dupixent'i kasutamist raseduse ajal, v.a juhul, kui arst soovib seda kasutada.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas tohib kasutada Dupixent'i, kui imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dupixent ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

Dupixent sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 200 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

Dupixent sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 2,28 mg polüsorbaati 80 ühes 200 mg annuses (1,14 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on mingeid teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Dupixent'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Dupixent'i manustatakse

Teie arst otsustab, milline Dupixent'i annus on teile õige.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele (vanuses 12...17 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal* , alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

* arsti otsuse põhjal võib annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste)	300 mg igal neljandal nädalal

Soovitatav annus astmaga täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses vähemalt 12 aastat)

Raske astma korral on Dupixent'i soovitatav annus enamikul patsientidel

- algannusena 400 mg (kaks 200 mg süstet),
- millele järgneb 200 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstena.

Soovitatav annus astmaga lastele

Dupixent'i soovitatav annus astmaga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul:

Patsiendi kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

6...11-aastastel astma ja kaasuva raske atoopilise dermatiidiga patsientide puhul otsustab arst, milline Dupixent'i annus on õige.

Soovitatav annus eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (1-aastased ja vanemad)

Kehakaal	Annus
≥ 15 kuni < 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kuni < 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	300 mg igal nädalal

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutel

Dupixent'i soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 17 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele (vanuses 6 kuni 17 aastat) põhineb kehakaalul:*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastel vanuses 2...5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele (vanuses 2...5 aastat) põhineb kehakaalul:

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupixent'i süstimine

Dupixent'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena). Teie ja teie arst või meditsiiniõde otsustate, kas süstite Dupixent'i endale ise.

Enne kui süstite endale Dupixent'i, peab teie arst või meditsiiniõde teid koolitama. Dupixent'i võib süstida ka teie hooldaja pärast arsti või meditsiiniõe asjakohast koolitust.

Üks süstel sisaldab ühte annust Dupixent'i (200 mg). Ärge raputage süstlit.

Lugege hoolikalt pakendi infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit enne Dupixent'i kasutamist.

Kui te kasutate Dupixent'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete kasutanud Dupixent'i rohkem kui oleksite pidanud või annus on manustatud liiga vara, rääkige oma arsti, apteekri või õega.

Kui te unustate Dupixent'i kasutada

Kui olete unustanud süstida Dupixent'i annuse, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Lisaks sellele:

Kui te peate ravimit annustama **igal nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i esimesel võimalusel ja alustage uut igal nädalal manustatavat raviskeemi alates hetkest, kui teile meenus süstida Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **igal teisel nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, oodake, kuni on aeg manustada järgmine plaanitud annus ja süstige siis Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **iga 4 nädala järel** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.

- kui vahelejäädud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, alustage uut iga 4 nädala järel manustamise raviskeemi alates sellest hetkest, kui teil tuleb meelde endale Dupixent'i süstida.

Kui te lõpetate Dupixent'i kasutamise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dupixent võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a harva esinevaid allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, seerumtõve reaktsioon, seerumtõvelaadne reaktsioon; nähud võivad olla järgmised:

- hingamisprobleemid,
- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- minestus, peapööritus (madal vererõhk),
- palavik,
- üldine halb enesetunne,
- lümfisõlmede turse,
- nõgestõbi,
- sügelus,
- liigesvalu,
- nahalööve.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon, lõpetage Dupixent'i kasutamine ja teatage kohe oma arstile.

Teised kõrvaltoimed

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid (nt paikne punetus, turse, sügelus, valu, verevalum),
- silmade punetus ja sügelus,
- silmainfektsioon,
- külmavillid (huultel ja nahal),
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine,
- liigesvalu (artralgia).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- silmalau sügelus, punetus ja turse,
- silma pindmine põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (keratiit),
- näolööve või -punetus,
- silmade kuivus.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid,
- silma välise läbipaistva kattekihi põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (haavandiline keratiit).

Täiendavad kõrvaltoimed astmaga 6...11-aastastel lastel

Sage: naaskelsabad (enterobiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dupixent'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui süstlis olev lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dupixent sisaldab

- Toimeaine on dupilumab.
- Üks süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml süstelahuses (süstimiseks).
- Teised koostisosad on arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

Kuidas Dupixent välja näeb ja pakendi sisu

Dupixent on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis on pakendatud nõelakaitsega klaasist süstlisse.

Dupixent on saadaval 200 mg toimeainet sisaldavate süstlitena pakendis, mis sisaldab 1 või 2 süstlit või mitmikpakendis, mis sisaldab 6 süstlit (3 pakendit kahe süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

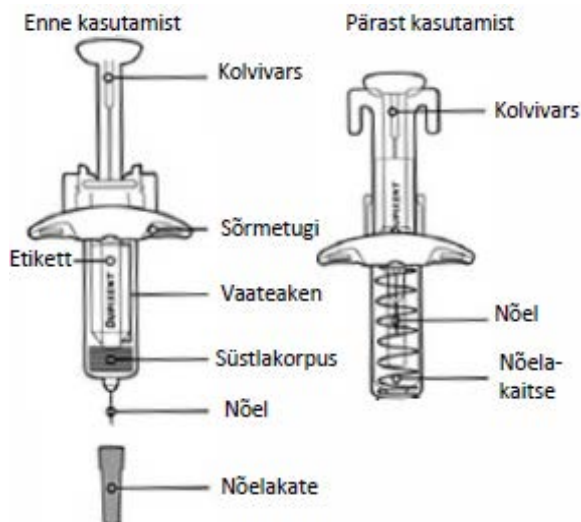
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg süstelahus nõelakaitsega süstlis dupilumab (*dupilumabum*)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i nõelakaitsega süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstel. See sisaldab 200 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Kuni 12 aasta vanustele lastele peab Dupixent'i manustama hooldaja.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te vajate ravimi süstimist.
- Paluge tervishoiutöötajal teile näidata süstli õiget kasutamist enne kui süstite esimest korda.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui puudub nõelakate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge** puutuge kolvivart enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** püüdke vabaneda õhumullidest süstlis.
- Juhuslike vigastuste vältimiseks on igas süstlis nõelakaitse, mis pärast süstimist automaatselt aktiveerub ja katab nõela.
- **Ärge** kunagi tõmmake kolvivart tagasi.
- **Ärge** süstlit taaskasutage.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage süstlit.

- Ärge külmutage süstlit.
- Ärge asetage süstlit otsese päikesevalguse kätte.

