

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dupilumabi 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

Dupilumabi 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty kynä sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

Dupilumabi on täysin humaani monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg:n (2 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen steriili liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on noin 5,9.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atooppinen ihottuma

Aikuiset ja nuoret

Dupixent on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

6 kuukauden – 11 vuoden ikäiset lapset

Dupixent on tarkoitettu vaikean atooppisen ihottuman hoitoon 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Astma

Aikuiset ja nuoret

Dupixent on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpitohoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden sairauteen liittyy veren kohonneen eosinofiilitason ja/tai kohonneen uloshengitysilman typpioksidiarvon (FeNO) perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus, ks. kohta 5.1,

ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin (ICS) ja toisen lääkevalmisteen yhdistelmän ylläpito­hoidolla.

6–11-vuotiaat lapset

Dupixent on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpito­hoitoon 6–11-vuotiaille lapsille, joiden sairauteen liittyy veren kohon­neen eosinofiilitason ja/tai kohon­neen uloshengitysilman typpioksidiarvon (FeNO) perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus, ks. kohta 5.1, ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan keskisuuren tai suuren inhaloitavan kortikosteroidin (ICS) annoksen ja toisen lääkevalmisteen ylläpito­hoidolla.

Krooninen rinosinuiitti, johon liittyy nenäpolypoosi (krooninen polypoottinen rinosinuiitti)

Dupixent on tarkoitettu intranasaalisten kortikosteroidien lisälääkkeeksi vaikean kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoitoon aikuisille, joiden tautia ei saada riittävän hyvään hallintaan systeemisillä kortikosteroideilla ja/tai leikkaushoidolla.

Kyhmykutina (prurigo nodularis)

Dupixent on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kyhmykutinan hoitoon aikuisille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupixent on tarkoitettu eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille ja vähintään 15 kg painaville lapsille, joiden tautia ei saada riittävän hyvään hallintaan tavanomaisella lääkehoidolla, jotka eivät siedä tällaista hoitoa tai joille ei voida harkita tällaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Keuhko­ahtaumatauti (COPD)

Dupixent on tarkoitettu lisälääkkeeksi huonossa hallinnassa olevan keuhko­ahtaumataudin ylläpito­hoitoon aikuisille, joiden sairauteen liittyy veren kohonnut eosinofiilitaso ja joita hoidetaan inhaloitavan kortikosteroidin (ICS), pitkävaikutteisen beeta2-agonistin (LABA) ja pitkävaikutteisen muskariinireseptoriantagonistin (LAMA) yhdistelmällä tai LABA- ja LAMA-valmisteiden yhdistelmällä, jos ICS ei sovi (ks. kohta 5.1).

Krooninen spontaani urtikaria

Dupixent on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille) potilaille, joiden vaste H1-antihistamiinihoitoon on riittämätön ja joiden kroonista spontaania urtikariaa ei ole hoidettu IgE:n vasta-aineilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa dupilumabin käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri (ks. kohta 4.1).

Annostus

Atooppinen ihottuma

Aikuiset

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin suositeltu annos nuorille (12–17-vuotiaille) potilaille on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Nuorille (12–17-vuotiaille) atooppista ihottumaa sairastaville potilaille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n injeksiota)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota)	300 mg

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6–11-vuotiaille lapsille on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: 6–11-vuotiaille atooppista ihottumaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n injektio) päivänä 1, ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta annoksesta
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota)	300 mg kahden viikon välein

* Vähintään 15 kg mutta alle 60 kg painavilla potilailla annos voidaan lääkärin arvion perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille atooppista ihottumaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n injektio)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n injektio)	300 mg neljän viikon välein

Dupilumabia voidaan käyttää paikallisten kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Paikallishoitoon tarkoitettuja kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö tulisi rajoittaa ainoastaan ongelmallisille alueille, kuten kasvoille, kaulalle, taive- ja genitaalialueille.

Hoidon lopettamista on harkittava atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 16 viikon hoidon jälkeen. Joidenkin aluksi osittaisen hoitovasteen saaneiden potilaiden tila saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 16 viikon ajan. Jos dupilumabihoito joudutaan keskeyttämään, potilaat voivat silti hyötyä hoidon aloittamisesta uudelleen.

Astma

Aikuiset ja nuoret

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaat) on:

- Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan oraalisilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen rinosinuiitti, aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.
- Kaikille muille potilaille aloitusannos 400 mg (kaksi 200 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 200 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6–11-vuotiaille pediatriksille potilaille on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: 6–11-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Aloituseros ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg neljän viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg kahden viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg kahden viikon välein

Suosittu annos lapsipotilaille (6–11-vuotiaat), joilla on hyväksytyn käyttöaiheen mukainen astma ja samanaikainen hyväksytyn käyttöaiheen mukainen vaikea atooppinen ihottuma, on esitetty taulukossa 2.

Samanaikaisesti oraalisilla kortikosteroideilla hoidettavien potilaiden steroidiannosta voidaan pienentää, kun dupilumabihoidolla on saavutettu kliininen vaste (ks. kohta 5.1). Steroidiannoksen pienentäminen on suositeltavaa tehdä asteittain (ks. kohta 4.4).

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Lääkärin tulee arvioida jatkuvan hoidon tarvetta potilaan astman hallinnan perusteella vähintään kerran vuodessa.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 300 mg, minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein.

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Hoidon lopettamista on harkittava kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 24 viikon hoidon jälkeen. Joillain potilailla aluksi osittainen hoitovaste saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 24 viikon ajan.

Kyhmykutina

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injektiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein.

Dupilumabia voidaan käyttää paikallisten kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä.

Kyhmykutinaa koskevien kliinisten tutkimusten tuloksia on saatavilla potilaista, jotka ovat saaneet hoitoa enintään 24 viikon ajan. Hoidon lopettamista on harkittava kyhmykutinaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 24 viikon hoidon jälkeen.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 15 kg, on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Annos
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	200 mg kahden viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 40 kg	300 mg kahden viikon välein
vähintään 40 kg	300 mg kerran viikossa

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon.

Keuhkoastumatauti (COPD)

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on 300 mg kahden viikon välein.

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Yli 52 viikkoa kestävää hoitoa ei ole tutkittu. Hoidon lopettamista on harkittava keuhkoastumatautia sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 52 viikon hoidon jälkeen.

Krooninen spontaani urtikaria

Aikuiset

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injektiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein.

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin suositeltu annos nuorille (12–17-vuotiaille) potilaille on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Nuorille (12–17-vuotiaille) kroonista spontaania urtikariaa sairastaville potilaille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n injektiota)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injektiota)	300 mg kahden viikon välein

Yli 24 viikon pituista dupilumabin käyttöä ei ole tutkittu kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa. 24 viikon jälkeen hoidon jatkamisen tarvetta tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 24 viikon hoidon jälkeen.

Unohtunut annos

Jos kerran viikossa otettava annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian, ja tästä antopäivästä alkaen aloitetaan uusi annosaikataulu.

Jos kahden viikon välein otettava annos jää väliin, injektio on annettava 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt antaa. Tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen annosaikataulun mukaan. Jos väliin jäänyttä annosta ei anneta 7 vuorokauden kuluessa, on odotettava, kunnes on alkuperäisen aikataulun mukaan aika antaa seuraava annos.

Jos neljän viikon välein otettava annos jää väliin, injektio on annettava 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt antaa. Tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen annosaikataulun mukaan. Jos väliin jäänyttä annosta ei anneta 7 vuorokauden kuluessa, se on annettava mahdollisimman pian, ja tästä antopäivästä alkaen aloitetaan uusi annosaikataulu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiaat) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 5.2).

Paino

Annoksen muuttamista potilaan painon perusteella ei suositella vähintään 12-vuotiaille astmaa tai eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaville potilaille eikä atooppista ihottumaa, kroonista polypoottista rinosinuiittia, kyhmykutinaa, keuhkohtaumatautia tai kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten atooppista ihottumaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 5 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden vaikeaa astmaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden kyhmykutinaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden keuhkohtaumatautia sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Ihon alle

Esitäytetty dupilumabikynä on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriksille potilaille. Esitäytetty dupilumabiruisku on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille sekä 6 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille pediatriksille potilaille. Esitäytettyä dupilumabikynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille.

Dupilumabi annetaan injektiona ihon alle reiteen tai vatsaan, mutta ei alle 5 cm:n etäisyydelle navasta. Jos toinen henkilö antaa injektion, voidaan käyttää myös olkavartta.

Jokainen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Jos käyttöaihe edellyttää 600 mg:n aloitusannosta (ks. Annostus kohdassa 4.2), annetaan kaksi 300 mg:n injektiota peräkkäin eri pistoskohtiin.

Pistoskohdan vaihtamista suositellaan jokaisella pistokerralla. Vältä dupilumabin pistämistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.

Potilas voi pistää dupilumabi-injektion itse tai potilaan huoltaja voi antaa injektion, jos hoidosta vastaava terveydenhuollon ammattilainen katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi. Tätä ennen anna potilaalle ja/tai hänen huoltajalleen perusteellinen opastus dupilumabin käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta pakkausselosteen lopussa olevan käyttöohjeen mukaan. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että dupilumabipistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille lapsille suositellaan, että huoltaja antaa dupilumabipistoksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Astman tai keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet

Dupilumabia ei saa käyttää astman tai keuhkohtaumataudin akuuttien oireiden tai akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon. Dupilumabia ei saa käyttää akuutin bronkospasmin tai *status asthmaticus* -tilan hoitoon.

Kortikosteroidit

Systeemisten, paikallisten tai inhaloitavien kortikosteroidien käytön äkillistä keskeyttämistä dupilumabihoidon aloittamisen yhteydessä ei suositella. Jos kortikosteroidiannoksen pienentäminen on tarpeen, se on tehtävä asteittain lääkärin suorassa valvonnassa. Kortikosteroidiannoksen pienentämiseen saattaa liittyä systeemisiä vieroitusoireita, ja/tai annoksen pienentäminen saattaa tuoda esiin sairauksia, joita systeeminen kortikosteroidihoito on aiemmin peittänyt.

Systeemisten kortikosteroidien käyttö voi vähentää tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden pitoisuuksia. Tämä on otettava huomioon, kun arvioidaan, liittyykö oraalisia kortikosteroideja käyttävän potilaan sairauteen tyypin 2 tulehdusta (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyys

Jos potilaalla ilmenee välitön tai viivästynyt systeeminen yliherkkyysreaktio, keskeytä dupilumabin antaminen välittömästi ja aloita asianmukainen hoito. Joitakin tapauksia anafylaktisia reaktioita, angioedeemaa ja seerumitautia tai seerumitaudin kaltaista reaktiota on ilmoitettu. Anafylaktisten reaktioiden ja angioedeeman ilmaantumiseen kulunut viive dupilumabi-injektion jälkeen on ollut muutamasta minuutista seitsemään päivään asti (ks. kohta 4.8).

Eosinofiiliset sairaudet

Astman tutkimusohjelmaan osallistuneilla, dupilumabia saaneilla aikuispotilailla on ilmoitettu eosinofiilisen keuhkokuumeen tapauksia ja eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin (EGPA) tunnusmerkit täyttäneitä vaskuliittitapauksia. Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin tutkimusohjelmaan osallistuneilla, dupilumabia tai lumelääkettä saaneilla ja samanaikaista astmaa sairastavilla

aikuispotilailla on ilmoitettu EGPA:n tunnusmerkit täyttäneitä vaskuliittitapauksia. Lääkärin on tarkkailtava vaskuliittiin liittyvää ihottumaa, keuhko-oireiden pahenemista, sydänkomplikaatioita ja/tai neuropatiaa niillä potilailla, joilla esiintyy eosinofiliaa. Astmaan hoitoa saavilla potilailla saattaa ilmetä vakavaa systeemistä eosinofiliaa, johon liittyy joskus eosinofiilisen keuhkokuumeen klinisiä piirteitä tai eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin tunnusmerkit täyttävän vaskuliitin klinisiä piirteitä. Näitä sairauksia hoidetaan usein systeemisillä kortikosteroideilla. Tällaisiin tapahtumiin saattaa yleensä, mutta ei aina, liittyä suun kautta annettavan kortikosteroidihoidon vähentäminen.

Loismatoinfektio

Potilaat, joilla oli todettu loismatoinfektio, suljettiin pois klinisistä tutkimuksista. Koska dupilumabi estää IL-4/IL-13-signaalivälitystä, se saattaa vaikuttaa immuunivasteeseen loismatoinfektioita kohtaan. Potilaiden mahdollinen matoinfektio on hoidettava ennen dupilumabihoidon aloittamista. Jos potilas saa infektion dupilumabihoidon aikana eikä loismatoinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä saada hoitovastetta, dupilumabihoito on keskeytettävä, kunnes infektio on hävinnyt. Astmaa koskeneeseen pediatriseen kehitysohjelmaan osallistuneilla 6–11-vuotiailla lapsilla ilmoitettiin kihomatotautitapauksia (ks. kohta 4.8).

Silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyvät tapahtumat

Dupilumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyviä tapahtumia erityisesti potilailla, joilla on atooppinen ihottuma. Osa potilaista ilmoitti sidekalvo- tai sarveiskalvotulehdukseen liittyneen näköhäiriöitä (esim. näön hämärtymistä) (ks. kohta 4.8).

Kehota potilaita ilmoittamaan uusista tai pahenevista silmäoireista terveydenhuollon ammattilaiselle. Dupilumabia saaneille potilaille, joille kehittyy sidekalvotulehdus, joka ei parane tavanomaisella hoidolla, tai sarveiskalvotulehdukseen viittaavia oireita, on tehtävä tarvittaessa silmätutkimus (ks. kohta 4.8).

Samanaikaisesti astmaa sairastavat potilaat

Neuvo dupilumabia käyttäviä, samanaikaisesti astmaa sairastavia potilaita, että heidän ei pidä itse säätää tai lopettaa astmalääkkeiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Seuraa samanaikaista astmaa sairastavien potilaiden tilaa huolellisesti dupilumabihoidon lopettamisen jälkeen.

Rokotukset

Elävien rokotteiden ja elävien heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä dupilumabin kanssa on vältettävä, sillä samanaikaisen käytön klinistä turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Suositellaan, että potilaille annetaan kaikki ajantasaiset elävät ja elävät heikennetyt rokotteet voimassaolevien rokotussuosittelusten mukaisesti ennen dupilumabihoidon aloittamista. Ei ole saatavilla klinisiä tietoja, joiden pohjalta voitaisiin antaa tarkempia ohjeita elävien rokotteiden tai elävien heikennettyjen rokotteiden antamisesta dupilumabia käyttäville potilaille. Immuunivasteita DTaP- ja meningokokkipolysakkaridirokotteelle on tutkittu (ks. kohta 4.5).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 300 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 80 (E433)

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg:n (2 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immuunivasteita rokotukselle arvioitiin tutkimuksessa, jossa atooppista ihottumaa sairastavat potilaat saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa 16 viikon ajan. 12 viikon kuluttua dupilumabin antamisesta potilaat rokotettiin T-soluista riippuvaisella DTaP-rokotteella tai T-soluista riippumattomalla meningokokkipolysakkaridirokotteella, ja immuunivasteet arvioitiin 4 viikon kuluttua. Vasta-ainevasteet sekä tetanus- että meningokokkipolysakkaridirokotteelle olivat samanlaiset dupilumabia ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. Tutkimuksessa ei todettu haitallisia yhteisvaikutuksia kummankaan ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen ja dupilumabin välillä.

Näin ollen dupilumabia saaville potilaille voidaan samanaikaisesti antaa tällä hetkellä käytössä olevia inaktivoituja tai ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Lisätietoa elävistä rokotteista, ks. kohta 4.4.

Atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin CYP-substraattien farmakokinetiikkaa. Tästä tutkimuksesta kerätyt tiedot eivät viitanneet siihen, että dupilumabilla olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C19-, CYP2D6- tai CYP2C9-entsyymien toimintaan.

Dupilumabilla ei odoteta olevan vaikutusta samanaikaisesti annettujen muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. Populaatioanalyysin perusteella yleisesti samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla ei ollut vaikutusta dupilumabin farmakokinetiikkaan keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja dupilumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dupilumabia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dupilumabi ihmisen rintamaitoon tai imeytyykö se nieltynä systeemisesti. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko dupilumabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dupilumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia atooppisen ihottuman, astman ja kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoidon yhteydessä ovat injeksiokohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, edeema, kutina, kipu ja turpoaminen), silmän sidekalvotulehdus, allerginen sidekalvotulehdus, artralgia, huuliherpes ja eosinofilia. Lisäksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja keuhkohtaumataudin hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksena injeksiokohdan mustelma. Keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksina myös injeksiokohdan kovettuma ja injeksiokohdan dermatiitti. Keuhkohtaumataudin hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksena myös injeksiokohdan ihottuma ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidon

yhteydessä injektiokohdan hematooma. Joitakin harvinaisia tapauksia, joissa potilaalla on ilmennyt seerumitauti, seerumitaudin kaltainen reaktio, anafylaktinen reaktio tai haavainen sarveiskalvotulehdus, on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetyt dupilumabin turvallisuustiedot on saatu ensisijaisesti 12 satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui atooppista ihottumaa, astmaa ja kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavia potilaita. Näihin tutkimuksiin osallistuneista potilaista 4 206 potilasta sai dupilumabia ja 2 326 potilasta sai lumelääkettä kontrolloidun vaiheen aikana, ja ne edustavat dupilumabin yleistä turvallisuusprofiilia.

Taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7: Luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	Yleinen	Sidekalvotulehdus* Huuliherpes*
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleinen	Eosinofilia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen Harvinainen	Angioedeema [#] Anafylaktinen reaktio Seerumitauti Seerumitaudin kaltainen reaktio
<i>Silmät</i>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Allerginen sidekalvotulehdus* Sarveiskalvotulehdus* [#] Luomitulehdus* [†] Silmien kutina* [†] Kuivat silmät* [†] Haavainen sarveiskalvotulehdus* ^{†#}
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Melko harvinainen	Kasvohottuma [#]
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen	Artralgia [#]
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, edeema, kutina, kipu, turvotus ja mustelma)

*Silmissä havaitut haittavaikutukset ja huuliherpes ilmenivät pääasiassa atooppista ihottumaa koskevilla tutkimuksissa.

[†]Silmien kutinaa, luomitulehdusta ja silmien kuivuutta todettiin esiintymistiheydellä yleinen ja haavaista sarveiskalvotulehdusta esiintymistiheydellä melko harvinainen atooppista ihottumaa koskevilla tutkimuksissa.

[#] Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Dupilumabin antamisen jälkeen on ilmoitettu anafylaktisia reaktioita, angioedeemaa ja seerumitautia tai seerumitaudin kaltaisia reaktioita (ks. Kohta 4.4).

Silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyvät tapahtumat

Atooppista ihottumaa arvioineissa tutkimuksissa silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdusta ilmeni enemmän dupilumabia saaneilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin. Useimmilla potilailla sidekalvo- tai sarveiskalvotulehdus parani tai alkoi lievittyä hoitojakson aikana. Atooppista ihottumaa arvioineissa pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehduksen esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla edelleen vastaavat kuin lumekontrolloitujen atooppista ihottumaa arvioineiden tutkimusten dupilumabihaarassa. Astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla sidekalvo- tai sarveiskalvotulehduksen esiintyvyys oli pieni ja oiretta esiintyi yhtä paljon dupilumabi- ja lumeryhmissä. Kroonista polypoottista rinosinuiittia tai kyhmykutinaa sairastavilla potilailla sidekalvotulehdusta ilmeni useammin dupilumabi- kuin lumeryhmissä, mutta harvemmin kuin atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla. Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta tai kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla sidekalvotulehduksen esiintyvyys oli pieni ja oiretta esiintyi yhtä paljon dupilumabi- ja lumeryhmissä. Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, kyhmykutinan, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja kroonisen spontaanin urtikarian tutkimusohjelmissa ei ilmoitettu yhtäkään sarveiskalvotulehdustapausta (ks. kohta 4.4).

Herpeettinen ekseema

Herpeettistä ekseemaa ilmoitettiin alle 1 %:lla tutkittavista dupilumabiryhmissä ja alle 1 %:lla lumelääkeryhmässä 16 viikon pituisissa atooppista ihottumaa koskeneissa aikuisilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa. Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää aikuisilla arvioineissa 52 viikkoa kestäneessä atooppista ihottumaa koskeneessa tutkimuksessa herpeettistä ekseemaa ilmoitettiin 0,2 %:lla tutkittavista dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 1,9 %:lla lumelääkkeen ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää saaneiden ryhmässä. Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) nämä esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla pysyneet vakaina.

Eosinofilia

Atooppisen ihottuman, astman, kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian käyttöaiheissa dupilumabia saaneilla potilailla eosinofiilien määrä suureni aluksi keskimäärin enemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla lähtötilanteeseen verrattuna. Tutkimushoidon aikana eosinofiiliarvot pienenevät lähelle lähtötilanteen arvoja ja palautuivat lähtötasolle astman hoidon turvallisuutta arvioivan avoimen jatkotutkimuksen aikana (TRAVERSE). Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) keskimääräiset veren eosinofiilipitoisuudet pienenevät alle lähtöarvon viikkoon 20 mennessä ja arvot pysyivät tällaisina jopa 5 vuoden ajan. Kyhmykutinan yhteydessä keskimääräisten veren eosinofiilipitoisuuksien ei todettu suurentuneen verrattuna lumelääkettä saaneisiin (PRIME ja PRIME2). Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen käyttöaiheissa ja keuhkohtaumataudin käyttöaiheissa (BOREAS ja NOTUS) veren eosinofiilipitoisuuksien keskiarvot ja mediaanit pienenevät lähelle lähtötilanteen arvoja tai pysyivät lähtötilanteen arvoja pienempinä tutkimushoidon aikana.

Hoidon aikana ilmaantunutta eosinofiliaa (vähintään 5 000 solua/ μ l) havaittiin alle 3 %:lla dupilumabia saaneista ja alle 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (SOLO1-, SOLO2-, AD-1021-, DRI12544-, QUEST- ja VOYAGE-tutkimuksissa; SINUS-24- ja SINUS-52-tutkimuksissa; PRIME- ja PRIME2-tutkimuksissa; TREET-tutkimuksen osissa A ja B; BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa; ja CUPID-tutkimuksissa A, B ja C).

AD-1539-tutkimuksessa havaittiin hoidon aikana ilmaantunutta eosinofiliaa (vähintään 5 000 solua/ μ l) 8,4 %:lla dupilumabia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Hoitojakson päättyessä eosinofiilimäärien mediaani oli pienentynyt lähtötilanteen arvoja pienemmäksi.

Infektiot

Atooppista ihottumaa koskeneissa 16 viikon pituisissa aikuisilla tehdyissä kliinisissä monoterapiatutkimuksissa ilmoitettiin vakavia infektiota 1,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ja 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista. 52 viikon mittaisessa atooppista ihottumaa aikuisilla koskeneessa CHRONOS-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektiota 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ja 0,2 %:lla dupilumabia saaneista potilaista. Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) vakavien infektioiden esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla pysyneet vakaina.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla astmaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. 24 viikon mittaisella ajanjaksolla tarkastelluissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ilmoitettiin vakavia infektiota 1,0 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 52 viikon mittaisessa QUEST-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektiota 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kroonista polypootista rinosinuiittia koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. 52 viikon mittaisessa SINUS-52-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektiota 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kyhmykutinaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ilmoitettiin vakavia infektiota 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla potilailla (32,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (24,8 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneiden TREET-tutkimusten (osat A ja B) yhdistetyissä turvallisuustiedoissa 24 viikon ajalta. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi lumelääkettä saaneilla potilailla (41,2 %) kuin dupilumabia saaneilla (35,8 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A). Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneiden TREET-tutkimusten (osat A ja B) 24 viikon mittaisella ajanjaksolla tarkastelluissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa vakavia infektiota ilmoitettiin 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A) ei ilmoitettu vakavia infektiota. Ylähengitystieinfektioiden (joihin kuului useita haaittavaikutustermejä, kuten COVID-19-infektio, sinuiitti ja ylähengitystieinfektio) ilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla potilailla (17,2 %) kuin lumelääkettä saaneilla (10,3 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa TREET -tutkimuksessa (osat A ja B) ja numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla (26,9 %) kuin lumelääkettä saaneilla (20,6 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A).