1. samm: Eemaldamine

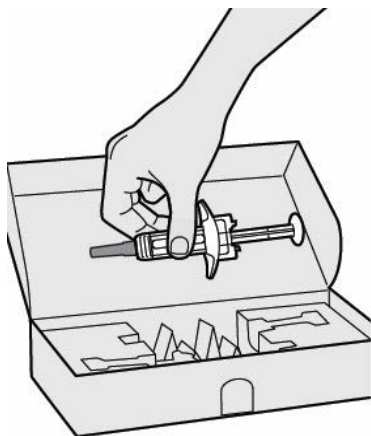
Eemaldage süstel pakendist hoides süstli korpuse keskosast.



Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.



Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või kahjustunud.



2. samm: Ettevalmistus

Veenduge, et teil on

- Dupixent süstel,
- 1 alkoholiga immutatud puhastuslapp,*
- 1 vatitups või marlitampoon,*
- mahuti teravate esemete äraviskamiseks* (vt samm 12).

**Need esemed ei ole ravimi pakendis*

Vaadake etiketti:

- kontrollige kõlblikkusaega (EXP),
- kontrollige, et teil on õige ravim ja annus.



Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



3. samm: Kontroll

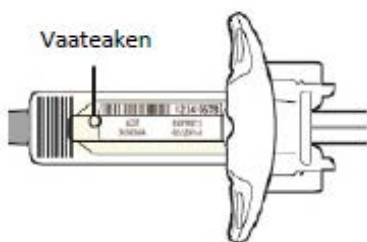
Vaadake ravimit läbi süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



4. samm: Oodake 30 minutit

Asetage süstel tasasele tööpinnale ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini vähemalt 30 minutit.



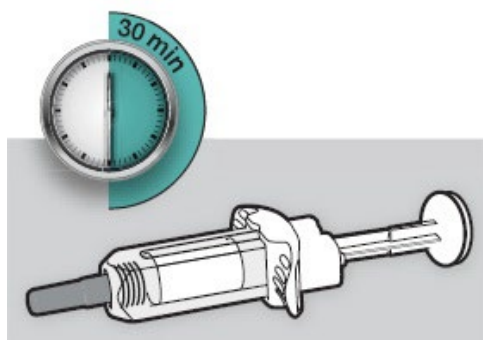
Ärge soojendage süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.



Ärge asetage süstlit otsese päikesevalguse kätte.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



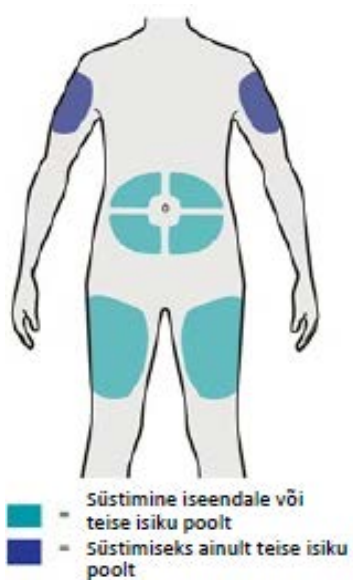
5. samm: Valimine

Valige süstekoht.

- Võite süstida reide või kõhupiirkonda, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.
- Vahetage igal süstimisel süstekohta.



Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



6. samm: Puhastamine

Peske käed.

Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.

Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



7. samm: Eemaldamine

Hoidke süstlit selle korpuse keskosast, suunates nõela endast eemale ja tõmmake nõelakate ära.

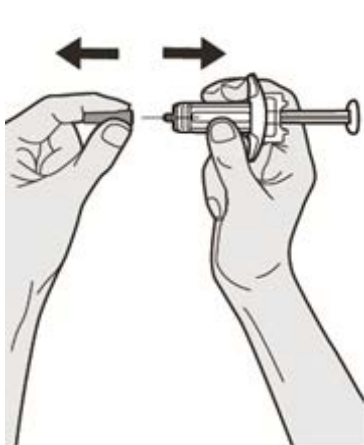


Ärge asetage nõelakatet tagasi.



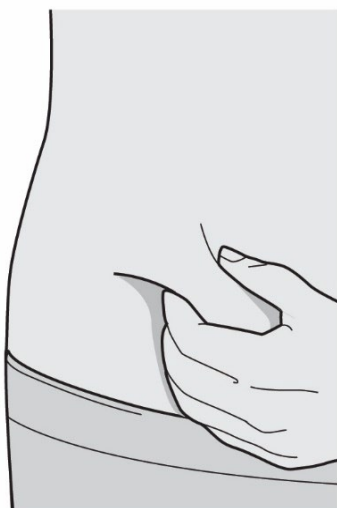
Ärge puudutage nõela.

Süstige ravim kohe pärast nõelakatte eemaldamist.



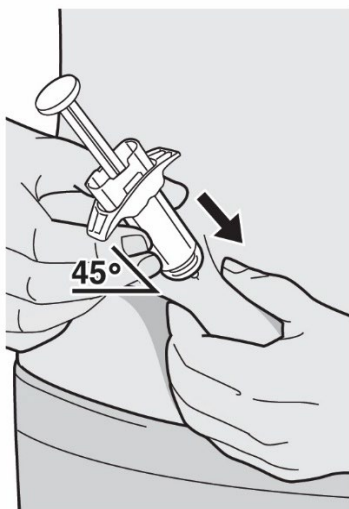
8. samm: Näpistamine

Võtke nahavolt süstekohalt sõrmede vahele, nagu on näidatud pildil.



9. samm: Nõela sisestamine

Sisestage nõel täielikult nahavolti ligikaudu 45° nurga all.



10. samm: Manustamine

Vabastage nahavolt.

Suruge kolvivarv aeglaselt lõpuni, kuni süstel on tühi.

Märkus: te võite tähendada kerget takistust. See on normaalne.



11. samm: Vabastamine ja eemaldamine

Kui nõel on nahast välja tõmmatud, võtke põial kolvivarrelt ära, siis tõmbub nõel tagasi üles nõelakaitse sisse.

Vajutage vatitups või marlitampoon õrnalt süstekohale, kui näete verd.



Ärge pange nõelakatet tagasi.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



12. samm: Visake ära

Visake süstel ja nõelakate teravate esemete mahutisse.



Ärge pange nõelakatet tagasi.

Hoidke mahuti alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (*dupilumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist
3. Kuidas Dupixent'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dupixent'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dupixent ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Dupixent

Dupixent sisaldab toimeainena dupilumabi.

Dupilumab on monoklonaalne antikeha (spetsiifiline valgutüüp), mis tõkestab interleukiinideks (IL) nimetatavate valkude IL-4 ja IL-13 toime. Mõlemal on oluline roll atoopilise dermatiidi, astma, eosinofiilse ösofagiidi ja kroonilise spontaanse urtikaaria nähtude ja sümptomite tekitamisel.

Milleks Dupixent'i kasutatakse

Dupixent'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntakse ka kui atoopilist ekseemi) raviks täiskasvanud patsientidel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel. Dupixent'i kasutatakse ka raske atoopilise dermatiidi raviks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel lastel (vt lõik „Lapsed ja noorukid“). Dupixent'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või üksikravimina.

Dupixent'i kasutatakse ka koos teiste astma ravimitega raske astma säilitusraviks täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6-aastastel lastel, kelle ravivastus ei ole senise raviga (nt kortikosteroididega) piisav.

Dupixent'i kasutatakse ka eosinofiilse ösofagiidi raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel, kes kaaluvad vähemalt 15 kg.

Dupixent'i kasutatakse ka mõõduka kuni raske kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel, kelle ravivastus antihistamiinikumidega ei ole olnud piisav ja kes ei ole kroonilise spontaanse urtikaaria raviks saanud immunoglobuliin E (IgE) blokaatoreid.

Kuidas Dupixent toimib

Dupixent'i kasutamine atoopilise dermatiidi (atoopilise ekseemi) korral võib aidata parandada teie naha olukorda ja vähendada sügelust. Dupixent leevendab atoopilise dermatiidi tekitatud valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. Dupixent aitab lisaks vähendada unehäireid ja parandab üldist elukvaliteeti.

Dupixent aitab vältida raskeid astmahoogusid (ägenemisi) ja võib parandada teie hingamist. Dupixent võib samuti vähendada teise rühma ravimite, mida nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, vajadust astma ohjamiseks, sest hoiab ära raskeid astmahooge ja parandab hingamist.

Dupixent'i kasutamine kroonilise spontaanse urtikaaria korral võib parandada teie naha seisundit, vähendades sügelust ja nõgestõbe.

2. Mida on vaja teada enne Dupixent'i kasutamist

Dupixent'i ei tohi kasutada,

- kui olete dupilumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te arvate, et võite olla allergiline või te pole kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Dupixent'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Dupixent'i manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Dupixent **ei ole päästeravim** ja seda ei tohi kasutada ootamatu astmahoo raviks.

Iga kord, kui saate uue Dupixent'i pakendi, on tähtis, et te paneksite kirja ravimi nime, manustamise kuupäeva ja partii numbri (mis on pakendil pärast „Lot“) ja hoiaksite neid andmeid kindlas kohas.

Allergilised reaktsioonid

- Dupixent võib harva põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, anafülaktilist reaktsiooni ja angioödeemi. Need reaktsioonid võivad tekkida minutite kuni seitsme päeva jooksul pärast Dupixent'i manustamist. Ravi ajal Dupixent'iga peate jälgima nende seisundite nähte (nt hingamisprobleemid; näo, huulte, suu, neelu või keele turse; minestus, peapööritus (madal vererõhk), palavik, üldine halb enesetunne, lümfisõlmede turse, nõgestõbi, sügelus, liigesvalu, nahalööve). Need nähud on loetletud „Tõsiste kõrvaltoimete“ all lõigus 4.
- Lõpetage Dupixent'i manustamine ja teavitage oma arsti või otsige meditsiinilist abi, kui te märkate ükskõik millist allergilise reaktsiooni nähtu.

Eosinofiilsed seisundid

- Harva võib astma ravimeid manustavatel patsientidel tekkida veresoonte või kopsude põletik teatud tüüpi vererakkude arvu suurenemise (eosinofiilia) tõttu.
- Ei ole teada, kas seda põhjustab Dupixent. See juhtub tavaliselt, aga mitte alati, inimestega, kes manustavad ka steroidi sisaldavat ravimit ja see ravi lõpetatakse või annust vähendatakse.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib järgmiste sümptomite kombinatsioon: gripitaoline haigus, torkiv ja nõelav tunne või tuimus kätes või jalgades, kopsusümptomite süvenemine ja/või lööve.

Parasitaarsed nakkused (sooleparasiidid)

- Dupixent võib nõrgestada teie vastupanu parasiitide põhjustatud nakkustele. Kui teil juba on parasitaarne nakkus, tuleb seda enne Dupixent'i kasutamise alustamist ravida.
- Teavitage oma arsti, kui teil on kõhulahtisus, kõhugaasid, maoärritus, rasvane väljaheide ja dehüdratatsioon, sest need võivad olla parasiitnakkuse tunnuseks.
- Kui te elate piirkonnas, kus need nakkused on levinud või reisite sellisesse piirkonda, teavitage oma arsti.

Astma

Kui teil on astma ja te kasutate astmaravimeid, ärge muutke või lõpetage nende manustamist oma arstiga nõu pidamata. Teavitage oma arsti enne, kui lõpetate Dupixent'i kasutamise või kui teie astma ei allu ravile või süveneb ravi ajal selle ravimiga.

Silmakahjustused

Teavitage oma arsti, kui teil on mis tahes uus või süvenev silmavaevus, k.a silmavalu ja nägemise muutused.

Lapsed ja noorukid

- Dupixent'i pen-süstel ei ole mõeldud kasutamiseks **lastele, kes on nooremad kui 2 aastat**. 6 kuu kuni alla 2 aasta vanuste laste puhul võtke ühendust oma arstiga, kes kirjutab välja sobiva Dupixent'i süstli.
- 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustele lastele peab dupilumabi manustama hooldaja.
- On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele lastele manustab dupilumabi või jälgib manustamist täiskasvanu.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6 kuu vanustel atoopilise dermatiidiga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu ei ole veel teada alla 6-aastastel astmaga lastel.
- Dupixent'i ohutus ja kasu alla 1-aastastel või < 15 kg kaaluvatel eosinofiilse ösofagiidiga lastel ei ole veel teada.
- Dupixent'i ohutus ja kasu kroonilise spontaanse urtikaariaga alla 2-aastastel lastel ei ole veel teada.

Muud ravimid ja Dupixent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui

- te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- teid on hiljuti vaksineeritud või kavas vaksineerida.

Muud astmaravimid

Ärge lõpetage oma astmaravimite kasutamist või vähendage annuseid, kui arst ei ole selleks korraldust andnud.

- Nende ravimite (eriti kortikosteroidide) manustamine tuleb lõpetada järk-järgult.
- Seda tuleb teha oma arsti otsese järelvalve all ja sõltuvalt teie ravivastusest Dupixent'ile.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Selle ravimi toimed rasedale naisele ei ole teada; seetõttu on soovitatav vältida Dupixent'i kasutamist raseduse ajal, v.a juhul, kui arst soovib seda kasutada.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas tohib kasutada Dupixent'i, kui imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dupixent ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid.