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla keuhkohtaumatautia koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Vakavia infektiota ilmoitettiin 4,9 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 4,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kroonista spontaania urtikariaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa havaittiin vakavia infektiota 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin myös dupilumabiin liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Lääkevasta-ainemäärittelyissä (anti-drug-antibody, ADA) todetuilla vasteilla ei yleensä ollut vaikutusta dupilumabialtistukseen tai dupilumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Noin 5 %:lla atooppista ihottumaa, astmaa tai kroonista polypottista rinosinuiittia sairastavista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 2 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 2 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita. Samankaltaisia tuloksia havaittiin kyhmykutinaa sairastavilla aikuisilla, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla (6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä), jotka saivat dupilumabia joko 200 mg kahden viikon välein, 200 mg neljän viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein 16 viikon ajan, sekä astmaa sairastavilla lapsilla (6–11-vuotiailla), jotka saivat dupilumabia 100 mg kahden viikon välein tai 200 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan. Samankaltaisia ADA-vasteita havaittiin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla, jotka saivat dupilumabia enintään 5 vuoden ajan pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225).

Noin 16 %:lle nuorista atooppista ihottumaa sairastavista potilaista, jotka saivat 300 mg tai 200 mg dupilumabia kahden viikon välein 16 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 5 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 9 %:lle astmapotilaista, jotka saivat dupilumabia 200 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 4 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 4 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 1 %:lle eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavista vähintään 1-vuotiaista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa (≥ 40 kg), 300 mg kahden viikon välein (≥ 30 – < 60 kg), 200 mg kahden viikon välein (≥ 15 – < 30 kg) tai 100 mg kahden viikon välein (≥ 5 – < 15 kg) 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; ADA-vasteet eivät olleet pitkäkestoisia eivätkä neutraloivia.

Noin 8 %:lle keuhkohtaumatautia sairastavista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 3 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 4,7 %:lle kroonista spontaania urtikariaa sairastavista aikuisista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavista nuorista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg tai 200 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 0,5 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 1 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Iästä ja potilasryhmästä riippumatta enintään 7 %:lla lumelääkeryhmien potilaista saatiin positiivinen tulos dupilumabivasta-aineille; enintään 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja enintään 2 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Alle 1 %:lla hyväksyttyä dupilumabiannosta saaneista potilaista todettiin suuren titterin ADA-vasteita, joihin liittyi pienentynyt altistus ja heikentynyt teho. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin seerumitauti ja yhdellä seerumitaudin kaltainen reaktio (alle 0,1 %), joihin liittyi suuria ADA-tittereitä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 250 iältään 12–17-vuotiaasta potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (AD-1526). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla, joita seurattiin viikolle 16 asti, oli samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 367 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma (AD-1652). Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuusprofiili näillä potilailla oli viikkoon 16 asti samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset lapset

Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 161 potilasta, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (AD-1539). Tutkimuksen alaryhmässä oli 124 potilasta, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma. Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuusprofiili tässä ikäryhmässä oli viikkoon 16 asti samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

Käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 27 pediatria potilasta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli keskivaikea tai vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma (AD-1924). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla viikkoon 16 asti vastasi keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja vähintään 6 kuukauden ikäisillä pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettua turvallisuusprofiilia.

Astma

Nuoret (12–17-vuotiaat)

52 viikon mittaiseen QUEST-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 107 astmaa sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli aikuisilla todetun kaltainen.

Dupilumabin pitkäaikaikäskäytön turvallisuutta arvioitiin 89 nuorella potilaalla, jotka osallistuivat keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa käsittelevään avoimeen jatkotutkimukseen (TRAVERSE). Tutkimuksessa potilaita seurattiin enintään 96 viikon ajan. Dupilumabin turvallisuusprofiili TRAVERSE-tutkimuksessa vastasi keskeisissä astmatutkimuksissa enintään 52 hoitoviikon aikana havaittua turvallisuusprofiilia.

6–11-vuotiaat lapset

Keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla (VOYAGE) ilmoitettiin lisäksi haittavaikutuksena kihomatotautia 1,8 %:lla dupilumabiryhmien tutkittavista (5 tutkittavalla) mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmän tutkittavista. Kaikki kihomatotautitapaukset olivat lieviä tai keskivaikeita, ja tutkittavat toipuivat loismatoinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä ilman dupilumabihoidon keskeyttämistä.

Keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla ilmoitettiin eosinofiliaa (veren eosinofiilipitoisuus $\geq 3\,000$ solua/ μ l tai tutkijan haittatapahtumaksi arvioima tapahtuma) 6,6 %:lla dupilumabiryhmien tutkittavista ja 0,7 %:lla lumelääkeryhmän tutkittavista. Useimmat eosinofiliatapaukset olivat lieviä tai keskivaikeita, eikä niihin liittynyt kliinisiä oireita. Nämä tapaukset olivat ohimeneviä, vähenivät ajan myötä eivätkä johtaneet dupilumabihoidon keskeyttämiseen.

Dupilumabin pitkäaikaikäskäytön turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa (EXCURSION) keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka olivat aiemmin osallistuneet VOYAGE-tutkimukseen. EXCURSION-tutkimukseen mukaan otetuista 365 potilaasta 350 oli mukana 52 viikon mittaisen hoidon loppuun asti ja 228 potilasta oli mukana 104 viikkoa kumulatiivisesti kestäneen hoidon loppuun asti (VOYAGE ja EXCURSION). Dupilumabin pitkän aikavälin turvallisuusprofiili EXCURSION-tutkimuksessa vastasi keskeisessä astmatutkimuksessa (VOYAGE) havaittua turvallisuusprofiilia 52 viikon mittaisen hoidon aikana.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Nuoret (12–17-vuotiaat)

TREET-tutkimuksiin (osat A ja B) otettiin mukaan yhteensä 99 eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavaa 12–17-vuotiasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli aikuisilla todetun kaltainen.

1–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 101 iältään 1–11-vuotiasta lasta, joilla oli eosinofiilinen ruokatorvitulehdus (EoE KIDS, osa A). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla viikkoon 16 asti oli samankaltainen kuin eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla nuorilla potilailla todettu turvallisuusprofiili.

Yhteensä 98 potilaalle, jotka olivat olleet mukana osan A loppuun asti, tarjottiin mahdollisuutta osallistua 36 viikon mittaiseen aktiivisella hoidolla toteutettuun jatkovaiheeseen (EoE KIDS, osa B). Dupilumabin turvallisuusprofiili oli viikkoon 52 asti samankaltainen kuin viikon 16 kohdalla havaittu turvallisuusprofiili.

Krooninen spontaani urtikaria

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin 12:lla 12–17-vuotiaalla nuorella, joilla oli krooninen spontaani urtikaria ja jotka osallistuivat CUPID-tutkimuksiin (tutkimukset A, B ja C). Yhdellä dupilumabihoitoa saaneella nuorella ilmoitettiin haittatapahtuma.

Pitkäaikaiskäytön turvallisuus

Atooppinen ihottuma

Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän (CHRONOS-tutkimus) turvallisuusprofiili aikuisilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla oli viikolle 52 asti vastaava kuin viikolla 16 havaittu turvallisuusprofiili. Dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta arvioitiin avoimessa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (AD-1434). Dupilumabin turvallisuusprofiili viikolle 52 asti seuratuilla potilailla oli samankaltainen kuin viikolla 16 AD-1526-, AD-1652- ja AD-1539-tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili. Lapsilla ja nuorilla havaittu dupilumabin pitkän aikavälin turvallisuusprofiili vastasi atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla havaittua turvallisuusprofiilia.

Vaiheen 3 monikeskustutkimuksena toteutetussa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) dupilumabin toistuvien annosten pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 2 677 aikuisella, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Potilaat saivat 300 mg annoksen viikoittain (99,7 %) ja näistä potilasta 179 osallistui tutkimukseen vähintään 260 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa jopa 5 vuoden ajalta havaittu dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen verrokkitutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Astma

Dupilumabin turvallisuusprofiili 96 viikon mittaisessa turvallisuustutkimuksessa (TRAVERSE) vastasi keskeisissä astmatutkimuksissa enintään 52 viikon ajan hoitoa saaneilla potilailla havaittua turvallisuusprofiilia.

Dupilumabin turvallisuusprofiili astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka osallistuivat 52 viikon mittaiseen pitkän aikavälin turvallisuustutkimukseen (EXCURSION), vastasi keskeisessä astmatutkimuksessa (VOYAGE) havaittua turvallisuusprofiilia 52 viikon mittaisen hoidon aikana.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti

Dupilumabin turvallisuusprofiili kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavilla aikuisilla oli viikolle 52 asti vastaava kuin viikon 24 kohdalla havaittu turvallisuusprofiili.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin turvallisuusprofiili aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla (TREET, osa C) ja 1–11-vuotiailla lapsilla (EoE KIDS, osa B) oli viikkoon 52 asti yleisesti yhdenmukainen TREET-tutkimuksen osissa A ja B viikon 24 kohdalla ja EoE KIDS -tutkimuksen osassa A viikon 16 kohdalla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dupilumabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa tarkkaile potilasta haittavaikutusten oireiden tai merkkien varalta ja anna potilaalle välittömästi sopivaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautien lääkkeet, ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja, ATC-koodi: D11AH05

Vaikutusmekanismi

Dupilumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka estää interleukiini 4- ja interleukiini 13 -signaalivälitystä. Dupilumabi estää IL-4-signaalivälitystä tyypin I reseptorin (IL4Rα/γc) kautta ja sekä IL-4- että IL-13-signaalivälitystä tyypin II reseptorin (IL-4Rα/IL-13Rα) kautta. IL-4 ja IL-13 ovat keskeisiä ihmisen tyypin 2 tulehdussairauksien, kuten atooppisen ihottuman, astman, kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, kyhmykutinan, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen, keuhkoastman ja kroonisen spontaanin urtikarian syntyyn vaikuttavia tekijöitä. Potilaiden IL-4/IL-13-signaalintireitin toiminnan estäminen dupilumabilla vähentää monien tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineiden pitoisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä atooppisen ihottuman tutkimuksissa dupilumabihoiton yhteydessä todettiin lähtötilanteen arvoista pienentyneitä tyypin 2 immunitietin biomerkkiaineiden, kuten CCL17-kemokiinin (thymus and activation regulated chemokine, TARC), seerumin kokonais-IgE:n ja seerumin allergeenispesifisen IgE:n, pitoisuuksia. Dupilumabihoiton aikana atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla havaittiin atooppisen ekseeman aktiivisuuteen ja vaikeusasteeseen yhdistetyn biomarkkerin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), pitoisuuksien pienenemistä.

Aikuisilla ja nuorilla astmapotilailla dupilumabihoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen tyypin 2 biomerkkiaineiden pitoisuuksia eli uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) pitoisuutta sekä eotaksiini 3:n, kokonais-IgE:n, allergeenispesifisen IgE:n, TARC:n ja periostiinin pitoisuuksia veressä. Nämä tyypin 2

tulehdusreaktion biomerkkiaineiden pitoisuudet pienenivät vastaavanlaisesti sekä annostusohjelmalla 200 mg kahden viikon välein että annostusohjelmalla 300 mg kahden viikon välein. Pediatrisilla (6–11-vuotiailla) astmapotilailla dupilumabihoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen tyyppin 2 biomerkkiaineiden pitoisuuksia eli uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) pitoisuutta sekä kokonais-IgE:n, allergeenispesifisen IgE:n ja TARC:n pitoisuuksia veressä. Näiden biomerkkiaineiden pitoisuudet laskivat 2 viikon hoidon aikana lähelle alinta mahdollista tasoa lukuun ottamatta IgE:tä, jonka pitoisuus pieneni hitaammin. Vaikutukset biomerkkiaineiden pitoisuuksiin säilyivät koko hoidon ajan.

Keuhkoahautautipotilailla dupilumabihoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna tyyppin 2 biomerkkiaineiden, kuten FeNO:n ja kokonais-IgE:n, pitoisuuksia. FeNO-pitoisuuden pieneminen havaittiin viikkoon 4 mennessä. Nämä tyyppin 2 biomerkkiaineisiin kohdistuvat vaikutukset säilyivät koko dupilumabihoidon ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus atooppisen ihottuman hoidossa

Atooppista ihottumaa sairastavat aikuiset

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin sekä monoterapiana että yhdistettynä paikallisiin kortikosteroideihin kolmessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (SOLO 1, SOLO 2 ja CHRONOS). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 2 119 vähintään 18-vuotiasta, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavaa potilasta, joiden ihottuman vaikeusaste oli IGA-mittarilla (tutkijalääkärin tekemä yleinen arviointi, Investigator's Global Assessment) ≥ 3 ja ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavalla EASI-mittarilla (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 ja joilla ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) oli vähintään 10 %. Näiden kolmen tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste paikallislääkitykseen oli ollut aiemmin riittämätön.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa potilaat saivat dupilumabia ihon alle injektioina, jotka annettiin seuraavasti: 1) dupilumabia 600 mg:n aloitusannos (kaksi 300 mg:n injektiota) päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein, tai 2) dupilumabia 600 mg:n aloitusannos päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg kerran viikossa, tai 3) vastaavanlaista lumelääkettä. Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä (kuten vahvempia paikallisia steroideja tai systeemisiä immuunisalpaajia) tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Oirelääkitystä käyttäneiden katsottiin olevan potilaita, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

Päätemuuttajat

Kaikissa kolmessa keskeisessä tutkimuksessa samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttajat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja joilla pistemäärä IGA-asteikolla 0–4 oli pienentynyt vähintään 2 pistettä, ja niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-mittarilla (EASI-75) arvioituna vähintään 75 %:n paraneminen. Keskeiset toissijaiset ja muut kliinisesti merkittävät toissijaiset päätemuuttajat on esitetty taulukossa 8.

Lähtötilanteen tiedot

Monoterapiatutkimusten (SOLO 1 ja SOLO 2) kaikissa hoitoryhmissä tutkittavien keskimääräinen ikä oli 38,3 vuotta ja keskimääräinen paino 76,9 kg; tutkittavista 42,1 % oli naisia, 68,1 % valkoihoisia, 21,8 % aasialaisia ja 6,8 % tummaihoisia. Näissä tutkimuksissa 51,6 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 3 (keskivaikea atooppinen ihottuma), 48,3 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA oli 4 (vaikea atooppinen ihottuma) ja 32,4 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia. Lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 33,0, lähtötilanteen viikoittaisen kutinan määrä oli NRS-asteikolla (Numerical Rating Scale) mitattuna keskimäärin 7,4, lähtötilanteen keskimääräinen POEM-pistemäärä 20,5, lähtötilanteen keskimääräinen DLQI-pistemäärä 15,0 ja lähtötilanteen keskimääräinen HADS-kokonaispistemäärä 13,3.

Tutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (CHRONOS), kaikkien hoitoryhmien tutkittavien keskimääräinen ikä oli 37,1 vuotta ja keskimääräinen paino 74,5 kg;

tutkittavista 39,7 % oli naisia, 66,2 % valkoihoisia, 27,2 % aasialaisia ja 4,6 % tummaihoisia. Tässä tutkimuksessa 53,1%:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 3, 46,9 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA oli 4 ja 33,6 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia. Lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 32,5, viikoittaisen kutinan määrä oli NRS-asteikolla mitattuna 7,3, lähtötilanteen keskimääräinen POEM-pistemäärä 20,1, lähtötilanteen keskimääräinen DLQI-pistemäärä 14,5 ja lähtötilanteen keskimääräinen HADS-kokonaispistemäärä 12,7.

Kliininen vaste

16 viikon pituiset monoterapiatutkimukset (SOLO 1 ja SOLO 2) ja 52 viikon pituinen tutkimus, jossa annettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (CHRONOS)

SOLO 1-, SOLO 2- ja CHRONOS-tutkimuksissa merkittävästi suurempi osa dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista oli saavuttanut 16 viikon kuluttua lähtötilanteesta IGA-mittarilla arvioitun hoitovasteen 0 tai 1, EASI-75-vasteen ja/tai kutinan lievittymisen vähintään neljällä NRS-pisteellä (keskeinen toissijainen päätemuuttuja) lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 8).

Lumelääkettä tai lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla dupilumabia yksinään tai paikallisen kortikosteroidin kanssa saavien ryhmään satunnaistetuista potilaista kutina lievittyi NRS-mittarilla arvioituna nopeasti (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi jo viikolla 2; $p < 0,01$ [lumelääke] ja $p < 0,05$ [lumelääke ja paikallinen kortikosteroidi]).

CHRONOS-tutkimuksessa dupilumabilla havaittiin pitkäkestoinen, viikkoon 52 asti jatkunut hoitovaikutus (ks. taulukko 8).

Kaikkien kolmen tutkimuksen tehoa koskevat tulokset samanaikaisille ensisijaisille, keskeisille toissijaisille ja muille kliinisesti merkittävälle toissijaisille päätemuuttujille on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Tehoa koskevat tulokset dupilumabimonoterapialle viikon 16 kohdalla (FAS) sekä dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidin (TCS)^a käytölle viikon 16 ja viikon 52 kohdalla

	SOLO 1, viikko 16 (FAS) ^b		SOLO 2, viikko 16 (FAS) ^b		CHRONOS, viikko 16 (FAS) ^h		CHRONOS, viikko 52 (FAS viikolla 52) ^h	
	Lume- lääke	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein	Lume- lääke	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein	Lumelääke ja TCS	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein ja TCS	Lumelääke ja TCS	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein ja TCS
Satunnaistettuja potilaita	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 tai 1 ^c , % vasteen saaneita ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % vasteen saaneita ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % vasteen saaneita ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % vasteen saaneita ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräi- nen muutos lähtötilantees- ta, % (+/- 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)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^{d, e, f}	12,3 % (26/212)	40,8 % ^g (87/213)	9,5 % (21/221)	36,0 % ^g (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % ^g (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % ^g (44/86)

SE = keskvirhe (standard error)

^a Kaikki potilaat saivat taustahoitona paikallisia kortikosteroideja ja saivat käyttää paikallisesti kalsineuriinin estäjiä.

^b Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^c Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja jolla pistemäärä IGA-asteikolla 0–4 oli pienentynyt vähintään 2 pistettä.

^d Potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^e Niiden potilaiden määrä, joilla oli nimittäjänä lähtötilanteen kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä ≥ 4.

^f Viikon 2 kohdalla kutina lievenyi vähintään neljällä NRS-pisteellä merkittävästi suuremmalla osalla potilaista dupilumabiryhmässä kuin lumeryhmässä (p < 0,05).

^g p-arvo < 0,0001, tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen

^h Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat. Viikon 52 täydellinen analyysisarja sisältää kaikki potilaat, jotka oli satunnaistettu vähintään yhtä vuotta ennen primaarianalyysin viimeistä tietojenkeräyspäivää.

ⁱ nimellinen p-arvo = 0,0005

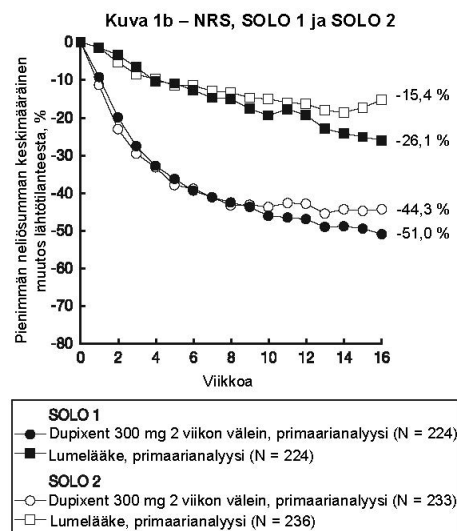
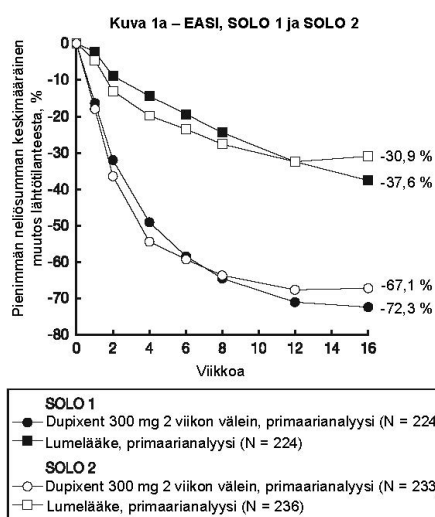
^j nimellinen p-arvo < 0,0001

SOLO 1-, SOLO 2- ja CHRONOS-tutkimuksissa havaittiin samankaltaisia tuloksia potilailla, jotka saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa.

Kuvassa 1a esitetään EASI-mittarilla arvioitu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta ja kuvassa 1b NRS-asteikolla arvioitu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta enintään 16 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen SOLO 1- ja SOLO 2 -tutkimuksissa.

Kuvassa 2a esitetään EASI-mittarilla arvioitu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta ja kuvassa 2b NRS-asteikolla arvioitu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta enintään 52 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen CHRONOS-tutkimuksessa.

Kuva 1: EASI-arvojen (kuva 1a) ja NRS-arvojen (kuva 1b) keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta SOLO 1^a- ja SOLO 2^a -tutkimuksissa (FAS)^b

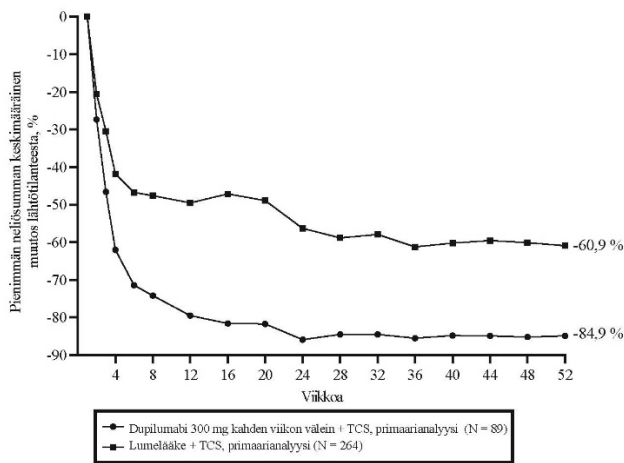


^a Tehoa mittaavien päätemuuttujien primaarianalyysissä potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

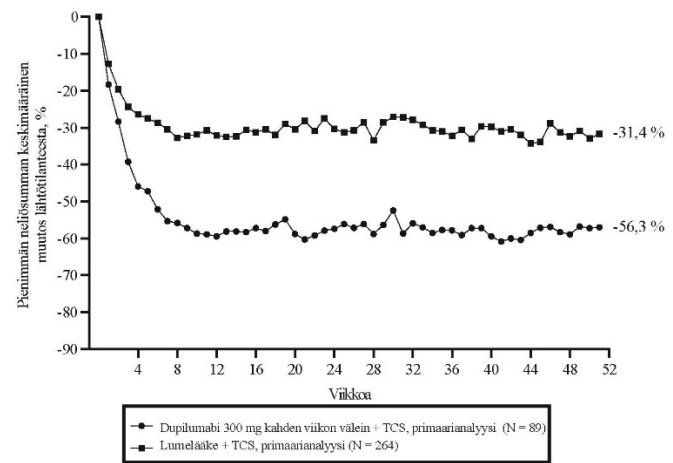
^b Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

Kuva 2: EASI-arvojen ja kutinan NRS-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta CHRONOS^a-tutkimuksessa (FAS viikolla 52)^b

Kuva 2a. EASI, CHRONOS



Kuva 2b. NRS, CHRONOS



^a Tehoa mittaavien päätemuuttujien primaarianalyysissä potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^b Viikon 52 täydellinen analyysisarja sisältää kaikki potilaat, jotka oli satunnaistettu vähintään yhtä vuotta ennen primaarianalyysin viimeistä tietojenkeräyspäivää.