Dupixent sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 200 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba.“

Dupixent sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 2,28 mg polüsorbaati 80 ühes 200 mg annuses (1,14 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel on mingeid teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Dupixent'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Dupixent'i manustatakse

Teie arst otsustab, milline Dupixent'i annus on teile õige.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga noorukitele (vanuses 12...17 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused (iga teine nädal)
Vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6...11 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 60 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg igal neljandal nädalal* , alates 4 nädala möödumisest 15. päeval manustatud annusest
60 kg või enam	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

* arsti otsuse põhjal võib annust suurendada kuni 200 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus atoopilise dermatiidiga lastele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat põhineb kehakaalul.

Patsiendi kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
5 kg kuni vähem kui 15 kg	200 mg (üks 200 mg süste)	200 mg igal neljandal nädalal
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste)	300 mg igal neljandal nädalal

Soovitatav annus astmaga täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses vähemalt 12 aastat)

Raske astma korral on Dupixent'i soovitatav annus enamikul patsientidel

- algannusena 400 mg (kaks 200 mg süstet),
- millele järgneb 200 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstina.

Suukaudset kortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel on Dupixent'i soovitatav annustamine

- algannusena 600 mg (kaks 300 mg süstet),
- millele järgneb 300 mg manustatuna igal teisel nädalal nahaaluse süstina.

Soovitatav annus astmaga lastele

Dupixent'i soovitatav annus astmaga lastele (vanuses 6...11 aastat) põhineb kehakaalul:

Patsiendi kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
15 kg kuni vähem kui 30 kg	300 mg igal neljandal nädalal
30 kg kuni vähem kui 60 kg	200 mg igal teisel nädalal või 300 mg igal neljandal nädalal
60 kg või enam	200 mg igal teisel nädalal

6...11-aastastel astma ja kaasuva raske atoopilise dermatiidiga patsientide puhul otsustab arst, milline Dupixent'i annus on õige.

Soovitatav annus eosinofiilse ösofagiidiga täiskasvanutele, noorukitele ja lastele (1-aastased ja vanemad)

Kehakaal	Annus
≥ 15 kuni < 30 kg	200 mg igal teisel nädalal
≥ 30 kuni < 40 kg	300 mg igal teisel nädalal
≥ 40 kg	300 mg igal nädalal

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga täiskasvanutele

Dupixent'i soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on algannus 600 mg (kaks 300 mg süstet), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele vanuses 6 kuni 17 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele ja noorukitele (vanuses 6 kuni 17 aastat) põhineb kehakaalul:*

Kehakaal	Algannus	Järgnevad annused
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg (üks 300 mg süste) 1. päeval, seejärel 300 mg 15. päeval	300 mg iga nelja nädala järel, alustades 4 nädalat pärast 15. päeva annust
30 kuni vähem kui 60 kg	400 mg (kaks 200 mg süstet)	200 mg igal teisel nädalal
60 kg või rohkem	600 mg (kaks 300 mg süstet)	300 mg igal teisel nädalal

*Patsientidel kehakaaluga 5 kuni vähem kui 15 kg on soovitatav annus 200 mg iga 4 nädala järel.

Soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele vanuses 2...5 aastat

Dupixent'i soovitatav annus kroonilise spontaanse urtikaariaga lastele (vanuses 2...5 aastat) põhineb kehakaalul:

Kehakaal	Algannus ja järgnevad annused
5 kuni vähem kui 15 kg	200 mg iga 4 nädala järel
15 kuni vähem kui 30 kg	300 mg iga 4 nädala järel

Dupixent'i süstimine

Dupixent'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanse süstena). Teie ja teie arst või meditsiiniõde otsustate, kas süstite Dupixent'i endale ise.

Enne kui süstite endale Dupixent'i, peab teie arst või meditsiiniõde teid koolitama. Dupixent'i võib süstida ka teie hooldaja pärast arsti või meditsiiniõde asjakohast koolitust.

Üks pen-süstel sisaldab ühte annust Dupixent'i (200 mg). Ärge raputage pen-süstlit.

Lugege hoolikalt pakendi infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit enne Dupixent'i kasutamist.

Kui te kasutate Dupixent'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete kasutanud Dupixent'i rohkem kui oleksite pidanud või annus on manustatud liiga vara, rääkige oma arsti, apteekri või õega.

Kui te unustate Dupixent'i kasutada

Kui olete unustanud süstida Dupixent'i annuse, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Lisaks sellele:

Kui te peate ravimit annustama **igal nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i esimesel võimalusel ja alustage uut igal nädalal manustatavat raviskeemi alates hetkest, kui teile meenus süstida Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **igal teisel nädalal** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, oodake, kuni on aeg manustada järgmine plaanitud annus ja süstige siis Dupixent'i.

Kui te peate ravimit annustama **iga 4 nädala järel** ja teil jäi Dupixent'i annus manustamata:

- süstige Dupixent'i 7 päeva jooksul alates annuse vahelejäämisest, seejärel jätkake algse raviskeemiga.
- kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 7 päeva jooksul, alustage uut iga 4 nädala järel manustamise raviskeemi alates sellest hetkest, kui teil tuleb meelde endale Dupixent'i süstida.

Kui te lõpetate Dupixent'i kasutamise

Ärge lõpetage ravimi kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dupixent võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, k.a harva esinevaid allergilisi (ülitundlikkus-) reaktsioone, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, seerumtõve reaktsioon, seerumtõvelaadne reaktsioon; nähud võivad olla järgmised:

- hingamisprobleemid,
- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- minestus, peapööritus (madal vererõhk),
- palavik,
- üldine halb enesetunne,
- lümfisõlmede turse,
- nõgestõbi,
- sügelus,
- liigesvalu,
- nahalööve.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon, lõpetage Dupixent'i kasutamine ja teatage kohe oma arstile.

Teised kõrvaltoimed

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid (nt paikne punetus, turse, sügelus, valu, verevalum),
- silmade punetus ja sügelus,
- silmainfektsioon,
- külmavillid (huultel ja nahal),
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine,
- liigesvalu (artralgia).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- näo, huulte, suu, neelu või keele turse (angioödeem),
- silmalau sügelus, punetus ja turse,
- silma pindmine põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (keratiit),
- näolööve või -punetus,
- silmade kuivus.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid,
- silma välise läbipaistva kattekihi põletik, mõnikord koos ähmase nägemisega (haavandiline keratiit).