Hoitovaikutukset SOLO 1-, SOLO 2- ja CHRONOS-tutkimusten alaryhmissä (paino, ikä, sukupuoli, rotu ja taustahoito, immuunisalpaajat mukaan lukien) olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa kussakin näistä tutkimuksista.

Kliininen vaste potilailla, joiden sairautta ei ollut saatu riittävästi hallintaan siklosporiinilla, jotka eivät sietäneet siklosporiinia tai joille ei ollut suositeltavaa käyttää siklosporiinia (CAFE-tutkimus, Clinical response in patients not adequately controlled with, intolerant to, or for whom ciclosporin treatment was inadvisable)

CAFE-tutkimuksessa arvioitiin paikallisen kortikosteroidin kanssa samanaikaisesti annetun dupilumabin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna 16 viikon mittaisen hoitojakson aikana atooppista ihottumaa sairastavilla aikuispotilailla, joiden sairautta ei ollut saatu riittävästi hallintaan suun kautta annettavalla siklosporiinilla, jotka eivät sietäneet suun kautta annettavaa siklosporiinia tai joille tällainen hoito oli sillä hetkellä vasta-aiheinen tai ei ollut lääketieteellisesti suositeltavaa.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 325 potilasta, joista 210 oli aiemmin altistunut siklosporiinille ja 115 ei ollut koskaan altistunut siklosporiinille, koska siklosporiinihoito ei ollut heille lääketieteellisesti suositeltavaa. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 38,4 vuotta, 38,8 % oli naisia, lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 33,1, keskimääräinen BSA oli 55,7, lähtötilanteessa NRS-mittarilla arvioitu viikoittainen keskimääräinen kutina oli 6,4 ja lähtötilanteen keskimääräinen DLQI oli 13,8.

16 viikkoa kestäneen CAFE-tutkimuksen ensisijaisesta päätemuuttujasta (EASI-75-tuloksen saavuttaneiden potilaiden osuus) ja toissijaisista päätemuuttujista on esitetty yhteenveto taulukossa 9.

Taulukko 9: CAFE-tutkimuksen ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

	Lumelääke ja TCS	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein ja TCS	Dupilumabi 300 mg viikon välein ja TCS
<i>Satunnaistettuja potilaita</i>	108	107	110
EASI-75, % vasteen saaneita	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(kaikki p-arvot < 0,0001, tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

52 viikon mittaisen CHRONOS-tutkimuksen aikana CAFE-tutkimuksen populaation kaltaisessa potilaiden alaryhmässä 69,6 % dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneista potilaista ja 18,0 % lumelääkettä saaneista potilaista saavutti EASI-75-tuloksen viikolla 16. Viikolla 52 EASI-75-tuloksen saavuttaneita oli dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneista potilaista 52,4 % ja lumelääkettä saaneista potilaista 18,6 %. Tässä potilaiden osajoukossa kutinan NRS-arvon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta oli dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneilla potilailla -51,4 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla -30,2 % viikolla 16. Viikolla 52 vastaava prosentuaalinen muutos oli dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneilla -54,8 % ja lumelääkettä saaneilla -30,9 %.

Vasteen säilyminen ja pysyvyys (SOLO CONTINUE -tutkimus)

Vasteen säilymisen ja pysyvyyden arvioimiseksi SOLO 1- ja SOLO 2-tutkimuksissa viikolla 16 IGA-pistemäärän 0 tai 1 tai EASI-75-tuloksen saavuttaneet, dupilumabia saaneet tutkittavat satunnaistettiin uudelleen SOLO-CONTINUE-tutkimukseen, jossa he saivat vielä 36 viikon ajan joko dupilumabia tai lumelääkettä, jolloin tutkimushoidon kumulatiiviseksi kestoksi tuli 52 viikkoa. Päätemuuttajat arvioitiin viikolla 51 tai viikolla 52.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttajat olivat EASI-vasteen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (viikko 0) viikolle 36 SOLO 1- ja SOLO 2 -tutkimusten lähtötasoon nähden ja EASI-75-tuloksen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus viikolla 36 potilailla, joilla oli todettu EASI-75 lähtötilanteessa.

Potilaat, jotka jatkoivat SOLO 1- ja SOLO 2 -tutkimuksissa saaduilla annosohjelmilla (300 mg kahden viikon välein tai 300 mg kerran viikossa) saivat parhaan mahdollisen tehon säilyttäen kliinisen vasteen, kun taas muissa annosohjelmissa olleilla potilailla teho heikkeni annoksesta riippuen.

SOLO CONTINUE -tutkimuksen ensisijaiset ja toissijaiset päätemuuttajat viikolla 52 on vedetty yhteen taulukossa 10.

Taulukko 10: SOLO CONTINUE -tutkimuksen ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

	Lumelääke	Dupilumabi 300 mg		
	N = 83	kahdeksan viikon välein N = 84	neljän viikon välein N = 86	kahden viikon/viikon välein N = 169
Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat				
Pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos (SE) lähtötilanteesta viikolle 36 EASI-vasteen prosentuaalisena muutoksena alkuperäisen tutkimuksen lähtötasoon nähden	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
EASI-75-tuloksen saaneiden potilaiden prosenttiosuus viikolla 36 potilailla, joilla oli todettu EASI-75 lähtötilanteessa, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Keskeiset toissijaiset päätemuuttujat				
viikolla 36 IGA-vasteen 1 pisteen sisällä lähtötilanteesta säilyttäneiden potilaiden prosenttiosuus niistä potilaista, joilla oli IGA-vaste (0,1) lähtötilanteessa, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
IGA-vasteen (0,1) saaneiden potilaiden prosenttiosuus viikolla 36 niistä potilaista, joilla oli IGA-vaste (0,1) lähtötilanteessa, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Prosenttiosuus potilaista, joiden pahimman kutinan NRS-tulos oli suurentunut vähintään 3 pistettä lähtötasosta viikolle 35 niistä potilaista, joiden pahimman kutinan NRS-tulos oli ≤ 7 lähtötilanteessa, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p-arvo < 0,05, *p-arvo < 0,01, **p-arvo < 0,001, ***p-arvo ≤ 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

SOLO CONTINUE -tutkimuksessa havaittiin hoidon aikana ilmaantuvien ADA-vasteiden positiivisen tuloksen taipumus kasvaa annosvälin pidentyessä. Hoidon aikana ilmaantuneet ADA-vasteet: annostelu kerran viikossa: 1,2 %, kahden viikon välein: 4,3 %, neljän viikon välein: 6,0 %, kahdeksan viikon välein: 11,7 %. ADA-vasteen säilyminen yli 12 viikkoa: annostelu kerran viikossa: 0,0 %, kahden viikon välein: 1,4 %, neljän viikon välein: 0,0 %, kahdeksan viikon välein: 2,6 %.

Atooppista ihottumaa sairastavien potilaiden elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat tulokset

Molemmissa monoterapiatutkimuksissa (SOLO 1 ja SOLO 2) sekä dupilumabia 300 mg kahden viikon välein että dupilumabia 300 mg kerran viikossa saaneiden potilaiden ryhmissä todettiin 16 viikon kohdalla lumelääkkeeseen verrattuna huomattavaa paranemista potilaiden ilmoittamissa oireissa ja atooppisen ihottuman vaikutuksessa uneen POEM-kokonaispistemäärillä arvioituna, ahdistuneisuus- ja masennusoireisiin HADS-kokonaispistemäärillä arvioituna sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun DLQI-kokonaispistemäärillä arvioituna (ks. taulukko 11).

Samoin CHRONOS-tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja, dupilumabihoito 300 mg:n annoksella kahden viikon välein ja paikallinen kortikosteroidihoito sekä dupilumabihoito 300 mg:n annoksella kerran viikossa ja paikallinen kortikosteroidihoito paransivat potilaan ilmoittamia oireita ja atooppisen ihottuman vaikutusta uneen POEM-kokonaispistemäärillä arvioituna sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun DLQI-kokonaispistemäärillä arvioituna 52 viikon kohdalla lumelääkkeen ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmään verrattuna (ks. taulukko 11).

Taulukko 11: Muita toissijaisia päätemuuttujia koskevat tulokset dupilumabimonoterapialle viikon 16 kohdalla sekä dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidin (TCS) käytölle viikon 16 ja viikon 52 kohdalla

	SOLO 1 viikolla 16 (FAS)		SOLO 2 viikolla 16 (FAS)		CHRONOS viikolla 16 (FAS)		CHRONOS viikolla 52 (FAS viikolla 52)	
	Lume- lääke	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein	Lume- lääke	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein	Lumelääke + TCS	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein + TCS	Lume- lääke + TCS	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein + TCS
<i>Satunnaistettuja potilaita</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (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, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)
DLQI (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^d	30,5 % (65/213)	64,1 % ^f (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^f (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^f (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^f (68/85)
POEM (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^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)
Potilaat, jotka saavuttivat < 8 pistettä HADS-mittarin ahdistuneisuutta ja masennusta arvioineissa osioissa, % ^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)

SE = keskvirhe

^a p-arvo < 0,0001, ^b p-arvo < 0,001, ^c p-arvo < 0,05 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^d Niiden potilaiden määrä, joilla oli nimittäjänä lähtötilanteessa DLQI-, POEM- ja HADS-mittareilla arvioitu kutina.

^e nimellinen p-arvo < 0,05, ^f nimellinen p-arvo < 0,0001, ^g nimellinen p-arvo < 0,001

SOLO 1-, SOLO 2- ja CHRONOS-tutkimuksissa havaittiin samankaltaisia tuloksia potilailla, jotka saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa.

Atooppista ihottumaa sairastavat nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana nuorilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1526), johon osallistui 251 nuorta (12–17-vuotiasta) potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, mikä määriteltiin niin, että IGA-mittarin (tutkijalääkärin tekemä yleinen arviointi, Investigator's Global Assessment) pistemäärä oli ≥ 3 kokonaisarviossa atooppisen ihottuman vaikeusastetta kuvaavalla asteikolla 0–4, ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavan EASI-mittarin (Eczema Area and Severity Index) pistemäärä oli ≥ 16 asteikolla 0–72 ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) oli vähintään 10 %. Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste paikallisesti käytettyyn lääkitykseen oli ollut aiemmin riittämätön.

Potilaat saivat dupilumabia ihon alle injektioina, jotka annettiin seuraavasti: joko 1) 400 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 200 mg:n injeksiota) päivänä 1, minkä jälkeen 200 mg dupilumabia kahden viikon välein, jos potilaiden paino oli lähtötilanteessa < 60 kg, tai 600 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 300 mg:n injeksiota) päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg dupilumabia kahden viikon välein, jos potilaiden paino oli lähtötilanteessa ≥ 60 kg, tai 2) 600 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 300 mg:n injeksiota) päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg dupilumabia 4 viikon välein riippumatta lähtötilanteen painosta, tai 3) vastaavanlaista lumelääkettä. Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Oirelääkitystä käyttäneiden katsottiin olevan potilaita, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

Tässä tutkimuksessa tutkittavien keskimääräinen ikä oli 14,5 vuotta ja mediaanipaino 59,4 kg; tutkittavista 41,0 % oli naisia, 62,5 % valkoihoisia, 15,1 % aasialaisia ja 12,0 % mustaihoisia. 46,2 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 3 (keskivaikea atooppinen ihottuma), 53,8 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA oli 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 56,5 % ja 42,4 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 35,5, lähtötilanteen viikoittaisen kutinan voimakkuus oli NRS-asteikolla (Numerical Rating Scale) mitattuna keskimäärin 7,6, lähtötilanteen keskimääräinen POEM-pistemäärä (Patient Oriented Eczema Measure) oli 21,0 ja lähtötilanteen keskimääräinen ihoon liittyvää elämänlaatua kuvaava CDLQI-pistemäärä (Children Dermatology Life Quality Index) oli 13,6. Yhteensä 92,0 %:lla potilaista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 65,6 %:lla oli allerginen nuha, 53,6 %:lla oli astma ja 60,8 %:lla oli ruoka-allergioita.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja joilla pistemäärä oli pienentynyt vähintään 2 pistettä, ja niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-75 (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolla 16.

Kliininen vaste

Nuorten atooppista ihottumaa koskevan tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viikolta 16 on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12: Dupilumabin tehoa koskevat tulokset viikolla 16 nuorten atooppista ihottumaa koskevasta tutkimuksesta (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Lumelääke	Dupilumabi 200 mg (< 60 kg) ja 300 mg (≥ 60 kg) Kahden viikon välein
Satunnaistettuja potilaita	85^a	82^a
IGA 0 tai 1 ^b , % vasteen saaneita ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % vasteen saaneita ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % vasteen saaneita ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % vasteen saaneita ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	9,5 %	63,4 % ^c

^a Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Vasteen saaneeksi määriteltiin tutkittava, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja jolla pistemäärä IGA-asteikolla 0–4 oli pienentynyt vähintään 2 pistettä.

^c Potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta (58,8 % lumelääkehaarassa ja 20,7 % dupilumabihaarassa).

^d p-arvo < 0,0001 (tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^e nimellinen p-arvo < 0,0001

Suurempi osuus lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista (58,8 %) kuin dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista (20,7 %) tarvitsi oirelääkitystä (paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja, systeemisiä kortikosteroideja tai systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia).

Lumeryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista kutina lievenyi NRS-mittarilla arvioituna nopeasti (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi jo viikolla 4; nimellinen p-arvo < 0,001), ja kutinaan hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus suureni edelleen hoitajakson aikana NRS-mittarilla arvioituna.

Potilaiden ilmoittamat oireet sekä atooppisen ihottuman vaikutus uneen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun viikon 16 kohdalla POEM- ja CDLQI-pistemäärillä mitattuina paranivat merkittävästi dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin pitkän aikavälin tehoa keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla nuorilla potilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabia koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu kliininen hyöty säilyi viikolle 52.

Pediatriset potilaat (6–11-vuotiaat)

Samanaikaisesti paikallisen kortikosteroidin kanssa käytetyn dupilumabin tehoa ja turvallisuutta lapsilla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1652) 367:llä iältään 6–11-vuotiaalla tutkittavalla, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli 4 (asteikolla 0–4), EASI-pistemäärä vähintään 21 (asteikolla 0–72) ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) vähintään 15 %. Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan paikallishoitoon oli ollut riittämätön. Potilaat jaettiin ryhmiin lähtötilanteessa mitatun painon mukaan (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia kahden viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa < 30 kg, saivat 200 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kahden viikon välein viikolta 2 viikolle 14, ja potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa ≥ 30 kg, saivat 400 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg kahden viikon välein viikolta 2 viikolle 14. Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia neljän viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat saivat painosta riippumatta 600 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12.

Tässä tutkimuksessa tutkittavien keskimääräinen ikä oli 8,5 vuotta ja painon mediaani 29,8 kg; potilaista 50,1 % oli tyttöjä, 69,2 % valkoihaisia, 16,9 % mustaihaisia ja 7,6 % aasialaisia. Lähtötilanteessa ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 57,6 %, ja 16,9 % tutkittavista oli saanut aiemmin systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 37,9, päivittäisen pahimman kutinan pistemäärän viikkokeskiarvo oli 7,8 asteikolla 0–10, lähtötilanteen keskimääräinen SCORAD-pistemäärä oli 73,6, lähtötilanteen POEM-pistemäärä oli 20,9 ja lähtötilanteen keskimääräinen CDLQI-pistemäärä oli 15,1. Yhteensä 91,7 %:lla tutkittavista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 64,4 %:lla oli ruoka-allergioita, 62,7 %:lla oli muita allergioita, 60,2 %:lla oli allerginen nuha ja 46,7 %:lla oli astma.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli vähintään kahden pisteen parannuksen jälkeen 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta"), ja EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolle 16.

Kliininen vaste

Taulukossa 13 on esitetty tulokset hyväksytyjen annostusten ja lähtötilanteen painon mukaan jaoteltuina.

Taulukko 13: Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) tehoa koskevat tulokset viikon 16 kohdalla AD-1652-tutkimuksessa (FAS)^a

	Dupilumabi 300 mg neljän viikon välein ^d + TCS	Lumelääke + TCS	Dupilumabi 200 mg kahden viikon välein ^c + TCS	Lumelääke + TCS
	(N = 122)	(N = 123)	(N = 59)	(N = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 tai 1 ^b , % vasteen saaneita ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % vasteen saaneita ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % vasteen saaneita ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % vasteen saaneita ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %

EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta").

^c Potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^d Päivänä 1 potilaat saivat 600 mg dupilumabia (ks. kohta 5.2).

^e Päivänä 1 potilaat saivat 400 mg dupilumabia (paino lähtötilanteessa ≥ 30 kg).

^f p-arvo < 0,0001 (tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^g nimelliset p-arvot < 0,0001

^h nimellinen p-arvo = 0,0002

NRS-asteikolla arvioitu pahin kutina lievittyi suuremmalla osalla dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmään satunnaistetuista potilaista verrattuna lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi viikolla 4).

Potilaiden ilmoittamat oireet sekä atooppisen ihottuman vaikutus uneen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun viikon 16 kohdalla POEM- ja CDLQI-pistemäärillä mitattuina paranivat merkittävästi dupilumabiryhmissä lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu kliininen hyöty säilyi viikolle 52. Joillakin potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia 4 viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, todettiin kliinistä lisähyötyä, kun annosta suurennettiin niin, että potilaat saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa. Dupilumabin turvallisuusprofiili potilailla, joiden seuranta jatkui viikolle 52, vastasi AD-1526- ja AD-1652-tutkimuksissa viikon 16 kohdalla havaittua turvallisuusprofiilia.

Pediatriset potilaat (6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset)

Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta lapsilla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1539) 162 potilaalla, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (lähtöryhmien mukainen populaatio). Keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli vähintään 3 (asteikolla 0–4), EASI-pistemäärä vähintään 16

(asteikolla 0–72) ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) vähintään 10 %. 162 potilaasta 125:llä oli vaikea atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli 4. Tutkimukseen otettujen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan paikallishoitoon oli ollut riittämätön. Potilaat jaettiin ryhmiin lähtötilanteessa mitatun painon mukaan ($\geq 5 - < 15$ kg ja $\geq 15 - < 30$ kg).

Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia neljän viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa $\geq 5 - < 15$ kg, saivat 200 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12, ja potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa $\geq 15 - < 30$ kg, saivat 300 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12. Potilaat saivat käyttää oirelääkitystä tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Oirelääkitystä käyttäneiden katsottiin olevan potilaita, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

AD-1539-tutkimuksessa potilaiden keskimääräinen ikä oli 3,8 vuotta ja painon mediaani 16,5 kg; potilaista 38,9 % oli tyttöjä, 68,5 % valkoihaisia, 18,5 % mustaihaisia ja 6,2 % aasialaisia. Lähtötilanteessa ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 58,4 %, ja 15,5 % tutkittavista oli saanut aiemmin systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 34,1, ja päivittäisen pahimman kutinan pistemäärän viikkokeskiarvo oli 7,6 asteikolla 0–10. Yhteensä 81,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 68,3 %:lla oli ruoka-allergioita, 52,8 %:lla oli muita allergioita, 44,1 %:lla oli allerginen nuha ja 25,5 %:lla oli astma.

Nämä sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat vastaavanlaiset keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa ja vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien tutkittavien populaatioissa.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 (”ei merkkejä atooppisesta ihottumasta” tai ”ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta” ja pistemäärä pienentynyt vähintään 2 pistettä), ja niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-75 (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolle 16. Ensisijainen päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 (ei merkkejä atooppisesta ihottumasta) tai 1 (ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta) viikolla 16.

Kliininen vaste

AD-1539-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viikolta 16 on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14: Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) tehoa koskevat tulokset viikon 16 kohdalla AD-1539-tutkimuksessa (FAS)^a

	Dupilumabi 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) neljän viikon välein^d + TCS (lähtöryhmien mukainen populaatio) (N = 83)^a	Lumelääke + TCS (lähtöryhmien mukainen populaatio) (N = 79)	Dupilumabi 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) neljän viikon välein^d + TCS (vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien populaatio) (N = 63)	Lumelääke + TCS (vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien populaatio) (N = 62)
IGA 0 tai 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % vasteen saaneita ^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, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)

Pahimman raapimisen/kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Pahimman raapimisen/kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen) ^c *	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Potilaan unenlaadun NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Potilaan ihokivun NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aTäydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^bVasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta").

^cPotilaat, jotka saivat oirelääkettä (62 % lumelääkehaarassa ja 19 % dupilumabihaarassa) tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^dPäivänä 1 potilaat saivat 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) dupilumabia.

^ep-arvot < 0,0001, ^fnimellinen p-arvo < 0,05, ^gnimellinen p-arvo < 0,0001, ^hnimellinen p-arvo < 0,005,

ⁱnimellinen p-arvo < 0,001

*Huoltajan ilmoittama tulos

Lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmään satunnaistetuista potilaista pahin raapiminen/kutina lievittyi NRS-mittarilla arvioituna nopeasti (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi jo viikolla 3, nimellinen p-arvo < 0,005), ja pahimpaan raapimiseen/kutinaan hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus suureni edelleen hoitojakson aikana NRS-mittarilla arvioituna.

Tässä tutkimuksessa dupilumabi paransi merkittävästi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun mittareina käytettiin CDLQI-pistemäärää (85 potilaalla, jotka olivat 4–5-vuotiaita) ja IDQOL-pistemäärää (Infant's Dermatology Quality of Life Index) (77 potilaalla, jotka olivat 6 kuukauden – 3 vuoden ikäisiä). Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa havaittiin CDLQI- ja IDQOL-pistemäärien pienimmän neliösumman suurempia keskimääräisiä muutoksia lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmässä (CDLQI: -10,0, IDQOL: -10,9) verrattuna lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään (CDLQI: -2,5, IDQOL: -2,0) (p < 0,0001). Sekä CDLQI- että IDQOL-pistemäärien havaittiin parantuneen vastaavanlaisesti vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien tutkittavien populaatiossa.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu klininen hyöty säilyi viikolle 52. Dupilumabin turvallisuusprofiili potilailla, joiden seuranta jatkui viikolle 52, vastasi AD-1539-tutkimuksessa viikon 16 kohdalla havaittua turvallisuusprofiilia.

Käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma (aikuiset ja nuoret)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 16 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1924) 133 aikuisella ja 12–17-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Potilailla oli keskivaikea tai vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että (käsien ja jalkaterien) IGA-pistemäärä oli vähintään 3 (asteikolla 0–4) ja käsien ja jalkaterien pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä vähintään 4 (asteikolla 0–10). Sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan käsien ja jalkaterien atooppisen ihottuman paikallishoitoon oli ollut riittämätön tai potilaat eivät sietäneet tällaista hoitoa.

AD-1924-tutkimuksessa 38 % potilaista oli miespuolisia ja 80 % oli valkoihoisia, 72 %:lla tutkittavista lähtötilanteen IGA-pistemäärä (kädet ja jalkaterät) oli 3 (keskivaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma) ja 28 %:lla tutkittavista lähtötilanteen IGA-pistemäärä (kädet ja jalat) oli 4 (vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma). Lähtötilanteen viikoittainen käsien ja jalkaterien pahin kutina oli NRS-asteikolla mitattuna keskimäärin 7,1.

Ensisijainen päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden käsien ja jalkaterien IGA-pistemäärä oli 0 (ei merkkejä atooppisesta ihottumasta) tai 1 (ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta) viikolla 16. Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli kutinan lievittyminen mitattuna käsien ja jalkaterien pahimman kutinan NRS-pistemäärällä (≥ 4 pisteen paraneminen). Muita potilaiden ilmoittamia tuloksia olivat käsien ja jalkaterien ihokivun NRS-pistemäärä (0–10), unenlaadun NRS-pistemäärä (0–10), käsien ihottumaan liittyvä elämänlaatu mitattuna QoLHEQ-kyselyllä (quality of life in Hand Eczema Questionnaire) (0–117) sekä työhön liittyvän tuottavuuden ja toimintakyvyn heikkeneminen mitattuna WPAI-kyselyllä (0–100 %).

Niiden potilaiden osuus, joilla käsien ja jalkaterien IGA-pistemäärä oli viikon 16 kohdalla 0–1, oli dupilumabia saaneilla 40,3 % ja lumelääkettä saaneilla 16,7 % (hoitojen välinen ero 23,6, 95 %:n luottamusväli 8,84; 38,42). Niiden potilaiden osuus, joilla keskimääräinen viikoittainen käsien ja jalkaterien pahimman kutinan NRS-pistemäärä oli parantunut (pienentynyt) ≥ 4 pistettä viikon 16 kohdalla, oli dupilumabia saaneilla 52,2 % ja lumelääkettä saaneilla 13,6 % (hoitojen välinen ero 38,6, 95 %:n luottamusväli 24,06; 53,15).

Kun verrattiin dupilumabiryhmää lumeryhmään, havaittiin, että käsien ja jalkaterien ihokivun NRS-pistemäärä, unenlaadun NRS-pistemäärä ja QoLHEQ-pistemäärä olivat parantuneet ja WPAI-kyselyllä mitattu yleinen työkyvyn heikkeneminen ja rutiininomaisten toimintojen heikkeneminen olivat lievittyneet lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä enemmän dupilumabiryhmässä (pienimmän neliösumman keskimääräiset muutokset: käsien ja jalkaterien ihokivun NRS: dupilumabi -4,66 vs. lumelääke -1,93 [$p < 0,0001$]; unenlaadun NRS: dupilumabi 0,88 vs. lumelääke -0,00 [$p < 0,05$]; QoLHEQ: dupilumabi -40,28 vs. lumelääke -16,18 [$p < 0,0001$]; yleinen työkyvyn heikkeneminen: dupilumabi -38,57 % vs. lumelääke -22,83 % [nimellinen $p < 0,001$]; rutiininomaisten toimintojen heikkeneminen: dupilumabi -36,39 % vs. lumelääke -21,26 % [nimellinen $p < 0,001$]).

Kliininen teho ja turvallisuus astmassa

Astmaa koskeva tutkimusohjelma sisälsi kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua monikeskustutkimusta (DRI12544, QUEST ja VENTURE), joiden hoitajakso kesti 24–52 viikkoa ja joihin osallistui yhteensä 2 888 vähintään 12-vuotiaasta potilasta. Tutkimukseen valituilta potilailta ei edellytetty veren eosinofiilipitoisuuden tai muiden tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden (kuten FeNO tai IgE) lähtötilanteen vähimmäisarvoja. Astman hoitosuosituksissa tyypin 2 tulehdus on määritelty tilaksi, jossa veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 solua/ μ l ja/tai FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544- ja QUEST-tutkimusten ennalta määriteltyihin alaryhmäanalyysihin sisältyivät veren eosinofiilipitoisuudet ≥ 150 ja ≥ 300 solua/ μ l sekä FeNO-pitoisuudet ≥ 25 ja ≥ 50 ppb.

DRI12544 oli 24 viikon pituinen annosmääritystutkimus, johon osallistui 776 vähintään 18-vuotiaasta potilasta. Tutkimuksessa dupilumabia verrattiin lumelääkkeeseen keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa

sairastavilla aikuispotilailla, joiden astmaa hoidettiin keskisuurella tai suurella annoksella inhaloitavaa kortikosteroidia ja lisäksi pitkävaikutteisella beeta-agonistilla. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli FEV₁ (l) -arvon muutos lähtötilanteesta 12 viikon kohdalla. Lisäksi potilailta määritettiin astman vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 24 viikon lumekontrolloidun hoitojakson aikana. Tuloksia arvioitiin koko tutkimuspopulaatiossa, jossa eosinofiilien tai muiden tyypin 2 tulehduksen biomerkkiaineiden lähtötilanteen vähimmäispitoisuuksia ei ollut määritelty, sekä lisäksi veren eosinofiilipitoisuuksien lähtötasoihin perustuvissa alaryhmissä.

QUEST oli 52 viikon pituinen konfirmatorinen tutkimus, johon osallistui 1 902 vähintään 12-vuotiaasta potilasta. Dupilumabia verrattiin tutkimuksessa lumelääkkeeseen 107 nuorella ja 1 795 aikuisella jatkuvaa astmaa sairastavalla potilaalla, jotka käyttivät tautinsa hoitoon keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia sekä toista astman hoitotasapainoa ylläpitävää lääkettä. Myös kolmatta ylläpitolääkettä tarvinneet potilaat saivat osallistua tutkimukseen. Ensisijaiset päätemuuttujat olivat 52 viikon mittaisen lumekontrolloidun vaiheen aikana ilmenneiden vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä ja ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen muutos lähtötilanteesta 12 viikon kohdalla koko tutkimuspopulaatiossa (ilman eosinofiilien tai muiden tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden lähtötilanteen vähimmäispitoisuuksiin liittyviä vaatimuksia) sekä veren eosinofiilipitoisuuden ja FeNO-arvon lähtötasojen perusteella määritellyissä alaryhmissä.

VENTURE oli 24 viikon pituinen oraalisen kortikosteroidiannoksen pienentämistä koskeva tutkimus, johon osallistui 210 astmapotilasta tyypin 2 tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksista riippumatta. Tutkimukseen osallistujat tarvitsivat säännöllisesti käytettävän suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja toisen ylläpitolääkkeen lisäksi päivittäistä oraalista kortikosteroidihoitoa. Oraalisen kortikosteroidin annos optimoitiin seurantavaiheen aikana. Potilaat jatkoivat tutkimuksen aikana aiempaa astmalääkitystään, mutta oraalisen kortikosteroidin annosta pienennettiin 4 viikon välein annoksen pienentämisvaiheen aikana (viikot 4–20) niin kauan kuin astma pysyi hallinnassa. Ensisijainen päätemuuttuja oli oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneminen, jota arvioitiin koko tutkimuspopulaatiossa. Arviointi perustui viikkojen 20–24 oraalisiin kortikosteroidiannoksiin, joilla astma pysyi hallinnassa, ja näitä annoksia verrattiin aiemmin (lähtötilanteessa) optimoituuihin oraalisiin kortikosteroidiannoksiin.

Näiden kolmen tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty alla olevassa taulukossa 15.

Taulukko 15: Astmatutkimusten demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Muuttuja	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (keskihajonta)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% naisia	63,1	62,9	60,5
% valkoihoisia	78,2	82,9	93,8
Astman kesto (vuotta), keskiarvo ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ei koskaan tupakoinut (%)	77,4	80,7	80,5
Pahenemisvaiheita edellisenä vuonna keskiarvo ± keskihajonta	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin käyttö (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Ennen annoksen antamista mitattu FEV ₁ (l) lähtötilanteessa ± keskihajonta	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)

Keskimääräinen prosentuaalinen FEV ₁ (% viitearvosta) lähtötilanteessa (± keskihajonta)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% palautuvuus (± keskihajonta)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
ACQ-5-pistemäärän keskiarvo (± keskihajonta)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
AQLQ-pistemäärän keskiarvo (± keskihajonta)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Yleinen atooppinen sairaushistoria, % (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)
FeNO, ppb, keskiarvo (± keskihajonta)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Osuus (%) potilaista, joilla FeNO ≥ 25 ppb ≥ 50 ppb	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Kokonais-IgE, IU/ml, keskiarvo (± keskihajonta)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, keskiarvo, solua/μl (± keskihajonta)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Osuus (%) potilaista, joilla EOS ≥ 150 solua/μl ≥ 300 solua/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ-5 = astman hallintaa arvioiva ACQ-5-mittari (Asthma Control Questionnaire-5); AQLQ = astmapotilaan elämänlaatua arvioiva AQLQ-mittari (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atooppinen ihottuma; NP = nenäpolyyppeja; AR = allerginen nuha; FeNO = uloshengitysilman typpioksidi (fraction of exhaled nitric oxide), EOS = veren eosinofiilipitoisuus

^aDupilumabi-astmatutkimuksiin osallistui potilaita, jotka käyttivät joko keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia. Keskisuureksi inhaloitavan kortikosteroidin annokseksi määriteltiin 500 μg flutikasonia tai sitä vastaava annos vuorokaudessa.

Pahenemisvaiheet

DRI12544- ja QUEST-tutkimusten kokonaispopulaatioissa astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä väheni merkitsevästi enemmän tutkittavilla, jotka saivat dupilumabia 200 mg tai 300 mg kahden viikon välein, verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin. Pahenemisvaiheet vähenivät enemmän niillä tutkittavilla, joilla tyypin 2 tulehdusta kuvaavien biomerkkiaineiden, kuten veren eosinofiilien tai FeNO:n lähtötilanteen arvot olivat koholla (ks. taulukot 16 ja 17).

Taulukko 16: Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa (veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa ≥ 150 ja ≥ 300 solua/ μ l)

Hoito		Veren eosinofiilien pitoisuuksien lähtötaso						
		≥ 150 solua/μl			≥ 300 solua/μl			
		Pahenemisvaiheet vuodessa		% vähenemä	Pahenemisvaiheet vuodessa		% vähenemä	
N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamus- väli)	N		Ilmaantu- vuus (95 %:n luottamusvä- li)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamus- väli)		
Kaikki vaikeat pahenemisvaiheet								
DRI12544-tutkimus								
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	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 %
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
QUEST-tutkimus								
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-arvo = 0,0003, ^bp-arvo = 0,0001, ^cp-arvo = 0,0116, ^dp-arvo = 0,0024, ^ep-arvo < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^fnimellinen p-arvo < 0,0001

Taulukko 17. Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus QUEST-tutkimuksessa lähtötilanteen FeNO-alaryhmien mukaan määritettynä

Hoito	Pahenemisvaiheet vuodessa			% vähenemä
	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantuvuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumabi 200 mg 2 viikon välein	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Lumelääke	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Lumelääke	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumabi 200 mg 2 viikon välein	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Lumelääke	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Lumelääke	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^animellinen p-arvo < 0,0001

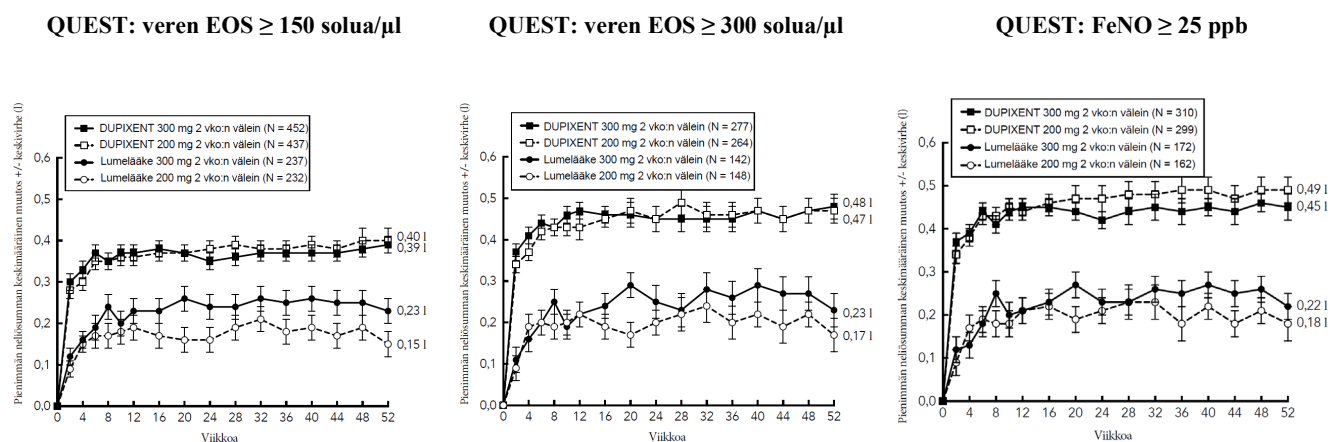
DRI12544- ja QUEST-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä sairaalahoitoa ja/tai päivystyskäyntiä vaatineet vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät 25,5 %:a annettaessa 200 mg dupilumabia 2 viikon välein ja 46,9 %:a annettaessa 300 mg dupilumabia 2 viikon välein.

Keuhkofunktio

Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen havaittiin suurentuneen kliinisesti merkittävästi viikolla 12 DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa. Tutkittavilla, joilla tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden, kuten veren eosinofiilien ja FeNO:n, pitoisuudet olivat lähtötilanteessa suurempia, FEV₁-arvot paranivat enemmän (taulukot 18 ja 19).

FEV₁-arvojen havaittiin parantuneen merkittävästi jo viikolla 2 ensimmäisen dupilumabiannoksen antamisen jälkeen sekä 200 mg:n että 300 mg:n annosvahuuksilla, ja saavutetut FEV₁-arvot säilyivät viikkoon 24 asti DRI12544-tutkimuksessa ja viikkoon 52 asti QUEST-tutkimuksessa (ks. kuva 3).

Kuva 3: Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen (l) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan myötä (lähtötilanteen eosinofiilimäärä, EOS $\geq$ 150 ja $\geq$ 300 solua/ μ l ja uloshengitysilman typpioksididi, FeNO $>$ 25 ppb) QUEST-tutkimuksessa



Taulukko 18: Ennen bronkodilataattorin antamista mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12 DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa (lähtötilanteessa todettu veren eosinofiilipitoisuus $\geq$ 150 ja $\geq$ 300 solua/ μ l)

Hoito	Veren EOS lähtötilanteessa					
	$\geq$ 150 solua/ μ l			$\geq$ 300 solua/ μ l		
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
DRI12544-tutkimus						
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Lumelääke	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	

QUEST-tutkimus						
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Lumelääke	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Lumelääke	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-arvo < 0,0001, ^bp-arvo = 0,0004, ^cp-arvo = 0,0008, ^dp-arvo = 0,0063, ^ep-arvo < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^fnimellinen p-arvo < 0,0001

Taulukko 19: Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12 ja viikolla 52 QUEST-tutkimuksessa lähtötilanteen FeNO-alaryhmien mukaan

Hoito		Viikko 12		Viikko 52	
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Lumelääke	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Lumelääke	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Lumelääke	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Lumelääke	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^animellinen p-arvo < 0,0001

Elämänlaatu ja muut potilaan itse ilmoittamat tulokset astmassa

Tutkimusten ennalta määriteltynä toissijaisina päätemuuttujina arvioitiin ACQ-5- ja AQLQ(S)-tuloksen perusteella hoitovasteen saaneiden potilaiden osuudet 24 viikon kohdalla (DRI12544 ja VENTURE) sekä 52 viikon kohdalla (QUEST, taulukko 20). Hoitovaste määriteltiin vähintään

0,5 pisteen paranemaksi pistemäärässä (ACQ-5:n arviointiasteikko 0–6 ja AQLQ(S):n 1–7). ACQ-5- ja AQLQ(S)-pistemäärien havaittiin parantuneen jo viikolla 2, ja tämä vaikutus säilyi 24 viikon ajan DRI12544-tutkimuksessa ja 52 viikon ajan QUEST-tutkimuksessa. Samankaltaisia tuloksia havaittiin VENTURE-tutkimuksessa..

Taulukko 20: ACQ-5- ja AQLQ(S)-tulosten perusteella määritetyt hoitovasteet viikolla 52 QUEST-tutkimuksessa

Potilaiden ilmoittamat tulokset	Hoito	EOS ≥ 150 solua/μl		EOS ≥ 300 solua/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)
ACQ-5	Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Lumelääke	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Lumelääke	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Lumelääke	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Lumelääke	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oraalisten kortikosteroidien vähentämistä koskeva tutkimus (VENTURE)

VENTURE-tutkimuksessa arvioitiin dupilumabin vaikutusta ylläpitohoitona annettavien oraalisten kortikosteroidien käytön vähentämiseen. Lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty taulukossa 15. Kaikki tutkimuspotilaat olivat saaneet oraalista kortikosteroidihoitoa vähintään 6 kuukautta ennen tutkimuksen alkua. Oraalista kortikosteroidia käytettiin lähtötilanteessa keskimäärin 11,75 mg lumelääkeryhmässä ja 10,75 mg dupilumabiryhmässä.

Tässä 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa astman pahenemisvaiheet (määritelty oraalisen kortikosteroidiannoksen vähintään 3 vuorokautta kestäneenä tilapäisenä suurentamisena) vähenivät dupilumabia saaneilla tutkittavilla 59 % suhteessa lumelääkettä saaneisiin (vuotuinen ilmaantuvuus dupilumabiryhmässä 0,65 ja lumelääkeryhmässä 1,60; ilmaantuvuuksien suhde 0,41 [95 %:n luottamusväli 0,26–0,63]). Lisäksi ennen bronkodilataatiota mitatut FEV₁-arvot paranivat lähtötilanteesta viikkoon 24 mennessä enemmän dupilumabia kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla (pienimmän neliösumman keskimääräinen ero dupilumabilla verrattuna lumelääkkeeseen 0,22 l [95 %:n luottamusväli 0,09–0,34 l]). Vaikutukset keuhkojen toimintaan, oraalisten steroidien käyttöön ja pahenemisvaiheiden vähenemiseen olivat samankaltaisia riippumatta tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden (kuten veren eosinofiilien tai FeNO:n) lähtötasoista. VENTURE-tutkimuksessa arvioitiin myös ACQ-5- ja AQLQ(S)-mittareiden tuloksia, joiden osoitettiin parantuneen samankaltaisesti kuin QUEST-tutkimuksessa.

VENTURE-tutkimuksen tulokset lähtötilanteen biomerkkiainetasojen mukaan jaoteltuna on esitetty taulukossa 21.

Taulukko 21. Dupilumabin vaikutus oraalisten kortikosteroidien annoksen vähenemiseen VENTURE-tutkimuksessa (lähtötilanteessa todettu veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 ja ≥ 300 solua/ μ l sekä FeNO ≥ 25 ppb)

	Veren EOS lähtötilanteessa ≥ 150 solua/ μ l		Veren EOS lähtötilanteessa ≥ 300 solua/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 81	Lume- lääke N = 69	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 48	Lume- lääke N = 41	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 57	Lume- lääke N = 57
Ensisijainen päätemuuttuja (viikko 24)						
Oraalisten kortikosteroidien käytön prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta						
Prosentuaalinen kokonaisvähenemä lähtötilanteesta, keskiarvo (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Ero (%) [95 % :n luottamusväli]) (dupilumabi vs. lumelääke)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Päivittäin käytettävän, oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalisen vähenemän mediaani lähtötilanteeseen verrattuna	100	50	100	50	100	50
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta						
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
Oraalisen kortikosteroidin annos ei pienentynyt eikä suurentunut, tai tutkittava keskeytti tutkimukseen osallistumisen	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Toissijainen päätemuuttuja (viikko 24)^a						
Niiden potilaiden osuus, joilla oraalisen kortikosteroidin annos pieneni < 5 mg:aan vuorokaudessa	77	44	84	40	79	34
Vetosuhde (Odds ratio) (95 %:n luottamusväli)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aLogistisen regressiomallin estimaatit, ^bnimellinen p-arvo $< 0,0001$, ^cnimellinen p-arvo = 0,0001, ^dnimellinen p-arvo = 0,0002

Pitkän aikavälin jatkotutkimus (TRAVERSE)

Avoimessa jatkotutkimuksessa (TRAVERSE) arvioitiin dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 2 193 aikuisella ja 89 nuorella, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin (DRI12544, QUEST ja VENTURE) (ks. kohta 4.8). 185 aikuisella tutkittavalla astman hallinta edellytti oraalisia kortikosteroideja. Toissijaisena päätemuuttujana mitattiin tehoa, joka vastasi keskeisten tutkimusten tuloksia ja säilyi jopa 96 viikon ajan. Aikuisilla, joiden astman hallinta edellytti oraalisia kortikosteroideja,

pahenemisvaiheiden vähenemä ja keuhkofunktion paranema säilyivät viikolle 96 asti siitä huolimatta, että oraalisten kortikosteroidien annosta pienennettiin tai niiden käyttö lopetettiin.

Lapsitutkimus (6–11-vuotiaat; VOYAGE)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta pediatriisilla potilailla arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (VOYAGE), johon osallistui 408 tutkittavaa. Tutkittavat olivat 6–11-vuotiaita, heillä oli keskivaikea tai vaikea astma, ja he käyttivät joko keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia sekä yhtä astman hoitotasapainoa ylläpitävää lääkettä tai pelkästään suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan dupilumabia (N = 273) tai vastaavanlaista lumelääkettä (N = 135) kahden viikon välein painon (≤ 30 kg tai > 30 kg) perusteella. Tehoa arvioitiin potilailla, joilla havaittiin tyypin 2 tulehdus joko veren eosinofiilipitoisuuden ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO:n (≥ 20 ppb) perusteella.

Ensisijainen päätemuuttuja oli vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon lumekontrolloidun hoitajakson aikana, ja keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon (% viitearvosta) muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta sekä pistemäärien perusteella hoitovasteen saaneiden osuus.

VOYAGE-tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 22.