Täiendavad kõrvaltoimed astmaga 6...11-aastastel lastel

Sage: naaskelsabad (enterobiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dupixent'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib pen-süstli külmkapist välja võtta ja hoida pakendis kuni 14 päeva toatemperatuuril kuni 25 °C, valguse eest kaitstult. Väliskarbile peab selleks ettenähtud kohta kirjutama külmkapist väljavõtmise kuupäeva. Pakend tuleb hävitada, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 14 päeva või kui kõlblikkusaeg on möödas.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pen-süstlis olev lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dupixent sisaldab

- Toimeaine on dupilumab.
- Üks pen-süstel sisaldab 200 mg dupilumabi 1,14 ml süstelahuses (süstimiseks).
- Teised koostisosad on arginiinmonovesinikkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape (E260), sahharoos, süstevesi.

Kuidas Dupixent välja näeb ja pakendi sisu

Dupixent on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis on pakendatud nõelakaitsega või ilma selleta klaasist pen-süstlisse.

Pen-süstlil võib olla kas ümar kate ja noolega ümbritsetud ovaalne vaateaken või ruudukujuline servadega kate ja ovaalne ilma nooleta vaateaken. Kuigi kahe pen-süstli välimuses on väikesed erinevused, toimivad need mõlemad samamoodi.

Dupixent on saadaval 200 mg toimeainet sisaldavate pen-süstlina pakendis, mis sisaldab 1, 2 või 6 pen-süstlit või pakendis, mis sisaldab 6 pen-süstlit (2 pakendit kolme pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Prantsusmaa

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst

65926 Frankfurt am Main

Saksamaa

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

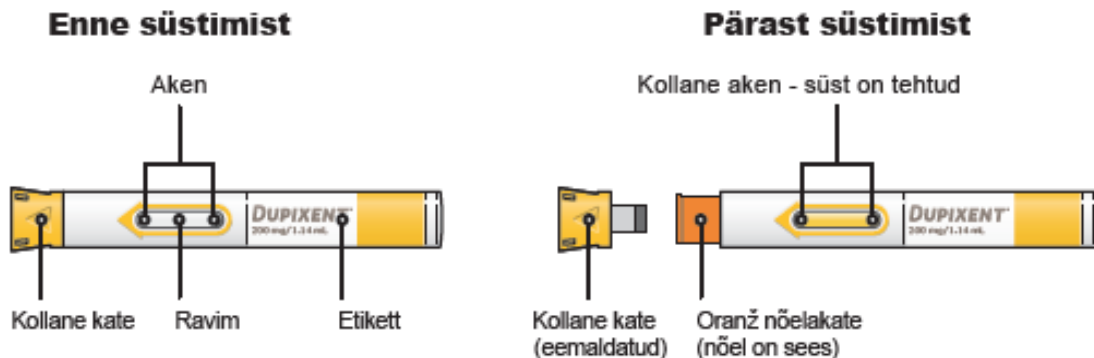
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (dupilumabum)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i pen-süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstel. See sisaldab 200 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Alla 12 aasta vanustele lastele peab Dupixent'i manustama hooldaja. Dupixent'i pen-süstel on ette nähtud ainult täiskasvanutele ja vähemalt 2-aastastele lastele.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne pen-süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te vajate ravimi süstimist.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui puudub nõelakate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge vajutage ega** puutuge oranži katet enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** eemaldage kollast katet kuni vahetult süstimiseni.
- **Ärge** püüdke asetada kollast katet pen-süstlile tagasi.
- **Ärge** taaskasutage pen-süstlit.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke pen-süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata pen-süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Hoidke pen-süstleid originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** pen-süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage pen-süstlit.
- **Ärge** külmutage pen-süstlit.
- **Ärge** asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.

A: Valmistumine

A1. Seadke valmis tarvikud.

Veenduge, et teil on käepärast

- Dupixent'i pen-süstel,
- 1 alkoholiga salvrätik*,
- 1 vatitups või tampoon*,
- teravate asjade konteiner* (vt samm D).

**Need tarvikud ei ole pakendis*

A2. Vaadake etiketti.

- Veenduge, et teil on õige ravim ja annus.

Vaadake etiketti



A3. Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.

Kõlblikkusaeg



A4: Kontrollige ravimit

Vaadake ravimit läbi pen-süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui aken on kollane.



A5: Oodake 30 minutit

Asetage pen-süstel tasasele tööpinnale ja laske soojeneda toatemperatuurini (vähem kui 25 °C) vähemalt 30 minutit.

- ⚠ Ärge soojendage pen-süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.
- ⚠ Ärge asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- ⚠ Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



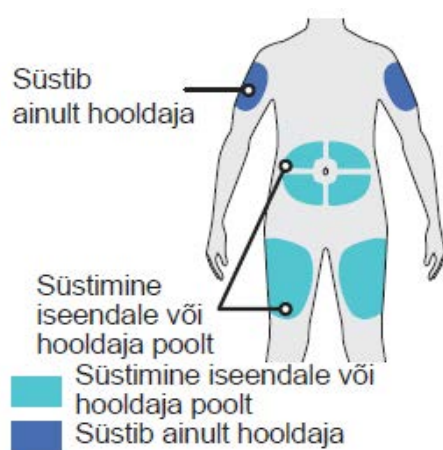
B: Valige süstekoht

B1: Soovitavad süstekohad on:

- Reied
- **Kõhupiirkond**, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib ta kasutada ka **õlavarre väliskülge**.

Vahetage igal süstimisel süstekohta.

- ⚠ Ärge süstige läbi riiete.
- ⚠ Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



B2: Peske käed

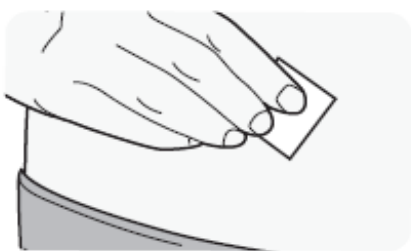


B3: Valmistage ette süstekoht

- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.
- Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



C: Süstige

C1. Eemaldage kollane kate

Tõmmake kollane kate otse ära.

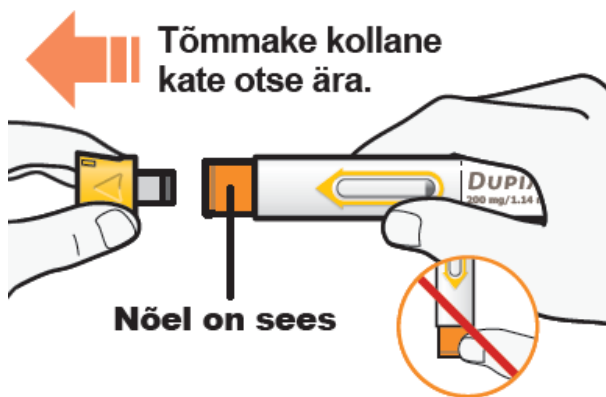
Ärge keerake kollast katet ära.