Taulukko 22: VOYAGE-tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Parametri	EOS ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 solua/ μ l (N = 259)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (keskihajonta)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% tyttöjä	34,3	32,8
% valkoihoisia	88,6	87,3
Keskimääräinen paino (kg)	36,09	35,94
Pahenemisvaiheita edellisenä vuonna, keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Inhaloitavan kortikosteroidin annos (%)		
Keskisuuri	55,7	54,4
Suuri	43,4	44,4
Ennen annoksen antamista mitattu FEV ₁ (l) lähtötilanteessa ($\pm$ keskihajonta)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Keskimääräinen prosentuaalinen FEV ₁ (%) viitearvosta ($\pm$ keskihajonta)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% palautuvuus, keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
ACQ-7-IA-pistemäärän keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
PAQLQ(S)-IA-pistemäärän keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)

Yleinen atooppinen sairaushistoria, % (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Kokonais-IgE, IU/ml, mediaani (± keskihajonta)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
FeNO, ppb, keskiarvo (± keskihajonta)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Osuus (%) potilaista, joilla FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, keskiarvo, solua/μl (± keskihajonta)	570 (380)	710 (360)
Osuus (%) potilaista, joilla EOS ≥ 150 solua/μl ≥ 300 solua/μl	94,6 74	0 100

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ-7-IA = astman hallintaa arvioiva ACQ-7-IA-mittari (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = pediatriksen astmapotilaan elämänlaatua arvioiva PAQLQ(S)-IA-mittari (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities – Interviewer Administered); AD = atooppinen ihottuma; AR = allerginen nuha; EOS = veren eosinofiilipitoisuus; FeNO = uloshengitysilman typpioksidi (fraction of exhaled nitric oxide)

Dupilumabi vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista ilmaantuvuutta 52 viikon hoitajakson aikana potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus sekä potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 300 solua/μl tai joilla FeNO-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 20 ppb. Kliinisesti merkittävä paranema ennen bronkodilataatiota mitatuissa FEV₁-arvoissa (% viitearvosta) havaittiin viikolla 12. ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien todettiin myös parantuneen viikon 24 kohdalla, ja muutos säilyi viikolle 52. Sekä ACQ-7-IA- että PAQLQ(S)-IA-mittarilla arvioituna hoitovaste oli viikon 24 kohdalla saavutettu lumeryhmiä todennäköisemmin. VOYAGE-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 23.

Tyypin 2 tulehduksellisella potilaspopulaatiolla ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla oli 0,22 l dupilumabiryhmässä ja 0,12 l lumelääkeryhmässä. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,10 l (95 %:n luottamusväli 0,04; 0,16). Hoidon vaikutus säilyi koko 52 viikon hoitajakson ajan. Viikolla 52 pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,17 l (95 %:n luottamusväli 0,09; 0,24).

Potilaspopulaatiolla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 300 solua/μl, ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla oli 0,22 l dupilumabiryhmässä ja 0,12 l lumelääkeryhmässä. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,10 l (95 %:n luottamusväli 0,03; 0,17). Hoidon vaikutus säilyi koko 52 viikon mittaisen hoitajakson ajan. Viikolla 52 pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,17 l (95 %:n luottamusväli 0,09; 0,26).

Molemmissa ensisijaisissa tehopopulaatioissa FEF_{25–75} %-arvo ja FEV₁/FVC-suhde paranivat nopeasti (ero alkoi näkyä jo viikolla 2) ja vaikutus säilyi koko 52 viikon mittaisen hoitajakson ajan, ks. taulukko 23.

Taulukko 23: Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus, FEV₁-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja hoitovasteen saaneiden tutkittavien osuus ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien perusteella VOYAGE-tutkimuksessa

Hoito	EOS ≥ 150 solua/μl tai FeNO ≥ 20 ppb	EOS ≥ 300 solua/μl	FeNO ≥ 20 ppb
Vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon aikana			

	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Lumelääke	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
FEV₁-arvon (% viitearvosta) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
FEF₂₅₋₇₅ %-arvon (% viitearvosta) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Prosentuaalisen FEV₁/FVC-suhteen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke

						(95 %-n luottamusväli)			(95 %-n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA viikolla 24^a									
	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA viikolla 24^a									
	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aHoitovasteen saaneiden osuuden määritelmänä oli vähintään 0,5 pisteen paranema pistemäärässä (ACQ-7-IA:n arviointiasteikko 0–6 ja PAQLQ(S):n 1–7).

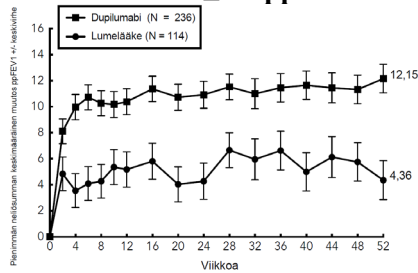
^bp-arvo $< 0,0001$; ^cp-arvo $< 0,001$, ^dp-arvo $< 0,01$ (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^enimellinen p-arvo $< 0,0001$, ^fnimellinen p-arvo $< 0,01$, ^gnimellinen p-arvo $< 0,05$

VOYAGE-tutkimuksessa FEV₁-arvojen (% viitearvosta) havaittiin parantuneen merkitsevästi jo viikolla 2, ja saavutetut arvot säilyivät viikkoon 52 asti.

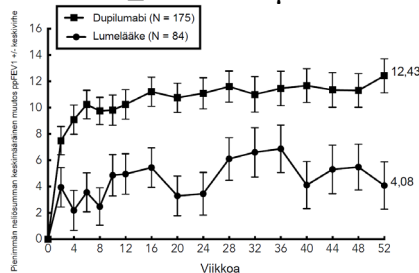
FEV₁-arvojen (% viitearvosta) paraneminen ajan kuluessa VOYAGE-tutkimuksessa on esitetty kuvassa 4.

Kuva 4: Ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon (l, % viitearvosta, ppFEV₁) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan kuluessa VOYAGE-tutkimuksessa (veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO ≥ 20 ppb lähtötilanteessa, eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/ μ l lähtötilanteessa ja FeNO ≥ 20 ppb lähtötilanteessa)

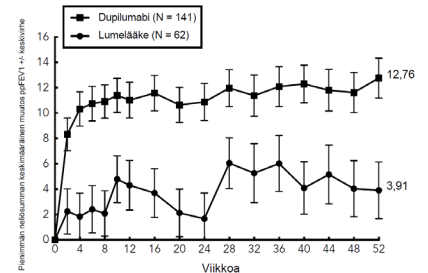
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa 150 solua/ μ l tai FeNO $\geq$ 20 ppb



Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa $\geq$ 300 solua/ μ l



FeNO lähtötilanteessa $\geq$ 20 ppb



Tyypin 2 tulehduksellisella potilaspopulaatiolla vuoden aikana astman hoitoon käytettyjen systeemisten kortikosteroidikuurien lukumäärä pieneni VOYAGE-tutkimuksessa 59,3 % verrattuna lumelääkkeeseen (0,350 [95 %:n luottamusväli 0,256; 0,477] vs. 0,860 [95 %:n luottamusväli 0,616; 1,200]). Populaatiossa, jossa veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli $\geq$ 300 solua/ μ l, vuoden aikana astman hoitoon käytettyjen systeemisten kortikosteroidikuurien lukumäärä pieneni 66,0 % verrattuna lumelääkkeeseen (0,274 [95 %:n luottamusväli 0,188; 0,399] vs. 0,806 [95 %:n luottamusväli 0,563; 1,154]).

Dupilumabi paransi EQ-VAS-asteikolla (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale) mitattua kokonaisterveydentilaa viikkoon 52 mennessä sekä tyypin 2 tulehduksellisessa potilaspopulaatiossa että veren eosinofiiliarvon ($\geq$ 300 solua/ μ l) perusteella määritellyssä potilaspopulaatiossa. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 4,73 (95 %:n luottamusväli 1,18; 8,28) potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, ja 3,38 (95 %:n luottamusväli -0,66; 7,43) potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli $\geq$ 300 solua/ μ l.

Dupilumabi pienensi pediatrien potilaiden astman vaikutusta huoltajan elämänlaatuun PACQLQ-kyselyllä (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) viikolla 52 mitattuna sekä potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, että potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli $\geq$ 300 solua/ μ l. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,47 (95 %:n luottamusväli 0,22; 0,72) potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, ja 0,50 (95 %:n luottamusväli 0,21; 0,79) potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli $\geq$ 300 solua/ μ l.

Pitkän aikavälin jatkotutkimus (EXCURSION)

Dupilumabin tehoa arvioitiin toissijaisena päätemuuttujana 365 pediatriella (6-11-vuotiaalla) astmapotilaalla pitkän aikavälin jatkotutkimuksessa (EXCURSION). Sairaalahoitoa ja/tai päivystyskäyntiä vaatineet pahenemisvaiheet vähenivät pitkäkestoisesti ja altistus systeemisille kortikosteroideille pieneni. Keuhkofunktion havaittiin parantuneen pitkäkestoisesti useilla parametreilla, joita olivat esimerkiksi FEV₁ (% viitearvosta), FVC (% viitearvosta), FEV₁/FVC-suhde ja FEF₂₅₋₇₅ % (% viitearvosta). Tämän lisäksi EXCURSION-tutkimuksen loppuun mennessä 75 %:lla potilaista saavutettiin ja/tai pystyttiin ylläpitämään normaali keuhkofunktio (ennen bronkodilataatiota mitattu FEV₁ > 80 % viitearvosta). Teho säilyi kumulatiivisesti enimmillään 104 viikon mittaisen hoidon ajan (VOYAGE ja EXCURSION).

Kliininen teho kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoidossa

Kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeva tutkimusohjelma sisälsi kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua monikeskustutkimusta (SINUS-24 ja SINUS-52), joihin osallistui 724 taustahoitona intranasaalista kortikosteroidia saavaa, vähintään 18-vuotiasta potilasta. Tutkimuksiin otetut potilaat sairastivat vaikeaa kroonista polypoottista rinosinuiittia aiemmista nenän ja sivuonteloiden leikkauksista tai kahden edeltävän vuoden aikana annetusta systeemisestä kortikosteroidihoidosta huolimatta, tai he eivät soveltuneet saamaan systeemistä kortikosteroidihoitoa. Oirelääkitys systeemisillä kortikosteroideilla tai leikkaushoito oli sallittua tutkimuksen aikana tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Kaikilla potilailla

havaittiin sinusten tietokonetomografian (TT) Lund MacKay (LMK) -pisteytyksen perusteella tihentymiä sinuksissa, ja 73–90 %:lla potilaista tihentymiä oli kaikissa sinuksissa. Potilaat jaettiin ryhmiin aiemman leikkaushistorian perusteella sekä sen mukaan, sairastivatko he samanaikaista astmaa / tulehduskipulääkkeiden pahentamaa hengitystiesairautta (NSAID-ERD).

Tutkimuksen ensisijaiset tehomuuttajat olivat bilateraalilla endoskopiolla todetun nenäpolyppeja kuvaavan pistemäärän (NPS, nasal polyp score) muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 sokkoutettujen tulkitsijoiden keskitetysti arvioimana sekä nenän tukkoisuutta/ahtautumista (NC, nasal congestion) kuvaavan pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 ilmaistuna 28 päivän keskimääräisenä arvona, joka määritettiin potilaan pitämän päiväkirjan perusteella. NPS-pistemäärän arvioinnissa nenän molemmissa sieraimissa todetut polypit pisteytettiin luokitteluasteikolla (0 = ei polyppeja; 1 = pieniä nenän keskikäytävässä havaittavia polyppeja, jotka eivät ulotu keskikuorikon alarajan alapuolelle; 2 = polyppeja, jotka ulottuvat keskikuorikon alarajan alapuolelle; 3 = suuria polyppeja, jotka ulottuvat alakuorikon alarajaan, tai polyppeja, jotka sijaitsevat mediaalisesti keskikuorikkoon nähden; 4 = suuria, nenän alakäytävän kokonaan ahtauttavia polyppeja). Kokonaispistemäärä oli oikean ja vasemman puolen pistemäärien summa. Tutkittavat arvioivat itse nenän tukkoisuutta päivittäin oireiden vaikeusastetta kuvaavalla luokitteluasteikolla 0–3 (0 = ei oireita; 1 = lieviä oireita; 2 = kohtalaisia oireita; 3 = vaikeita oireita).

Näiden kahden tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty alla taulukossa 24.

Taulukko 24: Kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeneiden tutkimusten demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Muuttuja	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (keskihajonta)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% miehiä	57,2	62,3
Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin keskimääräinen kesto (vuotta) (keskihajonta)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Potilaat, joilla ≥ 1 aiempi leikkaus (%)	71,7	58,3
Systeemistä kortikosteroidihoitoa edellisten 2 vuoden aikana saaneet potilaat (%)	64,9	80,1
Bilateraalilla endoskopiolla todettu keskimääräinen NPS ^a (keskihajonta), vaihteluväli 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Nenän keskimääräistä tukkoisuutta kuvaava pistemäärä (NC) ^a (keskihajonta) vaihteluväli 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Sinusten TT-kuvista arvioitu keskimääräinen LMK-kokonaispistemäärä ^a (keskihajonta), vaihteluväli 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Keskimääräinen pistemäärä UPSIT-hajutestissä ^a (keskihajonta), vaihteluväli 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Hajuaistin heikkenemistä kuvaava keskimääräinen pistemäärä ^a (aamulla), (keskihajonta) vaihteluväli 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Keskimääräinen kokonaispistemäärä SNOT-22-mittarilla ^a (keskihajonta), vaihteluväli 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Keskimääräinen rinosinuiitin vaikeusastetta kuvaava luku ^a (VAS), (keskihajonta) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Veren keskimääräinen eosinofiilipitoisuus (solua/ μ l) (keskihajonta)	437 (333)	431 (353)
Keskimääräinen kokonais-IgE, IU/ml (keskihajonta)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Yleinen atooppinen sairaushistoria (tyypin 2 tulehdussairaus) %	75,4 %	82,4 %

Astma (%)	58,3	59,6
Keskimääräinen FEV ₁ (l) (keskihajonta)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Keskimääräinen prosentuaalinen FEV ₁ (% viitearvosta) (± keskihajonta)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Keskimääräinen ACQ-6-pistemäärä ^a (± keskihajonta)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^a Suuremmat pistemäärät viittaavat vaikeampaan tautiin paitsi UPSIT-hajutestissä, jossa suuremmat pistemäärät viittaavat lievempään tautiin; NPS = nenäpolyppeja kuvaava pistemäärä (nasal polyp score); UPSIT = UPSIT-hajutesti (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = 22-kohtainen nenään ja sivuonteloihin liittyviä tuloksia arvioiva testi; VAS = visuaalinen analoginen asteikko; FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ-6 = astman hallintaa arvioiva ACQ-6-mittari (Asthma Control Questionnaire-6); NSAID-ERD = aspiriinin/tulehduskipulääkkeiden pahentama hengitystiesairaus (aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease).

Kliininen vaste (SINUS-24 ja SINUS-52)

Kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeneiden tutkimusten ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset on esitetty taulukossa 25.

Taulukko 25: Kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeneiden tutkimusten ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

SINUS-24						SINUS-52				
	Lumelääke (n = 133)	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein (n = 143)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)			Lumelääke (n = 153)	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein (n = 295)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)		
Ensisijaiset päätemuuttujat viikolla 24										
Pistemää- rät	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos		Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Keskeiset toissijaiset päätemuuttujat viikolla 24										
Pistemää- rät	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos		Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienim- män neliö- summan keski- mää- räinen muutos	
Sinusten TT- kuvista arvioitu LMK- pistemää- rä	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)

TSS	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)
Hajuaistin heikkeneminen	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

Pistemäärän pieneneminen viittaa paranemiseen paitsi UPSIT-hajutestissä, jossa pistemäärän suureneminen viittaa paranemiseen.

Oireita koskeva kokonaispistemäärä on taudin vaikeusastetta kuvaava yhdistetty pistemäärä, joka käsittää nenän tukkoisuuteen, hajuaistin heikkenemiseen ja anterioriseen/posterioriseen rinorreaan liittyviä päivittäisiä oireita kuvaavien pisteiden summan. NC = nenän tukkoisuus (nasal congestion), NPS = nenäpolyppeja kuvaava pistemäärä (nasal polyp score); LMK = TT-kuvien perusteella arvioitu Lund-MacKay-kokonaispistemäärä; UPSIT = UPSIT-hajutesti (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = 22-kohtainen nenä- ja sivuonteloihin liittyviä tuloksia arvioiva testi; TSS = oireita koskeva kokonaispistemäärä (total symptom score); VAS = rinosinuiitin vaikeusasteen arviointiin käytetty VAS-mittari (kaikki p-arvot < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); VAS-mittaria koskevat arvot ovat nimellisarvoja)

SINUS-52-tutkimuksen tulokset viikolla 52 on esitetty taulukossa 26.

Taulukko 26: SINUS-52-tutkimuksen tehoa koskeva tulokset viikolla 52

	Lumelääke (n = 153)		Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein (n = 150)		Pienimmän neliösumman keski- määräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Dupilumabi 300 mg ensin 2 vko:n ja sitten 4 vko:n välein (n = 145)		Pienimmän neliösumman keski- määräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienimmän neliö- summan keskimääräi- nen muutos	Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienimmän neliö- summan keskimääräi- nen muutos		Keski- arvo lähtö- tilan- teessa	Pienimmän neliö- summan keski- määräinen muutos	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 ^a (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 ^b (-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 ^a (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 ^b (-1,29; -0,91)
Sinusten TT- kuvista arvioitu LMK-piste- määrä	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)
TSS	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)
Hajuaistin heikkenemi- nen	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	51,89	-30,52	-21,65 ^b

					(-25,03; -16,89)			(-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)

Pistemäärän pieneneminen viittaa tuloksen paranemiseen paitsi UPSIT-hajutestissä, jossa pistemäärän suureneminen viittaa paranemiseen.

Oireita koskeva kokonaispistemäärä on taudin vaikeusastetta kuvaava yhdistetty pistemäärä, joka käsittää nenän tukkoisuuteen, hajuaiistin heikkenemiseen ja anterioriseen/posterioriseen rinorreaan liittyviä päivittäisiä oireita kuvaavien pisteiden summan.

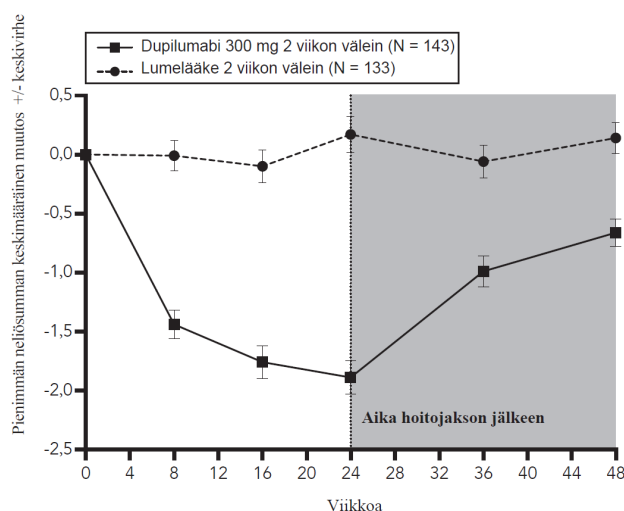
NC = nenän tukkoisuus (nasal congestion); NPS = nenäpolyppeja kuvaava pistemäärä (nasal polyp score); LMK = TT-löydösten Lund-MacKay-kokonaispistemäärä; UPSIT = UPSIT-hajutesti (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = 22-kohtainen nenä- ja sinuonteloihin liittyviä tuloksia arvioiva testi; TSS = oireita koskeva kokonaispistemäärä (total symptom score); VAS = rinosiniitin vaikeusasteen arviointiin käytetty VAS-mittari

^ap-arvo < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^bnimellinen p-arvo < 0,0001

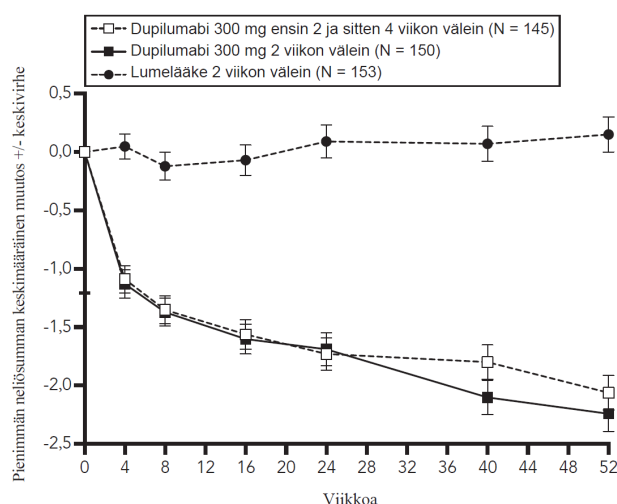
SINUS-24-tutkimuksessa havaittiin viikolla 24 tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä teho bilateraalilla endoskopiolla todetun NPS-pistemäärän paraneman perusteella. Kun potilaat eivät enää saaneet dupilumabia hoitojakson jälkeisenä aikana, hoidolla saavutettu vaikutus hävisi ajan myötä (ks. kuva 5a). Tulokset olivat saman suuntaisia sekä viikolla 24 että viikolla 52 SINUS-52-tutkimuksessa, jossa hoidon teho parani ajan myötä (ks. kuva 5b).

Kuva 5. Pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta bilateraalisia nenäpolyppeja kuvaavassa pistemäärässä (NPS) SINUS-24- ja SINUS-52-tutkimusten hoitoaikeen mukaisessa populaatiossa (ITT).

Kuva 5a. SINUS-24



Kuva 5b. SINUS-52



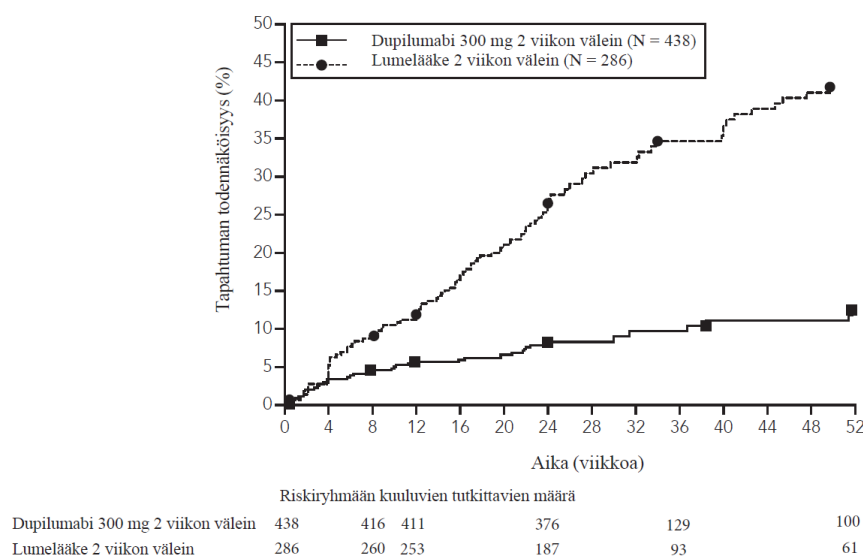
Molemmissa tutkimuksissa havaittiin merkitsevää nenän tukkoisuuden (NC) vähenemistä ja hajuaiistin päivittäisen heikkenemisen vaikeusasteen pienenemistä jo ensimmäisenä arviointiajankohtana viikolla 4. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero nenän tukkoisuuden suhteen viikolla 4 dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna oli -0,41 (95 %:n luottamusväli -0,52; -0,30) SINUS-24-tutkimuksessa ja -0,37 (95 %:n luottamusväli -0,46; -0,27) SINUS-52-tutkimuksessa. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero hajuaiistin heikentymisen suhteen viikolla 4 dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna oli -0,34 (95 %:n luottamusväli -0,44; -0,25) SINUS-24-tutkimuksessa ja -0,31 (95 %:n luottamusväli -0,41; -0,22) SINUS-52-tutkimuksessa. Hajuaistittomien potilaiden osuuden havaittiin pienentyneen sekä SINUS-24- että SINUS-52-tutkimuksessa. Lähtötilanteessa 74 %:lla (SINUS-24) ja 79 %:lla (SINUS-52) potilaista ei ollut

hajuaistia, ja viikolla 24 nämä osuudet olivat pienentyneet 24 %:iin SINUS-24-tutkimuksessa ja 30 %:iin SINUS-52-tutkimuksessa. Lumelääkeryhmissä ei havaittu muutosta. Nenän kautta tapahtuvan sisäänhengityksen huippuvirtauksen (nasal peak inspiratory flow, NPIF) havaittiin parantuneen SINUS-24- ja SINUS-52-tutkimuksissa viikolla 24. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna oli SINUS-24-tutkimuksessa 40,4 l/min (95 %:n luottamusväli 30,4; 50,4) ja SINUS-52-tutkimuksessa 36,6 l/min (95 %:n luottamusväli 28,0; 45,3).

Potilaista, joiden rinosinuiitin lähtötilanteen vaikeusastetta arvioiva VAS-pistemäärä oli > 7, dupilumabiryhmässä suurempi osuus saavutti viikkoon 24 mennessä VAS-pistemäärän ≤ 7 verrattuna lumelääkeryhmien potilaisiin (83,3 % vs. 39,4 % SINUS-24-tutkimuksessa ja 75,0 % vs. 39,3 % SINUS-52-tutkimuksessa).

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä, useiden ennalta määrättyjen tekijöiden suhteen korjatussa analyysissä dupilumabihoito vähensi merkittävästi systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja nenän ja sivuonteloiden leikkausten tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde 0,24; 95 % :n luottamusväli 0,17; 0,35) (ks. kuva 6). Systeemistä kortikosteroidihoitoa tarvitsevien potilaiden osuus pieneni 74 % (riskisuhde 0,26; 95 %:n luottamusväli 0,18; 0,38). Vuoden aikana käytettyjen systeemisten kortikosteroidikuurien kokonaismäärä väheni 75 % (suhteellinen riski 0,25; 95 %:n luottamusväli 0,17; 0,37). Potilasta kohti määrätty keskimääräinen vuosittainen systeemisten kortikosteroidien kokonaismäärä (milligrammoina) hoitojakson aikana oli yhdistetyssä dupilumabiryhmässä 71 % pienempi kuin yhdistetyssä lumelääkeryhmässä (dupilumabiryhmässä 60,5 [531,3] mg ja lumelääkeryhmässä 209,5 [497,2] mg). Leikkaushoitoa vaatineiden potilaiden osuus pieneni 83 % (riskisuhde 0,17; 95 %:n luottamusväli 0,07; 0,46).

Kuva 6. Aika ensimmäiseen systeemisen kortikosteroidin käyttöön ja/tai nenä- ja sivuonteloiden leikkaukseen hoitojakson aikana Kaplan–Meier-kuvaajalla esitettynä (SINUS-24- ja SINUS-52-tutkimusten yhdistetty hoitoaikeen mukainen populaatio, ITT)



Dupilumabin vaikutukset nenäpolyyppeja kuvaavaa pistemäärää ja nenän tukkoisuutta koskeviin ensisijaisiin päätemuuttujiin ja keskeiseen toissijaiseen päätemuuttujaan, sinusten TT-kuvien perusteella arvioituihin LMK-pisteisiin, olivat samanlaiset potilailla, joille oli aiemmin tehty leikkaus tai leikkauksia, sekä potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet leikkaushoitoa.

Samanaikaista astmaa sairastavilla potilailla havaittiin FEV₁-arvoissa ja ACQ-6-pistemäärissä merkittävää paranemista viikolla 24 riippumatta veren eosinofilipitoisuudesta lähtötilanteesta. FEV₁-arvojen yhdistetty keskimääräinen pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 oli dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneilla potilailla 0,14 l ja vastaavasti lumelääkettä saaneilla potilailla -0,07 l; ero oli 0,21 l (95 %:n luottamusväli 0,13; 0,29). Lisäksi FEV₁-arvojen todettiin parantuneen ensimmäisestä lähtötilanteen jälkeen tehdystä arvioinnista lähtien; SINUS-24-tutkimuksessa viikolla 8 ja SINUS-52-tutkimuksessa viikolla 4. Samanaikaista astmaa sairastavien

potilaiden ACQ-6-pistemäärissä havaittiin paranemista molemmissa tutkimuksissa. Vasteeksi määriteltiin vähintään 0,5 pisteen paraneminen. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna viikolla 24 oli -0,76 (95 %:n luottamusväli -1,00; -0,51) SINUS-24-tutkimuksessa ja -0,94 (95 %:n luottamusväli -1,19; -0,69) SINUS-52-tutkimuksessa.

SINUS-24-tutkimuksessa ACQ-6-mittarilla arvioitu vasteen saaneiden potilaiden osuus viikolla 24 oli 56 % dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneiden ryhmässä ja 28 % lumelääkeryhmässä (vetosuhde 3,17; 95 %:n luottamusväli 1,65; 6,09). SINUS-52-tutkimuksessa ACQ-6-mittarilla arvioitu vasteen saaneiden potilaiden osuus viikolla 52 oli 46 % dupilumabia 300 mg kahden viikon välein saaneiden ryhmässä ja 14 % lumelääkeryhmässä (vetosuhde 7,02; 95 %:n luottamusväli 3,10; 15,90).

Potilailla, joilla tulehduskipulääkkeet olivat aiheuttaneet hengitystiesairauden pahenemisen (NSAID-ERD), dupilumabin vaikutukset nenäpolyyppeja kuvaavaa pistemäärää ja nenän tukkoisuutta koskeviin ensisijaisiin päätemuuttujiin ja keskeiseen toissijaiseen päätemuuttujaan, sinus-TT-löydösten LMK-pistemäärään, olivat samanlaiset kuin havaittiin kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavalla kokonaispolaatiolla.

Kliininen teho kyhmykutinan (prurigo nodularis) hoidossa

Kyhmykutinaa koskeva tutkimusohjelma sisälsi kaksi 24 viikon mittaista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua monikeskustutkimusta (PRIME ja PRIME2). Tutkimuksiin osallistui 311 potilasta, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat keskivaiketta tai vaikeaa kyhmykutinaa ja joiden tautia ei ollut saatu riittävän hyvään hallintaan paikallisesti käytettävillä reseptilääkkeillä tai joilla tällaiset hoidot eivät olleet suositeltavia. Keskivaiketta tai vaikeaa kyhmykutinan määritelmänä oli vaikea kutina (WI-NRS [pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä, Worst Itch Numeric Rating Scale] ≥ 7 asteikolla 0–10) ja vähintään 20 nodulaarista leesiä. PRIME- ja PRIME2-tutkimuksissa arvioitiin dupilumabin vaikutusta kutinan lievittymiseen sekä sen vaikutuksia kyhmykutinaleesioihin, DLQI-pistemäärään (Dermatology Life Quality Index), HADS-pistemäärään (Hospital Anxiety and Depression Scale) ja ihokipuun.

Näissä kahdessa tutkimuksessa tutkittavat saivat joko dupilumabia 600 mg (kaksi 300 mg:n injektiota) ihon alle päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan tai vastaavaa lumelääkettä.

Näissä tutkimuksissa tutkittavien keskimääräinen ikä oli 49,5 vuotta ja mediaanipaino 71,3 kg; potilaista 65,3 % oli naisia, 56,6 % valkoihaisia, 6,1 % mustaihaisia ja 34,1 % aasialaisia. Lähtötilanteessa keskimääräinen WI-NRS-pistemäärä oli 8,5, 66,3 %:lla tutkittavista oli 20–100 kyhmyä (keskivaiketta tauti), 33,7 %:lla yli 100 kyhmyä (vaikeaa tauti), 99,7 % oli saanut aiemmin paikallisia hoitoja, 12,5 % oli saanut aiemmin systeemisiä kortikosteroideja, 20,6 % oli saanut aiemmin systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia ja 4,5 % oli saanut aiemmin gabapentinoideja. 11 % potilaista käytti lähtötilanteessa masennuslääkkeitä vakaila annoksilla, ja heitä kehoitettiin jatkamaan näitä lääkityksiä tutkimuksen aikana. 43,4 %:lla tutkittavista oli aiemmin ilmennyt atopiaa (jonka määritelmänä oli, että tutkittavalla oli aiemmin todettu atooppinen ihottuma, allerginen nuha/rinokonjunktiviitti, astma tai ruoka-aineallergia).

WI-NRS koostuu yhdestä kohdasta, joka arvioidaan asteikolla 0:sta ("ei kutinaa") 10:een ("pahin kuviteltavissa oleva kutina"). Tutkittavia pyydettiin arvioimaan edellisten 24 tunnin aikana esiintyneen pahimman kutinan voimakkuus tällä asteikolla. IGA PN-S on asteikko, joka kuvaa kyhmyjen arvioitua määrää viisiportaisella asteikolla 0:sta (ei kyhmyjä) 4:ään (vaikea).

Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin WI-NRS-mittarilla arvioituna vähintään 4 pisteen paraneminen (pistemäärän pieneneminen). Keskeisiin toissijaisiin päätemuuttujiin kuului niiden tutkittavien osuus, joilla IGA PN-S -pistemäärä oli 0 tai 1 (vastaa 0–5:tä kyhmyä).

PRIME- ja PRIME2-tutkimusten tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 27 sekä kuvissa 7 ja 8.

Taulukko 27: PRIME- ja PRIME2-tutkimusten ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

	PRIME			PRIME2		
	Lumelääke (N = 76)	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein (N = 75)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke	Lume- lääke (N = 82)	Dupilumabi 300 mg kahden viikon välein (N = 78)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke
Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin WI-NRS-mittarilla arvioituna ≥ 4 pisteen paraneminen (pistemäärän pieneneminen) lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla (PRIME-tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin WI-NRS-mittarilla arvioituna ≥ 4 pisteen paraneminen (pistemäärän pieneneminen) lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla (PRIME2-tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49; 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34; 31,16)
Niiden tutkittavien osuus, joilla IGA PN-S -pistemäärä oli 0 tai 1 viikon 24 kohdalla ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)
Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin WI-NRS-mittarilla arvioituna ≥ 4 pisteen paraneminen (pistemäärän pieneneminen) lähtötilanteeseen verrattuna viikon 24 kohdalla ja joilla IGA PN-S -pistemäärä oli 0 tai 1 viikon 24 kohdalla ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42; 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09; 37,86)
WI-NRS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla, % (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-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla (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)
Ihokipua kuvaavan NRS-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla (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-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla (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 Ei monivertailukorjausta PRIME-tutkimuksessa.

^b Tutkittavat, jotka saivat oirelääkettä tätä ennen tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

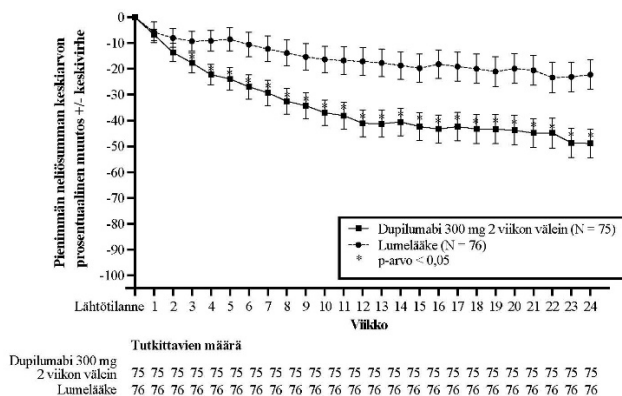
^c Niiden tutkittavien tiedot, jotka saivat oirelääkettä tätä ennen tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tehon puutteen vuoksi, imputoitiin siten, että puuttuvat tiedot paikattiin huonoimmalla havainnolla; muut puuttuvat tiedot imputoitiin moni-imputoimalla.

SE = toissijainen päätemuuttuja

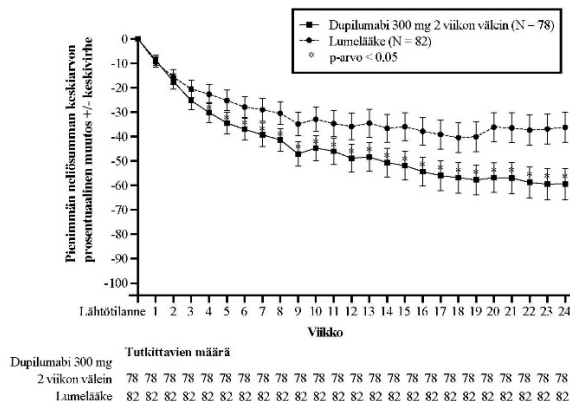
WI-NRS-pistemäärän muutoksessa lähtötilanteesta todettavan vaikutuksen havaittiin alkaneen PRIME-tutkimuksessa jo viikolla 3 (kuva 7a) ja PRIME2-tutkimuksessa viikolla 4 (kuva 7b), kun vaikutuksen alkaminen määriteltiin ensimmäiseksi ajankohdaksi, jolloin päivittäisten WI-NRS-pistemäärien viikkokeskiarvon ero lumelääkeryhmään verrattuna oli merkitsevä ja pysyi merkitsevä (nimellinen p-arvo < 0,05).

Kuva 7. WI-NRS-pistemäärän pienimmän neliösumman keskiarvon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 mennessä PRIME- ja PRIME2-tutkimuksissa

Kuva 7a. PRIME



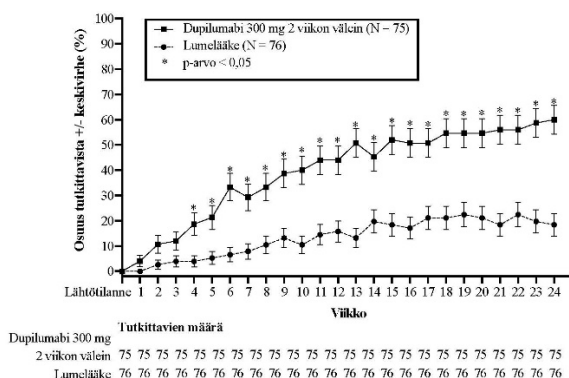
Kuva 7b. PRIME2



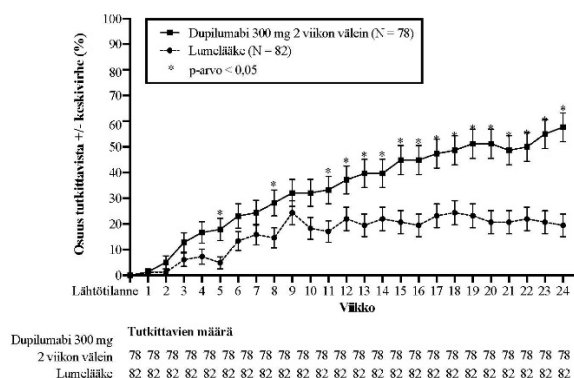
Dupilumabiryhmässä WI-NRS-pistemäärä parani vähintään 4 pistettä lähtötilanteeseen verrattuna suuremmalla osuudella tutkittavista kuin lumelääkeryhmässä sekä PRIME-tutkimuksessa viikkoon 4 mennessä (kuva 8a; nimellinen p-arvo < 0,007) että PRIME2-tutkimuksessa viikkoon 11 mennessä (kuva 8b, nimellinen p-arvo < 0,013). Tämä ero pysyi merkitsevä (hoitojakson loppuun asti).

Kuva 8. Niiden tutkittavien osuus, joilla WI-NRS-pistemäärä parani vähintään 4 pistettä ajan kuluessa PRIME- ja PRIME2-tutkimuksissa

Kuva 8a. PRIME



Kuva 8b. PRIME2



PRIME- ja PRIME2-tutkimusten alaryhmissä (ikä, sukupuoli, anamneesissa atopia tai anamneesissa ei atopiaa sekä taustahoito, immuunisalpaajat mukaan lukien) todetut hoitovaikutukset olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

Kun hoito oli lopetettu 24 viikon jälkeen, 12 viikon seurantajakson aikana havaittiin merkkejä oireiden uusiutumisesta.

Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeva tutkimusohjelma sisälsi enintään 52 viikon mittaisen kolmiosaisen tutkimussuunnitelman (TREET), johon kuului kaksi erikseen satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua 24 viikon mittaista hoitoon liittyvää monikeskustutkimusta (TREET, osa A, ja TREET, osa B) ja niitä seurannut 28 viikon mittainen aktiivisella hoidolla toteutettu jatkotutkimus (TREET C), joihin osallistui aikuisia ja 12–17-vuotiaita pediatriasia potilaita. Tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden paino oli < 40 kg. TREET-tutkimuksen osissa A ja B kaikilta mukaan otetuilta potilailta edellytettiin, että tavanomainen lääkehoito (protonipumpun estäjillä) ei ollut tehonnut, ja 74 % potilaista oli saanut aiemmin jotakin muuta tavanomaista lääkehoitoa (nieltäviä paikallisia kortikosteroideja) ennen tutkimukseen osallistumista. TREET-tutkimusten osassa B 49 %:lla potilaista tautia ei saatu riittävän hyvään hallintaan nieltävillä paikallisilla kortikosteroideilla tai he eivät sietäneet tällaista hoitoa tai tällainen hoito oli heille vasta-aiheinen. Molemmissa osissa edellytettiin, että potilailla oli ≥ 15 intraepitelialista eosinofiilia suurtehostetta kohti (eos/hpf) vähintään 8 viikon mittaisen, protonipumpun estäjän suurella annoksella toteutetun hoitojakson jälkeen joko ennen seulontavaihetta tai sen aikana sekä DSQ-kyselyllä (Dysphagia Symptom Questionnaire) mitattu pistemäärä ≥ 10 asteikolla 0–84. Potilaat jaettiin ryhmiin sen mukaan, minkä ikäisiä he olivat seulontakäynnin ajankohtana (12–17-vuotiaat vs. vähintään 18-vuotiaat), ja sen mukaan, käyttivätkö he satunnaistamisajankohtana protonipumpun estäjiä. TREET-tutkimusten osa A toteutettiin ensin. TREET-tutkimusten osa B avattiin, kun tutkittavien sisäänotto TREET-tutkimusten osaan A oli päättynyt. Potilaille, jotka olivat jatkaneet 24 viikon mittaisen kaksoissokkoutetun hoitojakson loppuun osassa A tai B, tarjottiin mahdollisuutta osallistua 28 viikon mittaiseen aktiivisella hoidolla toteutettuun jatkotutkimukseen (TREET, osa C).

Osassa A satunnaistettiin yhteensä 81 potilasta, joista 61 oli aikuisia ja 20 oli 12–17-vuotiaita pediatriasia potilaita, saamaan joko 300 mg dupilumabia kerran viikossa (N = 42) tai lumelääkettä (N = 39). Osassa B satunnaistettiin yhteensä 240 potilasta, joista 161 oli aikuisia ja 79 oli 12–17-vuotiaita pediatriasia potilaita, saamaan joko 300 mg dupilumabia kerran viikossa (N = 80), 300 mg dupilumabia kahden viikon välein (N = 81; annostusta 300 mg kahden viikon välein ei ole hyväksytty eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon) tai lumelääkettä (N = 79). Osassa C kaikki potilaat, jotka olivat aiemmin osallistuneet osaan A, saivat 300 mg dupilumabia (N = 77) kerran viikossa. Osaan B aiemmin osallistuneista potilaista 111 sai dupilumabia 300 mg kerran viikossa osassa C. Oirelääkitys systeemisillä ja/tai nieltävillä paikallisilla kortikosteroideilla tai hätätilanteessa tehty ruokatorven laajennus oli sallittu tutkimuksen aikana tutkimuslääkärin harkinnan mukaan.

Osassa A yhteensä 74,1 % mukaan otetuista potilaista oli aiemmin käyttänyt nieltäviä paikallisia kortikosteroideja eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon ja 43,2 %:lle oli tehty aiemmin ruokatorven laajennus. Osassa B yhteensä 73,3 % mukaan otetuista potilaista oli aiemmin käyttänyt nieltäviä paikallisia kortikosteroideja eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon ja 35,4 %:lle oli tehty aiemmin ruokatorven laajennus.

Samanaikaisia ensisijaisia päätemuuttujia olivat molemmissa tutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf viikolla 24), ja potilaan ilmoittaman DSQ-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 24. Toissijaisia päätemuuttujia olivat seuraavien muuttujien muutokset lähtötilanteesta: ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurimman määrän (eos/hpf) prosentuaalinen muutos, EoEHSS-järjestelmän (EoE, Histology Scoring System) mukaan arvioitun taudin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos, EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioitun taudin laajuutta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos, EoE-EREFs-pistemäärän (EoE-Endoscopic Reference Score) absoluuttinen muutos ja niiden potilaiden osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä oli < 15 eos/hpf.

TREET-tutkimusten osien A ja B demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 28.

Taulukko 28: Demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa (TREET, osat A ja B)

Muuttuja	TREET, osa A (N = 81)	TREET, osa B (N = 240)
Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% miehiä	60,5	63,8
% valkoihoisia	96,3	90,4
Paino (kg), keskiarvo (keskihajonta)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Painoindeksi (kg/m ²), keskiarvo (keskihajonta)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen kesto (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Aiempi nieltävien paikallisten steroidien käyttö (%)	74,1	73,3
Aiempiä ruokatorven laajennuksia (%)	43,2	35,4
Protonipumpun estäjien käyttö satunnaistamishetkellä (%)	67,9	72,5
Välttämisorokavalio seulontahetkellä (%)	40,7	37,1
DSQ (0–84 ^a), keskiarvo (keskihajonta)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä 3 alueelta, keskiarvo (keskihajonta)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Keskimääräinen ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien määrä 3 alueelta, keskiarvo (keskihajonta)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Taudin vaikeusasteen EoEHSS-pistemäärä [0–3 ^a], keskiarvo (keskihajonta)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Taudin laajuuden EoEHSS-pistemäärä [0–3 ^a], keskiarvo (keskihajonta)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFS-kokonaispistemäärä [0–18 ^a], keskiarvo (keskihajonta)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aSuuremmat pistemäärät viittaavat vaikeampaan tautiin

TREET-tutkimusten osien A ja B tulokset on esitetty taulukossa 29.

Taulukko 29: Dupilumabin tehoa koskevat tulokset viikolla 24 vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on eosinofiilinen ruokatorvitulehdus (TREET, osat A ja B)

	TREET, osa A			TREET, osa B		
	Dupilumabi 300 mg kerran viikossa N = 42	Lume- lääke N = 39	Ero vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli) ^d	Dupilumabi 300 mg kerran viikossa N = 80	Lume- lääke N = 79	Ero vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli) ^d
Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat						
Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 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-pistemäärän (0–84 ^a) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (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)
Toissijaiset päätemuuttujat						
Ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurimman määrän	-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)

prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)						
Taudin vaikeusasteen keskimääräisen EoEHSS-pistemäärän (0–3 ^b) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (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)
Taudin laajuuden keskimääräisen EoEHSS-pistemäärän (0–3 ^b) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (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-pistemäärän (0–18 ^c) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Niiden potilaiden osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä oli < 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)

^aKahden viikon välein mitattujen DSQ-kokonaispistemäärien asteikko on 0–84; suuremmat pistemäärät viittaavat dysfagian suurempaan esiintyvyyteen ja vaikeusasteeseen.

^bEoEHSS-pistemäärät mitattiin asteikolla 0–3; suuremmat pistemäärät viittaavat histologisten poikkeavuuksien suurempaan vaikeusasteeseen ja laajuuteen.

^cEoE-EREFS-kokonaispistemäärät mitattiin asteikolla 0–18; suuremmat pistemäärät viittaavat huonompiin endoskooppisiin tulehdus- ja remodelaatiolöydöksiin.