Ärge eemaldage kollast katet enne, kui olete valmis süstima.

Ärge vajutage ega puudutage sõrmedega oranži nõelakatet. Nõel on sees.



Ärge pange kollast katet pärast selle eemaldamist pen-süstlile tagasi.

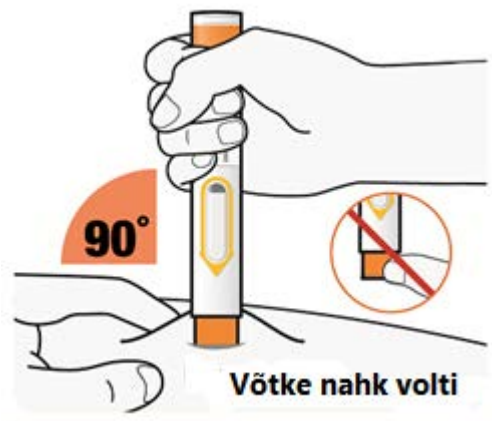


C2. Võtke nahk volti ja asetage pen-süstel nahale

- Enne süstimist võtke nahk volti ja hoidke nii süstimise ajal.
- Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.
- Asetades oranži nõelakatte vastu nahka, hoidke pen-süstlit nii, et te näete akent.
- Asetage oranž nõelakatte vastu nahka ligikaudu 90-kraadise nurga all.



Ärge vajutage ega puudutage oranži nõelakatet oma sõrmedega. Nõel on sees.

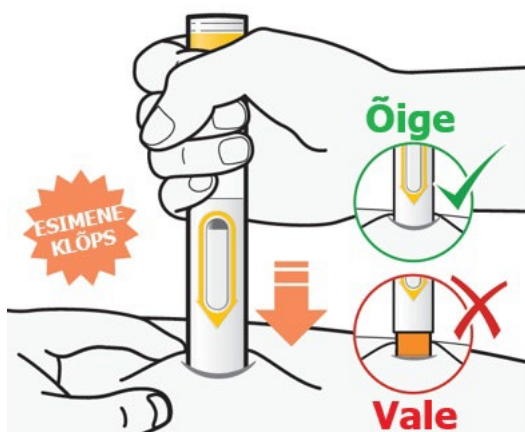


C3. Suruge alla

Suruge pen-süstel tugevasti oma naha vastu kuni te ei näe oranži nõelakatet ka hoidke nii.

- Käib klõpsatus, kui süstimine algab.
- Aken hakkab värvuma kollaseks.

Süstimine võib kesta kuni 20 sekundit.



Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C4. Hoidke kindlalt

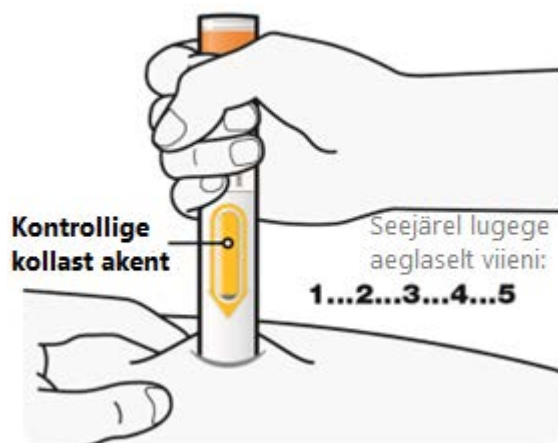
Jätkake pen-süstli hoidmist tugevasti vastu nahka.

- Te võite kuulda teist klõpsatust.
- Kontrollige, et kogu aken on värvunud kollaseks.
- Seejärel lugege aeglaselt viieni.
- Siis tõstke pen-süstel nahalt; süstimine on lõppenud.

Kui aken ei värvu täielikult kollaseks, eemaldage pen-süstel ja võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Ärge manustage endale teist annust enne kui olete tervishoiutöötajaga rääkinud.



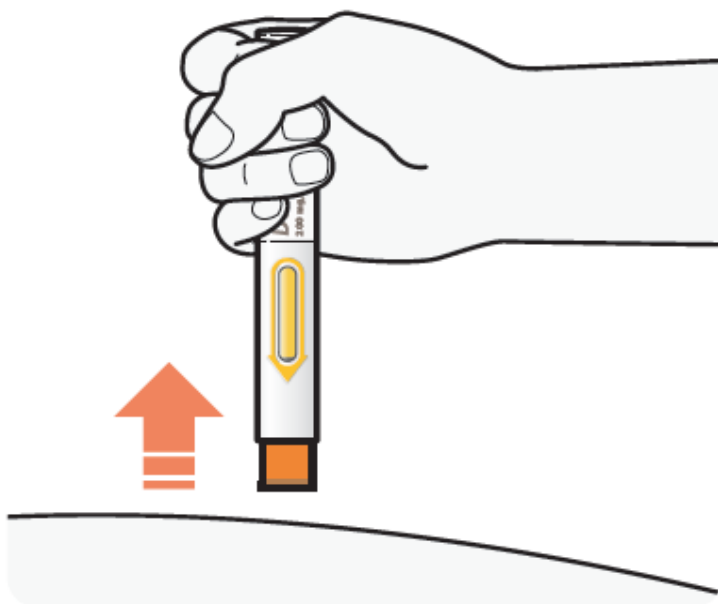
Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C5. Eemaldage

- Pärast süstimise lõpetamist tõmmake pen-süstel otse nahalt eemale ja visake kohe ära, nagu on kirjeldatud osas D.
- Kui te märkate süstekohal verd, tupsutage õrnalt vatitupsu või tampooniga.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



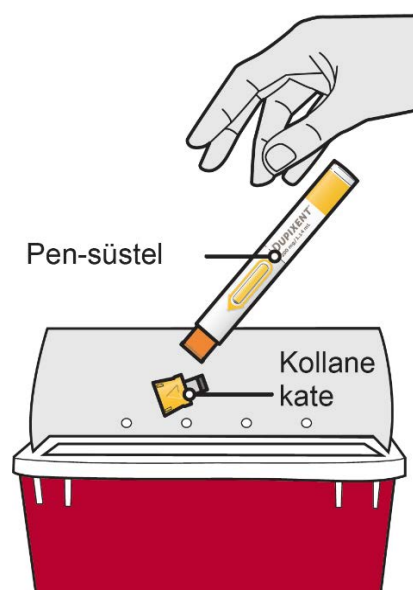
D. Kõrvaldage

- Pange pen-süstel (nõel sees) ja kollane kate torkekindlasse mahutisse kohe pärast kasutamist.