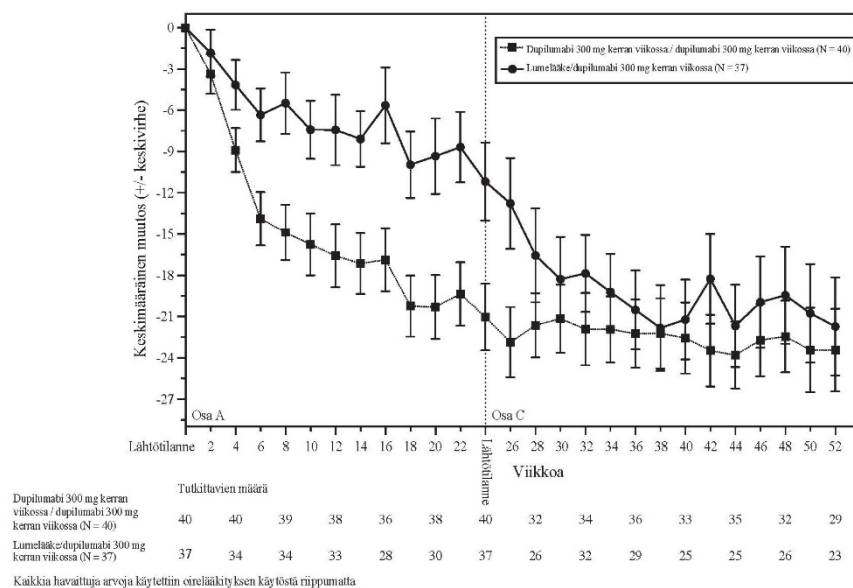
^dPienimmän neliösumman keskimääräinen ero jatkuville päätemuuttujille ja osuuksien absoluuttinen ero luokkamuuttujille

Tehoa koskevat tulokset samanaikaisille ensisijaisille ja keskeisille toissijaisille päätemuuttujille alaryhmässä, jossa potilaat olivat käyttäneet aiemmin nieltäviä paikallisia kortikosteroideja, ja potilailla, joiden tautia ei ollut saatu riittävän hyvään hallintaan nieltävillä paikallisilla kortikosteroideilla tai jotka eivät sietäneet tällaista hoitoa tai joille tällainen hoito oli vasta-aiheinen, olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

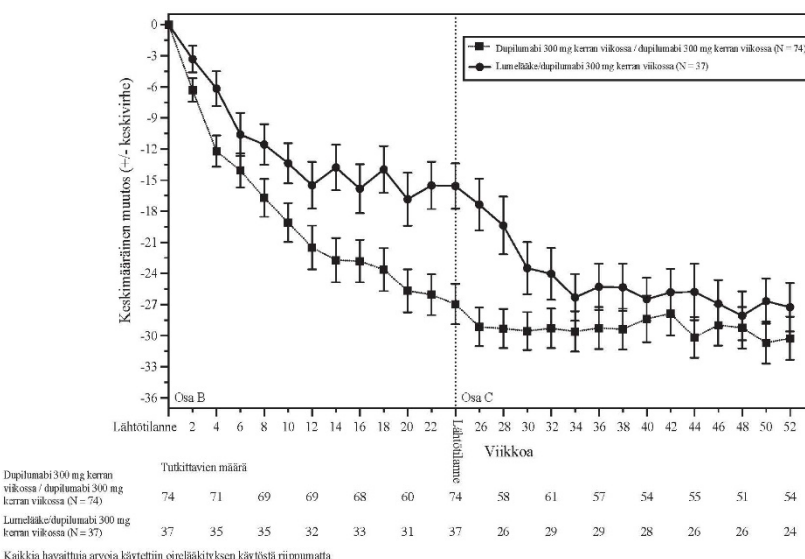
Osissa A ja B suuremmalla osalla dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf) lumeryhmään verrattuna. Niiden potilaiden osuus, joilla havaittiin histologinen remissio 24 viikon hoidon jälkeen osassa A ja B, säilyi viikkoon 52 osassa C. Samoin muu histologisesti ja endoskooppisesti todettu paraneminen säilyi viikkoon 52.

Dupilumabihoito johti myös DSQ-pistemäärän pienimmän neliösumman keskimääräisen muutoksen merkittävään paranemiseen lumelääkkeeseen verrattuna jo viikolla 4, ja saavutetut arvot säilyivät viikkoon 24 asti. Osassa C todettu teho vastasi osissa A ja B havaittuja tuloksia: DSQ parani jatkuvasti viikkoon 52 asti (TREET, osat A ja C, kuva 9, ja TREET, osat B ja C, kuva 10).

Kuva 9: DSQ-pistemäärän pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan myötä vähintään 12-vuotiailla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla potilailla (TREET, osat A ja C)



Kuva 10: DSQ-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan myötä vähintään 12-vuotiailla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla potilailla (TREET, osat B ja C)



Dysfagiaan liittyvässä kivussa (kipua kuvaava DSQ-pistemäärä), terveyteen liittyvässä elämänlaadussa (EoE-IQ) ja muiden, dysfagiaan liittymättömien oireiden esiintyvyydessä (EoE-SQ) havaittiin viikolla 24 nimellisesti merkittäviä parannuksia. Nämä tulokset olivat yhdenmukaiset TREET-tutkimusten osissa A ja B todetun DSQ-kokonaispistemäärän paranemisen kanssa.

1–11-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 1–11-vuotiailla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla pediatriisilla potilailla kaksiosaisessa tutkimuksessa enintään 52 viikon ajalta (EoE KIDS,

osa A ja osa B). Kaikilta tutkimukseen otetuilta potilailta edellytettiin, että tavanomainen lääkehoito (protonipumpun estäjillä) ei ollut tehonnut. Potilaista 77,5 % oli saanut aiemmin jotakin muuta tavanomaista lääkehoitoa (nieltäviä paikallisia kortikosteroideja) ennen tutkimukseen osallistumista, ja 53,5 %:lla potilaista tautia ei saatu riittävän hyvään hallintaan nieltävillä paikallisilla kortikosteroideilla tai he eivät sietäneet tällaista hoitoa tai tällainen hoito oli heille vasta-aiheinen. Sisäänottokriteerit täyttävillä potilailla oli ≥ 15 intraepiteliaalista eosinofiiliä suurtehokenttää kohti (eos/hpf), vaikka he olivat saaneet protonipumpun estäjällä toteutetun hoitokuurin ennen seulontavaihetta tai seulontavaiheen aikana ja anamneesissa oli eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen oireita ja löydöksiä. Osa A oli 16 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Osa B oli aktiivisella hoidolla toteutettu jatkovaihe, jossa arvioitiin dupilumabihoito-ohjelmia vielä 36 viikon ajan.

Osassa A dupilumabia arvioitiin vastaavanlaiseen lumelääkkeeseen verrattuna painoon perustuvissa hoito-ohjelmissa ($\geq 5 - < 15$ kg [100 mg kahden viikon välein], $\geq 15 - < 30$ kg [200 mg kahden viikon välein] ja $\geq 30 - < 60$ kg [300 mg kahden viikon välein]). Dupilumabin suositeltu annostusohjelma 1–11-vuotiaille, ≥ 40 kg painaville pediatriksille potilaille (300 mg kerran viikossa) valittiin käyttäen populaatiofarmakokineettistä mallia hyödyntäviä simulaatioita niin, että altistus vastasi altistusta sellaisilla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla, 300 mg kerran viikossa saaneilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla pediatriksilla potilailla, joilla todettiin histologinen ja oireita koskeva teho (ks. kohta 5.1 ja kohta 5.2).

Osaan A otettiin yhteensä 71 potilasta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 7 vuotta (1–11 vuotta) ja painon mediaani 24,8 kg. Potilaista 74,6 % oli miespuolisia, 87,3 % valkoihoisia, 9,9 % mustaihoisia ja 1,4 % aasialaisia. Yhteensä 55 potilasta, jotka olivat mukana osassa A, jatkoivat osaan B.

Osan A ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf) viikolla 16. Toissijaisiin päätemuuttujiin kuuluivat niiden potilaiden osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä oli < 15 eos/hpf, sekä seuraavien muuttujien muutokset lähtötilanteesta: ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä (eos/hpf), EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos, EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin laajuutta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos ja EoE-EREFS-pistemäärän absoluuttinen muutos. Vaikutusta eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkeihin mitattiin havainnoijan ilmoittamilla tuloksilla. PESQ-C-kyselylomakkeella (Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver) arvioitiin niiden päivien osuutta, joina potilaalla ilmeni vähintään yksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkki, ja PEES-pisteytyksellä (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score) arvioitiin eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkien esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

Osan A tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 30 ja jäljempänä.

Taulukko 30: Dupilumabin tehoa koskevat tulokset viikolla 16 1–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla on eosinofiilinen ruokatorvitulehdus (EoE KIDS, osa A)

	Dupilumabi ^a N = 37	Lumelääke N = 34	Ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Ensisijainen päätemuuttuja			
Niiden tutkittavien osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Toissijaiset päätemuuttujat			
Niiden tutkittavien osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)

	Dupilumabi^a N = 37	Lumelääke N = 34	Ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
suurin määrä oli < 15 eos/hpf), n (%) ^b			
Ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurimman määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (eos/hpf), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän keskiarvon (0–3 ^d) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (eos/hpf), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin laajuutta kuvaavan pistemäärän keskiarvon (0–3 ^b) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
EoE-EREFS-pistemäärän (0–18 ^e) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a DUPIXENT-valmistetta arvioitiin porrastetuissa, painoon perustuvissa hoito-ohjelmissa ($\geq 5 - < 15$ kg [100 mg kahden viikon välein], $\geq 15 - < 30$ kg [200 mg kahden viikon välein] ja $\geq 30 - < 60$ kg [300 mg kahden viikon välein]).

^b Histologisen remission osalta prosenttiosuuksien ero on arvioitu käyttämällä Mantel–Haenszelin menetelmää, jossa tiedot on korjattu lähtötilanteen painoluokan suhteen ($\geq 5 - < 15$ kg, $\geq 15 - < 30$ kg ja $\geq 30 - < 60$ kg).

^c Absoluuttisen muutoksen tai prosentuaalisen muutoksen ero on arvioitu käyttämällä kovarianssianalyysiä, jossa lähtötilanteen mittausta on kovariaatti ja hoito ja lähtötilanteen painoluokka ($\geq 5 - < 15$ kg, $\geq 15 - < 30$ kg ja $\geq 30 - < 60$ kg) kiinteitä tekijöitä.

^d EoEHSS-pistemäärät mitattiin asteikolla 0–3; suuremmat pistemäärät viittaavat histologisten poikkeavuuksien suurempaan vaikeusasteeseen ja laajuuteen.

^e EoE-EREFS-kokonaispistemäärät mitattiin asteikolla 0–18; suuremmat pistemäärät viittaavat huonompiin endoskooppisiin tulehdus- ja remodelaatiolöydöksiin.

Osassa A suuremmalla osuudella dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf) lumeryhmään verrattuna. Niiden tutkittavien osuus, joilla havaittiin histologinen remissio 16 viikon hoidon jälkeen osassa A, säilyi viikkoon 52 asti osassa B.

Osassa A havaittiin numeerista paranemista niiden päivien osuudessa, joina havaittiin vähintään yksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkki (PESQ-C), 16 viikon dupilumabihoidon jälkeen, ja tulokset säilyivät viikkoon 52 asti osassa B.

Osassa A havaittiin nimellisesti merkitsevää paranemista eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkien esiintymistiheydessä ja vaikeusasteessa (PEESS-Caregiver) 16 viikon hoidon jälkeen. PEESS-Caregiver-mittaria ei käytetty osassa B.

Kliininen teho keuhkohtaumataudin hoidossa

Keuhkohtaumatautia koskeva tutkimusohjelma sisälsi kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua monikeskustutkimusta (BOREAS ja NOTUS),

joiden hoitojakso kesti 52 viikkoa. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 874 aikuista keuhkohtaumatautipotilasta ja niissä arvioitiin dupilumabia lisälääkkeenä taudin ylläpito-hoidossa.

Molempiin tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joilla diagnosoituun keuhkohtaumatautiin liittyi keskivaikea tai vaikea hengitysteiden ahtautuminen (bronkodilataation jälkeen mitattu FEV₁/FVC-suhde < 0,7 ja bronkodilataation jälkeen mitattu FEV₁ 30–70 % viitearvosta), krooninen limaa tuottava yskä, joka oli jatkunut vähintään 3 kuukautta edellisen vuoden aikana, sekä veren eosinofiilipitoisuus seulontahetkellä vähintään 300 solua/μl. Taudin arvioitiin olevan huonossa hallinnassa, jos potilaan hengenahdistusta koskeva MRC (Medical Research Council) -pistemäärä oli ≥ 2 (asteikko 0–4) ja sairauteen oli edellisenä vuonna liittynyt vähintään kaksi keskivaikeaa pahenemisvaihetta tai yksi vaikea pahenemisvaihe huolimatta kolmoishoidosta pitkävaikutteisella muskariinireseptoriantagonistilla (LAMA), pitkävaikutteisella beeta-agonistilla (LABA) ja inhaloitavalla kortikosteroidilla (ICS). LAMA- ja LABA-valmisteen yhdistelmähoito sallittiin potilaille, joille inhaloitavat kortikosteroidit eivät soveltuneet. Pahenemisvaiheet määriteltiin keskivaikeiksi, mikäli niitä hoidettiin systeemisillä kortikosteroideilla ja/tai antibiooteilla ja vaikeiksi, jos ne johtivat sairaalahoitoon tai yli 24 tunnin tarkkailuun päivystyspoliklinikalla tai kiireellisen hoidon yksikössä.

Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan ylläpito-hoidon lisäksi kahden viikon välein (Q2W) dupilumabia 300 mg tai lumelääkettä 52 viikon ajan.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätemuuttuja oli keuhkohtaumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon hoitojakson aikana. Toissijaisia päätemuuttujia olivat ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon muutos lähtötilanteesta viikoilla 12 ja 52 koko tutkimuspopulaatiossa sekä potilasryhmässä, jolla FeNO-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 20 ppb, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 52, sekä keuhkohtaumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon hoitojakson aikana potilailla, joiden FeNO-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 20 ppb.

BOREAS- ja NOTUS-tutkimusten demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 31.

Taulukko 31: Demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa (BOREAS ja NOTUS)

Muuttuja	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (± keskihajonta)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Miehiä (%)	66,0	67,6
Valkoihoisia (%) ^c	84,1	89,6
Tupakointihistoria, keskiarvo (askivuotta) (± keskihajonta)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Nykyisiä tupakoitsijoita (%)	30	29,5
Emfyseema (%)	32,6	30,4
Keuhkohtaumataudin kesto, keskiarvo (vuotta) (± keskihajonta)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Keskivaikeiden ^a tai vaikeiden ^b pahenemisvaiheiden määrä edellisenä vuonna, keskiarvo (± keskihajonta)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Vaikeiden pahenemisvaiheiden ^b määrä edellisenä vuonna, keskiarvo (± keskihajonta)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Keuhkohtaumataudin taustalääkitys satunnaistamishetkellä:	97,6	98,8

ICS/LAMA/LABA (%)		
FEV ₁ /FVC-suhde bronkodilataation jälkeen, keskiarvo (± keskihajonta)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
FEV ₁ ennen bronkodilataatiota, keskiarvo (l) (± keskihajonta)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
FEV ₁ bronkodilataation jälkeen, keskiarvo (l) (± keskihajonta)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
FEV ₁ bronkodilataation jälkeen, keskiarvo (% viitearvosta) (± keskihajonta)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
FEV ₁ bronkodilataation jälkeen, keskiarvo < 50 % (% viitearvosta) (± keskihajonta)	467 (49,7)	478 (51,3)
SGRQ-kokonaispistemäärä, keskiarvo (± keskihajonta)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
E-RS:COPD, keskiarvo [kokonaispistemäärä] (± keskihajonta)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
BODE-indeksin pistemäärä, keskiarvo (± keskihajonta)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
FeNO, keskiarvo, ppb (± keskihajonta)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, keskiarvo (solua/μl) (± keskihajonta)	401 (298)	407 (336)
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, mediaani (solua/μl) (kvartiilit 1–3)	340 (240–460)	330 (220–460)

ICS = inhaloitava kortikosteroidi; LAMA = pitkävaikutteinen muskariinireseptoriantagonisti; LABA = pitkävaikutteinen beeta-agonisti; FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; FVC = nopea vitaalikapasiteetti; FeNO = uloshengitysilman typpioksidi (fraction of exhaled nitric oxide); BODE = painoindeksi, hengitysteiden ahtautuminen, hengenahdistus, fyysinen suorituskyky (body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity)

^a Pahanemisvaiheet, joiden hoidossa käytettiin systeemisiä kortikosteroideja ja/tai antibiootteja

^b Pahanemisvaiheet, jotka edellyttivät sairaalahoitoa tai yli 24 tunnin tarkkailua päivystyspoliklinikalla tai kiireellisen hoidon yksikössä

^c BOREAS-tutkimuksen osallistujista 0,5 % oli mustaihoisia ja 14,3 % aasialaisia. NOTUS-tutkimuksen osallistujista 1,3 % oli mustaihoisia ja 1,1 % aasialaisia.

Pahanemisvaiheet

Molemmissa tutkimuksissa osoitettiin, että tavanomaisen ylläpito-hoidon lisälääkkeenä annettu dupilumabi vähensi keuhkoastumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahanemisvaiheiden vuotuista ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 32).

Taulukko 32: Keuhkoastumataudin keskivaikeiden^a tai vaikeiden^b pahanemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa

Tutkimus	Hoito (N)	Ilmaantuvuus (pahanemisvaiheita/vuosi)	Ilmaantuvuuden suhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Pahanemisvaiheiden ilmaantuvuuden vähenemä vs. lumelääke, %
Ensisijainen päätemuuttuja: keuhkoastumataudin keskivaikeat ^a tai vaikeat ^b pahanemisvaiheet				
BOREAS	Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein (n = 468)	0,78	0,705 (0,581;0,857) ^c	30 %
	Lumelääke (n = 471)	1,10		

NOTUS	Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein (n = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34 %
	Lumelääke (n = 465)	1,30		
Ensijainen päätemuuttuja (yhdistetty komponentti) ^e : Keuhkohtaumataudin vaikeat ^b pahenemisvaiheet				
BOREAS ja NOTUS	Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein (n = 938)	0,08	0,674 (0,438; 1,037)	33 %
	Lumelääke (n = 936)	0,12		

^a Pahenemisvaiheet, joiden hoidossa käytettiin systeemisiä kortikosteroideja ja/tai antibiootteja

^b Pahenemisvaiheet, jotka edellyttivät sairaalahoitoa tai yli 24 tunnin tarkkailua päivystyspoliklinikalla tai kiireellisen hoidon yksikössä tai johtivat kuolemaan

^c p-arvo = 0,0005

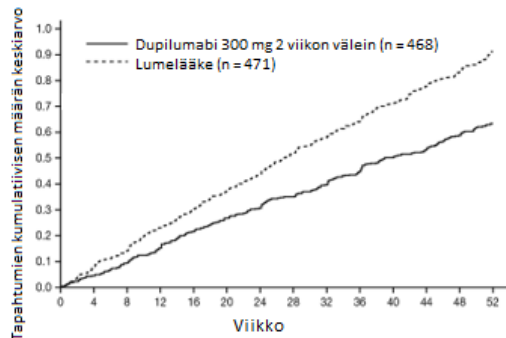
^d p-arvo = 0,0002

^e Ensijaisen päätemuuttujan yhdistetyssä analyysissä ei tehty monivertailukorjausta.

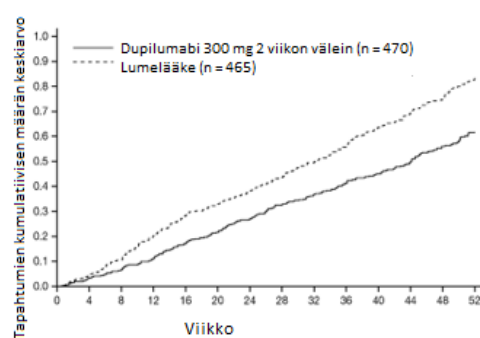
Molemmissa tutkimuksissa 52 viikon aikana havainnoitujen keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden kumulatiivisen lukumäärä oli keskimäärin pienempi dupilumabia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kuvat 11a ja 11b).

Kuva 11: Keuhkohtaumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden kumulatiivisen lukumäärän keskiarvo 52 viikon ajalta BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa

Kuva 11a. BOREAS



Kuva 11b. NOTUS



Aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin keskivaikeaan tai vaikeaan pahenemisvaiheeseen oli pidempi dupilumabia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla BOREAS-tutkimuksessa (riskitiheyssuhde: 0,803; 95 %:n luottamusväli 0,658; 0,980) ja NOTUS-tutkimuksessa (riskitiheyssuhde: 0,714; 95 %:n luottamusväli 0,57; 0,889).

BOREAS-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa suurempi FeNO-arvo (≥ 20 ppb; n = 383), dupilumabihoito vähensi keuhkohtaumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (ilmaantuvuuden suhde: 0,625; 95 %:n luottamusväli 0,45; 0,869; p = 0,005). NOTUS-tutkimuksessa dupilumabihoito vähensi lumelääkkeeseen verrattuna keuhkohtaumataudin keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista ilmaantuvuutta nimellisesti merkitsevästi alaryhmässä, jonka potilailla oli lähtötilanteessa suurempi FeNO-arvo (≥ 20 ppb; n = 355) (ilmaantuvuuden suhde: 0,471; 95 %:n luottamusväli: 0,328; 0,675; p < 0,0001).

Keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuisen ilmaantuvuuden havaittiin vähentyneen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, rotuun, tupakointitavukseen, veren eosinofiilipitoisuuteen, pahenemisvaiheiden määrään edellisenä vuonna (≤ 2 , 3 tai ≥ 4), inhaloitavan kortikosteroidin käyttöön suurella annoksella lähtötilanteesta sekä lähtötilanteesta bronkodilataation jälkeen mitattuun FEV₁-arvoon ($< 50\%$ tai $\geq 50\%$ viitearvosta). Emfyseemapotilailla keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus pieneni vastaavasti kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Keuhkofunktio

Molemmissa tutkimuksissa osoitettiin, että dupilumabi ylläpito-hoidon lisälääkkeenä paransi ennen bronkodilataatiota mitattuja FEV₁-arvoja tilastollisesti merkitsevästi viikoilla 12 ja 52 verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 33). Keuhkofunktion (ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta) havaittiin parantuneen dupilumabia saaneilla potilailla enemmän kuin lumelääkettä saaneilla jo viikolla 2 (BOREAS) (ensimmäinen arviointi) ja viikolla 4 (NOTUS), ja vaikutus säilyi viikolle 52 asti (ks. kuvat 12a ja 12b).

BOREAS-tutkimuksessa havaittiin dupilumabihoidon yhteydessä nopea paranema bronkodilataation jälkeen mitatuissa FEV₁-arvoissa, bronkodilataation jälkeen mitatuissa FEV₁/FVC-suhteissa ja ennen bronkodilataatiota mitatuissa FVC-arvoissa lumelääkkeeseen verrattuna jopa viikolla 2 (ensimmäinen arviointi), ja vaikutukset säilyivät viikolle 52 asti. NOTUS-tutkimuksessa havaittiin dupilumabihoidon yhteydessä bronkodilataation jälkeen mitattujen FEV₁-arvojen nopea paraneminen jo viikolla 8 ja bronkodilataation jälkeen mitattujen FEV₁/FVC-suhteiden nopea paraneminen jo viikolla 2 lumelääkkeeseen verrattuna, ja vaikutukset säilyivät viikkoon 52 asti.