Ärge visake pen-süstlit (nõel sees) ja kollast katet olmeprügi hulka.



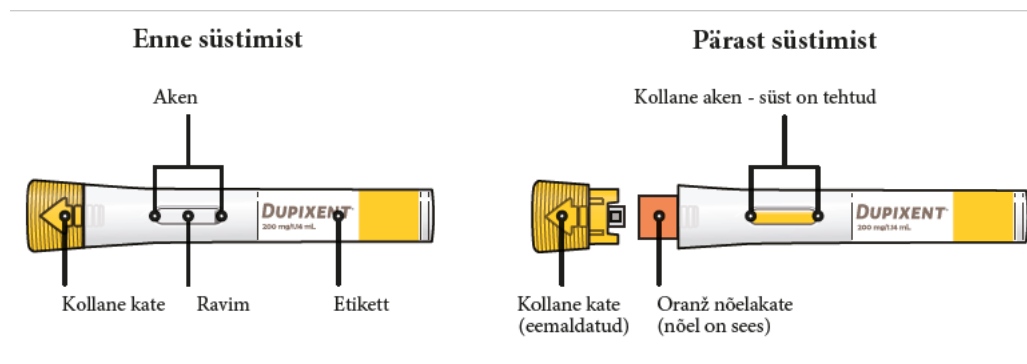
Ärge pange kollast katet tagasi.



Dupixent 200 mg süstelahus pen-süstlis dupilumab (dupilumabum)

Kasutusjuhend

Sellel pildil on kujutatud Dupixent'i pen-süstli koostisosad.



Tähtis teave

See seade on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstel. See sisaldab 200 mg Dupixent'i süstimiseks naha alla (subkutaanne süste).

Ärge püüdke end ise või kedagi teist süstida enne, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud. On soovitatav, et 12-aastastele ja vanematele noorukitele manustab Dupixent'i või jälgib manustamist täiskasvanu. Alla 12 aasta vanustele lastele peab Dupixent'i manustama hooldaja. Dupixent'i pen-süstel on ette nähtud ainult täiskasvanutele ja vähemalt 2-aastastele lastele.

- Lugege hoolikalt kõiki juhiseid enne pen-süstli kasutamist.
- Kontrollige koos oma tervishoiutöötajaga, kui sageli te vajate ravimi süstimist.
- Valige igaks süstimiseks uus süstekoht.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on kahjustunud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui puudub kollane nõelakate või see pole kindlalt kinni.
- **Ärge vajutage ega** puudutage sõrmedega oranži katet.
- **Ärge** süstige läbi riiete.
- **Ärge** eemaldage kollast katet kuni vahetult süstimiseni.
- **Ärge** püüdke asetada kollast katet pen-süstlile tagasi.
- **Ärge** taaskasutage pen-süstlit.

Kuidas Dupixent'i säilitada

- Hoidke pen-süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoidke kasutamata pen-süstleid originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Hoidke pen-süstleid originaalpakendis valguse eest kaitstult.
- **Ärge** hoidke Dupixent'i toatemperatuuril (kuni 25 °C) kauem kui 14 ööpäeva. Kui peate pakendi pikemaks ajaks külmkapist välja võtma, kirjutage välispakendile spetsiaalselt selleks jäetud kohta väljavõtmise kuupäev ja kasutage Dupixent ära 14 ööpäeva jooksul.
- **Ärge** pen-süstlit kunagi raputage.
- **Ärge** kuumutage pen-süstlit.
- **Ärge** külmutage pen-süstlit.
- **Ärge** asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.

A: Valmistumine

A1. Seadke valmis tarvikud.

Veenduge, et teil on käepärast

- Dupixent'i pen-süstel,
- 1 alkoholiga salvrätik*,
- 1 vatitups või tampoon*,
- teravate asjade konteiner* (vt samm D).

**Need tarvikud ei ole pakendis*

A2. Vaadake etiketti.

- Veenduge, et teil on õige ravim ja annus.

Vaadake etiketti



A3. Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega.

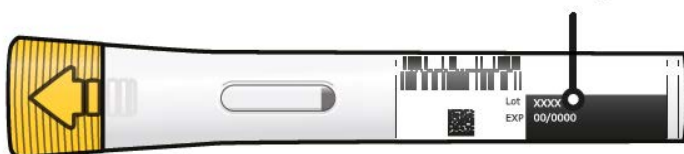


Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.



Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.

Kõlblikkusaeg



A4: Kontrollige ravimit

Vaadake ravimit läbi pen-süstli akna.

Kontrollige, kas lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

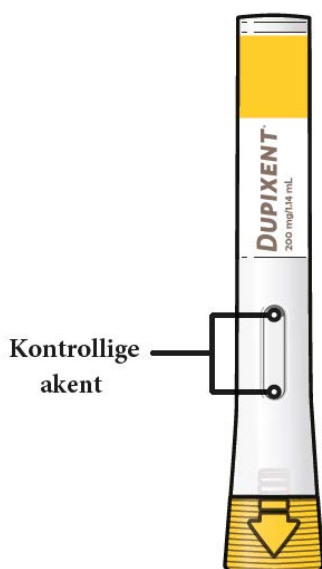
Märkus: te võite näha õhumulle, see on normaalne.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui vedelik on värvi muutnud või hägune või see sisaldab helbeid või nähtavaid osakesi.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui aken on kollane.



A5: Oodake 30 minutit

Asetage pen-süstel tasasele tööpinnale ja laske soojeneda toatemperatuurini (vähem kui 25 °C) vähemalt 30 minutit.

- ⚠ Ärge soojendage pen-süstlit mikrolaineahjus, kuumas vees või otseses päikesevalguses.
- ⚠ Ärge asetage pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- ⚠ Ärge hoidke Dupixent'i toatemperatuuril kauem kui 14 ööpäeva.



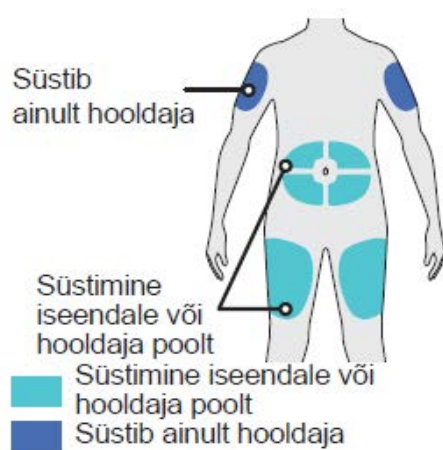
B: Valige süstekoht

B1: Soovitatavad süstekohad on:

- Reied
- Kõhupiirkond, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber.
- Kui teid süstib keegi teine, võib ta kasutada ka **õlavarre väliskülge**.

Vahetage igal süstimisel süstekohta.

- ⚠ Ärge süstige läbi riiete.
- ⚠ Ärge süstige nahka, mis on valulik, kahjustunud või millel on verevalumid või armid.



B2: Peske käed

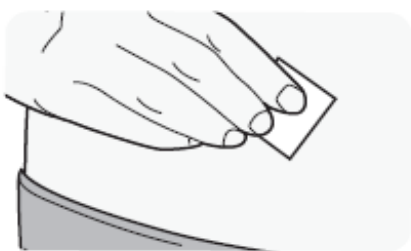


B3: Valmistage ette süstekoht

- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga.
- Laske nahal kuivada enne süstimist.



Ärge puudutage süstekohta uuesti ega puhuge sellele enne süstimist.



C: Süstige

C1. Eemaldage kollane kate

Tõmmake kollane kate otse ära.

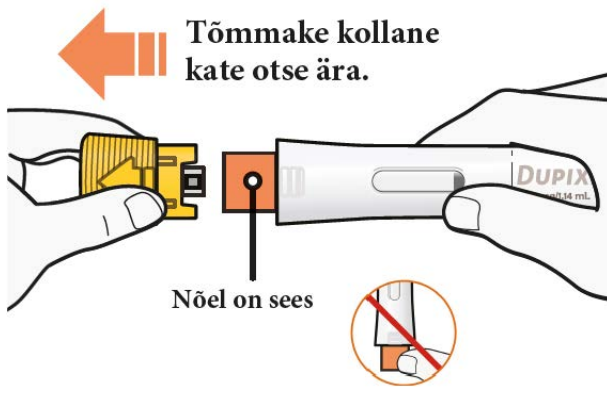
Ärge keerake kollast katet ära.

Ärge eemaldage kollast katet enne, kui olete valmis süstima.

Ärge vajutage ega puudutage sõrmedega oranži nõelakatet. Nõel on sees.



Ärge pange kollast katet pärast selle eemaldamist pen-süstlile tagasi.

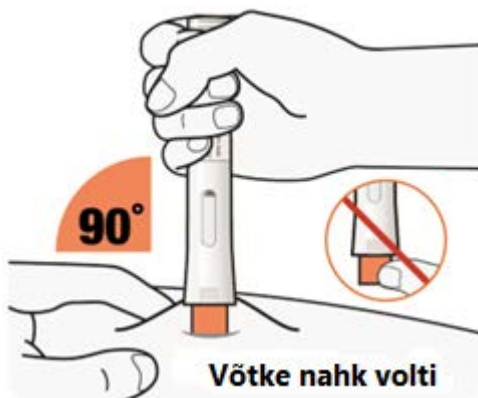


C2. Võtke nahk volti ja asetage pen-süstel nahale

- Enne süstimist võtke nahk volti ja hoidke nii süstimise ajal.
- Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.
- Asetades oranži nõelakatte vastu nahka, hoidke pen-süstlit nii, et te näete akent.
- Asetage oranž nõelakatte vastu nahka ligikaudu 90-kraadise nurga all.



Ärge vajutage ega puudutage oranži nõelakatet oma sõrmedega. Nõel on sees.

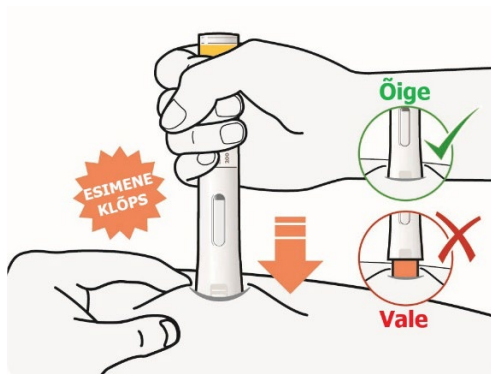


C3. Suruge alla

Suruge pen-süstel tugevasti oma naha vastu kuni te ei näe oranži nõelakatet ja hoidke nii.

- Käib klõpsatus, kui süstimine algab.
- Aken hakkab värvuma kollaseks.

Süstimine võib kesta kuni 15 sekundit.



Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C4. Hoidke kindlalt

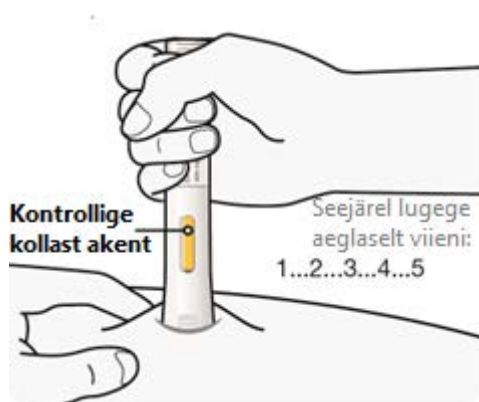
Jätkake pen-süstli hoidmist tugevasti vastu nahka.

- Te võite kuulda teist klõpsatust.
- Kontrollige, et kogu aken on värvunud kollaseks.
- Seejärel lugege aeglaselt viieni.
- Siis tõstke pen-süstel nahalt; süstimine on lõppenud.

Kui aken ei värvu täielikult kollaseks, eemaldage pen-süstel ja võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Ärge manustage endale teist annust enne kui olete tervishoiutöötajaga rääkinud.



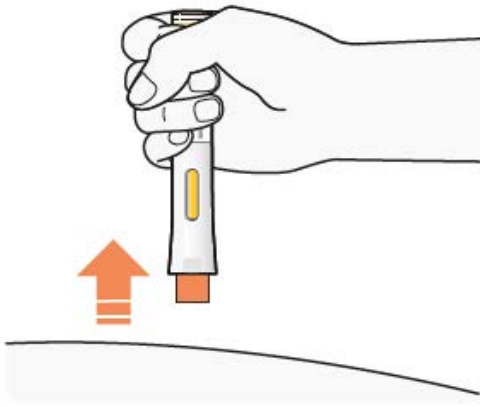
Täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel lastel ei ole vaja nahka volti võtta.

C5. Eemaldage

- Pärast süstimise lõpetamist tõmmake pen-süstel otse nahalt eemale ja visake kohe ära, nagu on kirjeldatud osas D.
- Kui te märkate süstekohal verd, tupsutage õrnalt vatitupsu või tampooniga.



Ärge hõõruge nahka pärast süstimist.



D. Kõrvaldage

- Pange pen-süstel (nõel sees) ja kollane kate torkekindlasse mahutisse kohe pärast kasutamist.

Ärge visake pen-süstlit (nõel sees) ja kollast katet olmeprügi hulka.

 **Ärge pange kollast katet tagasi.**