Taulukko 33: Keuhkofunktiopäätemuuttujien keskimääräinen muutos lähtötilanteesta BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumabi (n = 468)	Lumelääke (n = 471)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke	Dupilumabi (n = 470)	Lumelääke (n = 465)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke
Ennen bronkodilataatiota mitatun FEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 12, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042; 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040; 0,124) ^f
Ennen bronkodilataatiota mitatun FEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 52, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038; 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011; 0,113) ^g
Bronkodilataation jälkeen mitatun FEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 12, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030; 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023; 0,121) ^h

Bronkodilataation jälkeen mitatun FEV ₁ /FVC-suhteen muutos lähtötilanteesta viikolla 12, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005; 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006; 0,028) ⁱ
Ennen bronkodilataatiota mitatun FVC-arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 12, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016; 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005; 0,126) ^j

SE = keskiarvo, FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FVC = nopea vitaalikapasiteetti

^ap-arvo < 0,0001, ^bp-arvo = 0,0003 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

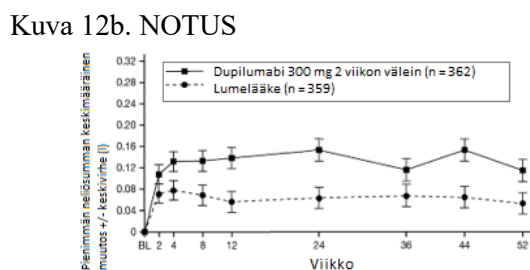
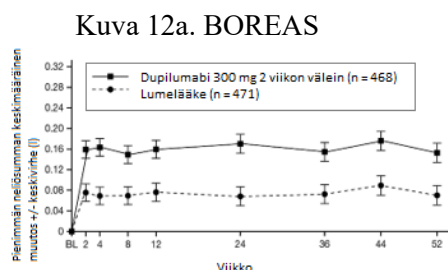
^cnimellinen p-arvo = 0,0010, ^dnimellinen p-arvo = 0,0016, ^enimellinen p-arvo = 0,0103

^fp-arvo = 0,0001, ^gp-arvo = 0,0182 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^hnimellinen p-arvo = 0,0042, ⁱnimellinen p-arvo = 0,0020, ^jnimellinen p-arvo = 0,0327

^kTehoa koskevat tulokset ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräiselle muutokselle lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla on esitetty 721 potilaan osalta 935 potilaasta, jotka olivat mukana 52 viikon mittaisen hoitojakson loppuun asti tai jotka olivat lopettaneet tutkimukseen osallistumisen tietojen analysoinnin ajankohtana.

Kuva 12: Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen (l) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan kuluessa BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa^a



^a Tehoa koskevat tulokset ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräiselle muutokselle lähtötilanteesta ajan myötä on esitetty 935 potilaan joukosta niille 721 potilaalle, jotka olivat mukana 52 viikon mittaisen hoitojakson loppuun asti tai jotka olivat lopettaneet tutkimukseen osallistumisen tietojen analysoinnin ajankohtana.

BOREAS-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa suurempi FeNO-arvo (≥ 20 ppb; $n = 383$), dupilumabihoito paransi ennen bronkodilataatiota mitattuja FEV₁-arvoja lähtötilanteesta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 12 (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla 0,232 vs. lumelääkkeellä 0,108; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: 0,124 [95 %:n luottamusväli 0,045; 0,203]; $p = 0,002$) ja viikolla 52 (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla 0,247 vs. lumelääkkeellä 0,120; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: 0,127 [95 %:n luottamusväli 0,042; 0,212]; $p = 0,003$). NOTUS-tutkimuksessa havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevä paraneminen lähtötilanteesta alaryhmässä, jonka potilailla oli lähtötilanteessa suurempi FeNO-arvo (≥ 20 ppb) ($n = 355$; pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla 0,221 vs. lumelääkkeellä 0,081; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: 0,141 [95 %:n luottamusväli 0,058; 0,223]; $p = 0,001$). Dupilumabihoito paransi NOTUS-tutkimuksessa ennen bronkodilataatiota mitattuja FEV₁-arvoja verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 52 alaryhmässä, jonka potilailla oli lähtötilanteessa suurempi FeNO-arvo (≥ 20 ppb) ($n = 264$; pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla 0,176 vs. lumelääkkeellä 0,095; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: 0,081 [95 %:n luottamusväli -0,019; 0,181]), mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu.

Keuhkofunktion paranema ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon perusteella havaittiin kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, rotuun, tupakointitavukseen, veren eosinofiilipitoisuuteen, pahenemisvaiheiden määrään edellisessä vuonna (≤ 2 , 3 tai ≥ 4), inhaloitavan kortikosteroidin käyttöön suurella annoksella lähtötilanteessa sekä lähtötilanteessa bronkodilataation jälkeen mitattuun FEV₁-arvoon ($< 50\%$ tai $\geq 50\%$ viitearvosta). Emfyseemapotilailla keuhkofunktio parani ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon perusteella vastaavasti kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

BOREAS-tutkimuksessa SGRQ-kokonaispistemäärän havaittiin parantuneen tilastollisesti merkitsevästi dupilumabia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkkeeseen (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla -9,73 vs. lumelääkkeellä -6,37; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: -3,36 [95 %:n luottamusväli -5,46; -1,27]; $p = 0,0017$). NOTUS-tutkimuksessa dupilumabi oli parantanut SGRQ-kokonaispistemäärää viikolla 52 nimellisesti verrattuna lumelääkkeeseen (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos: dupilumabilla -9,82 vs. lumelääkkeellä -6,44; pienimmän neliösumman keskimääräinen ero: -3,37; 95 %:n luottamusväli -5,81; -0,93]; $p = 0,007$).

Potilaat, joilla bronkodilataation jälkeen mitattu FEV₁-arvo on $< 30\%$ tai $> 70\%$

BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla bronkodilataation jälkeen mitattu FEV₁-arvo oli seulontahetkellä $< 30\%$ tai $> 70\%$. Potilaista, joilla bronkodilataation jälkeen mitattu FEV₁ oli $< 30\%$ tai $> 70\%$, on kuitenkin vähän tietoa saatavilla tutkimuksen lähtötilanteessa.

Kliininen teho kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa

Kroonista spontaania urtikariaa koskeva tutkimusohjelma sisälsi kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua 24 viikon mittaista hoitoon liittyvää monikeskustutkimusta (CUPID-tutkimus A, CUPID-tutkimus B ja CUPID-tutkimus C). Kaikissa kroonista spontaania urtikariaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa dupilumabia käytettiin H1-antihistamiinihoidon lisänä. Dupilumabin tehoa kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden hoidossa tukevat CUPID-tutkimukset A ja C, joihin osallistui aikuisia ja pediatriasia (6–17-vuotiaita) potilaita, joilla oli oireita H1-antihistamiinihoidosta huolimatta ja joita ei ollut hoidettu IgE:n vasta-aineilla. Dupilumabin turvallisuutta kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden hoidossa tukevat CUPID-tutkimukset A, B ja C. CUPID-tutkimuksissa dupilumabiryhmän potilaat saivat 600 mg dupilumabia injektiona ihon alle päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg joka toinen viikko. Alle 60 kg painavat nuoret potilaat saivat 400 mg dupilumabia päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg joka toinen viikko.

CUPID-tutkimukset A ja C

CUPID-tutkimuksissa A ja C arvioitiin dupilumabin tehoa kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joilla oli oireita H1-antihistamiinihoidosta huolimatta ja joita ei ollut hoidettu IgE:n vasta-aineilla. Näihin tutkimuksiin osallistui 289 vähintään 6-vuotiaasta potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan dupilumabia kahden viikon välein ($N = 144$) tai lumelääkettä ($N = 145$) lisättynä tavanomaiseen antihistamiinilääkitykseen.

Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli urtikaria-aktiivisuutta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (UAS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Sairauden vaikeusasteen mittarina käytettiin viikoittaista urtikaria-aktiivisuutta mittaavaa pistemäärää (UAS7, vaihteluväli 0–42), johon kuuluvat viikoittaista kutinan vaikeusastetta mittaava pistemäärä (ISS7, vaihteluväli 0–21) ja viikoittaista nokkosihottumapaukumien määrää mittaava pistemäärä (HSS7, vaihteluväli 0–21).

Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli kutinan vaikeusastetta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (ISS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24. ISS7-pistemäärä (vaihteluväli 0–21) määriteltiin

päiväkohtaista kutinan vaikeusastetta mittaavien pistemäärien summaksi 7 päivän ajalta. Päiväkohtainen pistemäärä kirjattiin samaan aikaan joka päivä.

Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat nokkosihottuman vaikeusastetta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (HSS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24 sekä niiden potilaiden osuudet viikolla 24, joilla UAS7 oli ≤ 6 ja joilla UAS7 oli 0.

CUPID-tutkimusten A ja C demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty alla olevassa taulukossa 34.

Taulukko 34: Demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa CUPID-tutkimuksissa A ja C

Muuttuja	CUPID-tutkimus A (N = 138)	CUPID-tutkimus C (N = 151)	Yhdistetyt tulokset (N = 289)
Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% miehiä	34,1	29,8	31,8
Painoindeksi (kg/m ²), keskiarvo (keskihajonta)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Sairausten kesto, keskiarvo (keskihajonta)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
UAS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Vaikeasti aktiivinen krooninen spontaani urtikaria (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
ISS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
HSS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
UCT-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kokonais-IgE:n pitoisuus lähtötilanteessa (IU/ml), mediaani	101,0	107,3	103,0

CUPID-tutkimusten A ja C ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset on esitetty taulukossa 35.

Taulukko 35: CUPID-tutkimusten A ja C ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

	CUPID-tutkimus A			CUPID-tutkimus C		
	Dupilumabi (N = 70)	Lumelääke (N = 68)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b	Dupilumabi (N = 74)	Lumelääke (N = 77)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b
Ensisijainen päätemuuttuja						
UAS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Toissijaiset päätemuuttujat						
ISS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
HSS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumabi (N = 70)	Lumelääke (N = 68)	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b	Dupilumabi (N = 74)	Lumelääke (N = 77)	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b
Niiden potilaiden osuus, joilla UAS7-pistemäärä oli ≤ 6 viikon 24 kohdalla ^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)
Niiden potilaiden osuus, joilla UAS7- pistemäärä = 0 viikon 24 kohdalla ^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)

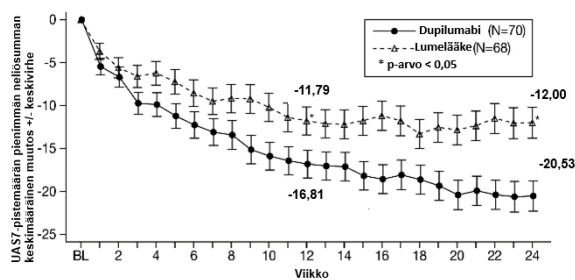
^a Esitetyt arvot ovat pienimmän neliösumman keskimääräisiä muutoksia lähtötilanteesta (keskivirhe) jatkuvien muuttujien osalta ja vastaajien lukumääriä ja prosenttiosuuksia binääristen muuttujien osalta.

^b Ero on pienimmän neliösumman keskimääräinen ero jatkuvien muuttujien osalta ja kerroinsuhde binääristen muuttujien osalta.

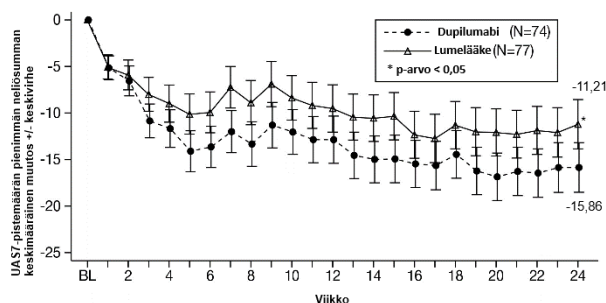
Dupilumabihoito johti UAS7-pistemäärän paranemiseen ajan mittaan 24 viikon hoitojakson aikana (kuva 13).

Kuva 13: UAS7-pistemäärän pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos viikolla 24 CUPID-tutkimusten A ja C lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT-populaatio)

Kuva 13a. Tutkimus A



Kuva 13b. Tutkimus C



HSS7- ja ISS7-pistemäärien havaittiin parantuneen vastaavanlaisesti 24 viikon aikana.

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Dupilumabin teho ja turvallisuus on varmistettu vähintään 6 kuukauden ikäisillä atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla. Dupilumabin käyttöä tässä ikäryhmässä tukevat AD-1526-tutkimus, johon osallistui 251 nuorta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, AD-1652-tutkimus, johon osallistui 367 lapsipotilasta, jotka olivat 6–11-vuotiaita ja joilla oli vaikea atooppinen ihottuma, sekä AD-1539-tutkimus, johon osallistui 162 lasta, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (heistä 125:llä oli vaikea atooppinen ihottuma). Pitkäaikaiskäyttöä tukee AD-1434-tutkimus, johon osallistui 823 lapsipotilasta, jotka olivat 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisiä. Näistä potilaista 275 oli nuoria, 368 oli 6–11-vuotiaita lapsia ja 180 oli 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä lapsia. Turvallisuus ja teho olivat yleisesti yhdenmukaiset atooppista ihottumaa sairastavilla 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä lapsipotilailla, 6–11-vuotiailla lapsipotilailla, nuorilla (12–17-vuotiailla) potilailla ja aikuisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Turvallisuutta ja tehoa atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Astma

QUEST-tutkimukseen osallistui yhteensä 107 keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavaa 12–17-vuotiasta nuorta, jotka saivat joko 200 mg (N = 21) tai 300 mg (N = 18) dupilumabia (tai vastaavaa lumelääkettä joko 200 mg [N = 34] tai 300 mg [N = 34]) kahden viikon välein. Tehoa tarkasteltiin astman vaikeiden pahenemisvaiheiden ja keuhkofunktion suhteen sekä nuorilla että aikuisilla. Sekä 200 mg:n että 300 mg:n annoksella kahden viikon välein annosteltuna FEV₁-arvon (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12) havaittiin parantuneen merkittävästi (200 mg:n annoksella 0,36 l ja 300 mg:n annoksella 0,27 l). Annoksella 200 mg joka toinen viikko annosteltuna vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät nuorilla potilailla vastaavasti kuin aikuispotilailla. Turvallisuusprofiili oli nuorilla yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla.

Pitkäkestoiseen avoimeen tutkimukseen (TRAVERSE) otettiin mukaan yhteensä 89 iältään 12–17-vuotiasta nuorta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma. Tässä tutkimuksessa mitattiin toissijaisena päätemuuttujana tehoa, joka vastasi keskeisten tutkimusten tuloksia ja säilyi jopa 96 viikon ajan.

VOYAGE-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 408 iältään 6–11-vuotiasta lasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma. Tutkimuksessa arvioitiin kahden viikon välein annettua 100 mg:n annosta ja kahden viikon välein annettua 200 mg:n annosta. Neljän viikon välein annetun 300 mg:n dupilumabiannoksen teho 6–11-vuotiailla lapsilla on ekstrapoloitu kahden viikon välein annettujen 100 mg:n ja 200 mg:n annosten VOYAGE-tutkimuksessa todetun tehon perusteella, sekä QUEST-tutkimuksessa kahden viikon välein annettujen 200 mg:n ja 300 mg:n annosten aikuisilla ja nuorilla todetun tehon perusteella. Tutkittavilla, jotka olivat mukana VOYAGE-tutkimuksessa hoitojakson loppuun asti, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (EXCURSION). Tässä tutkimuksessa 18 tutkittavaa (vähintään 15 kg mutta alle 30 kg) 365:stä sai 300 mg dupilumabia neljän viikon välein, ja turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin VOYAGE-tutkimuksessa. Turvallisuutta ja tehoa astmaa sairastavien alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin teho ja turvallisuus eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa on varmistettu 1–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Dupilumabin käyttöä tässä potilasryhmässä tukevat riittävät ja hyvin kontrolloidut tutkimukset ja muut farmakokineettiset tiedot. Yhteensä 72 iältään 12–17-vuotiasta pediatria potilasta sai 300 mg dupilumabia kerran viikossa tai lumelääkettä 24 viikon ajan (TREET-tutkimuksen osat A ja B). Näistä potilaista 37 sai dupilumabihoitoa osissa A ja B, ja 34 jatkoi 300 mg:n annoksen käyttöä kerran viikossa 28 lisäviikon ajan (TREET-tutkimus, osa C). Yhteensä 71 iältään 1–11-vuotiasta pediatria potilasta sai dupilumabia 100 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein tai 300 mg kahden viikon välein tai lumelääkettä 16 viikon ajan (EoE KIDS -tutkimus, osa A). Näistä potilaista 37 sai dupilumabia osassa A, ja heistä kaikki jatkoivat dupilumabihoito-ohjelmaansa 36 lisäviikon ajan (EoE KIDS -tutkimus, osa B). Myös populaatiofarmakokineettinen analyysi tukee dupilumabin käyttöä annostuksella 300 mg kerran

viikossa eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla 1–11-vuotiailla potilailla, jotka painavat ≥ 40 kg (ks. kohta 5.1). Dupilumabin turvallisuus ja teho olivat samankaltaiset aikuisilla ja pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8 ja kohta 5.1).

Krooninen spontaani urtikaria

CUPID-tutkimuksiin A, B ja C osallistui yhteensä 12 nuorta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli krooninen spontaani urtikaria. He saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein (30 kg – < 60 kg painavat nuoret), 300 mg dupilumabia kahden viikon välein (≥ 60 kg painavat nuoret) tai lumelääkettä. Dupilumabin vaikuttavuus kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa nuorilla on ekstrapoloitu tiedoista, jotka koskevat hoidon tehoa tätä sairautta sairastavilla aikuisilla. Nuorille suositeltu annostus perustuu painoon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Dupixent-valmisteen käytöstä astman ja eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dupilumabin käytöstä nenäpolypoosin, kyhmykutinan ja keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Atooppista ihottumaa ja eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeviin pediatriisiin tutkimussuunnitelmiin liittyvät velvoitteet on täytetty.

5.2 Farmakokinetiikka

Dupilumabin farmakokinetiikka on samankaltainen atooppista ihottumaa, astmaa, kroonista polypoottista rinosinuiittia, kyhmykutinaa, eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta ja keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Aikuisille ihon alle annetun dupilumabin 75–600 mg:n kerta-annoksen jälkeen mediaaniajat huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa ($t_{\max}$) olivat 3–7 vuorokautta. Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä määritetty dupilumabin absoluuttinen hyötyosuus ihon alle antamisen jälkeen on samansuuruinen atooppista ihottumaa, astmaa, kroonista polypoottista rinosinuiittia, eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta, keuhkohtaumatautia ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla ja vaihtelee välillä 61–64 %.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 16 mennessä, kun oli annettu 600 mg:n aloitusannos ja 300 mg:n annos kahden viikon välein tai 300 mg:n annos kahden viikon välein ilman latausannosta. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $55,3 \pm 34,3$ $\mu\text{g/ml}$ – $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 300 mg:n annoksella, $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ – $195 \pm 71,7$ $\mu\text{g/ml}$ kerran viikossa annetulla 300 mg:n annoksella ja $29,2 \pm 18,7$ $\mu\text{g/ml}$ – $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 200 mg:n annoksella.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu dupilumabin noin 4,6 litran jakautumistilavuus viittaa siihen, että dupilumabi jakautuu pääasiassa verisuonistoon.

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei ole tehty, koska dupilumabi on proteiini. Dupilumabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Dupilumabin eliminaatiota välittävät rinnakkaiset lineaariset ja ei-lineaariset reitit. Suurilla pitoisuuksilla dupilumabi eliminoituu pääasiassa satureitumatonta proteolyyttistä reittiä, kun taas pienillä pitoisuuksilla on vallitsevana ei-lineaarinen satureituvaa IL-4R α -kohdevälitteinen eliminaatio. Mediaaniaikaa vakaan tilan viimeisen dupilumabiannoksen antamisesta pitoisuuksien pienenemiseen toteamisrajan alapuolelle arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Käytetyt dupilumabiannostukset olivat 300 mg kerran viikossa, 300 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein, 300 mg neljän viikon välein tai 200 mg neljän viikon välein. Aikuisilla ja nuorilla mediaaniajat olivat 9–13 viikkoa, 6–11-vuotiailla lapsipotilailla noin 1,5 kertaa pidemmät ja alle 6-vuotiailla lapsipotilailla noin 2,5 kertaa pidemmät.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ei-lineaarisen puhdistuman vuoksi pitoisuus-aikakäyrän alle jäävänä pinta-alana mitattu dupilumabialtistus suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen 75–600 mg:n kerta-annosten ihon alle antamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sukupuoli ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen.

Iäkkäät

Vaiheen 2 annosmäärittystutkimuksessa tai vaiheen 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa dupilumabille altistetuista 1 539:stä atooppista ihottumaa sairastavasta potilaasta (myös potilaita, joilla oli käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma) yhteensä 71 oli iältään vähintään 65-vuotiaita. Vaikka valmisteen turvallisuudessa ja tehossa vanhempien ja nuorempien atooppista ihottumaa sairastavien aikuispotilaiden välillä ei havaittu eroja, vähintään 65-vuotiaiden potilaiden määrä ei ollut riittävä, jotta olisi voitu määrittää, eroaako iäkkäiden hoitovaste nuorempien potilaiden hoitovasteesta.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iällä ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen. Tässä analyysissä oli kuitenkin mukana vain 61 yli 65-vuotiaasta potilasta.

Dupilumabille altistetuista 1 977 astmapotilaasta yhteensä 240 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 39 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Dupilumabille altistetuista kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavista potilaista ainoastaan 79 oli yli 65-vuotiaita ja heistä 11 oli vähintään 75-vuotiaita.

Dupilumabille altistetuista 152:sta kyhmykutinaa sairastavasta potilaasta yhteensä 37 oli vähintään 65-vuotiaita. Yhteensä 8 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat näissä ikäryhmissä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Dupilumabille altistetuista eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavista potilaista ainoastaan 2 oli yli 65-vuotiaita.

Dupilumabille altistetuista 938:sta keuhkohtaumatautia sairastavasta potilaasta yhteensä 551 oli vähintään 65-vuotiaita, ja näistä 116 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Dupilumabille altistetuista 198:stä kroonista spontaania urtikariaa sairastavasta potilaasta yhteensä 30 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja näistä 7 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä rodulla ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Koska dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, sen ei odoteta merkittävästi eliminoituvan maksan kautta. Kliinisiä tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi dupilumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, sen ei odoteta merkittävästi eliminoituvan munuaisten kautta. Kliinisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi dupilumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen dupilumabialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoa.

Paino

Dupilumabin minimipitoisuudet olivat pienempiä painavammilla tutkittavilla, mutta tällä ei ollut merkittävää vaikutusta tehoon. Kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeneissa tutkimuksissa ainoastaan kuuden dupilumabille altistetun potilaan paino oli vähintään 130 kg.

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä ei vaikuttanut dupilumabin puhdistumaan aikuisilla eikä 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla. 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla puhdistuma suureni iän myötä, mutta tämä on otettu huomioon suositellussa annostusohjelmassa.

Dupilumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atooppista ihottumaa sairastavilla (alle 6 kuukauden ikäisillä tai alle 5 kg painavilla) pediatriisilla potilailla.

Atooppista ihottumaa sairastavilla 12–17-vuotiailla nuorilla, jotka saivat joko 200 mg:n (< 60 kg) tai 300 mg:n (≥ 60 kg) annoksen kahden viikon välein, dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli $54,5 \pm 27,0$ µg/ml.

AD-1652-tutkimuksessa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli $76,3 \pm 37,2$ µg/ml 6–11-vuotiailla atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla, jotka saivat 300 mg:n annoksen neljän viikon välein (≥ 15 kg). AD-1434-tutkimuksessa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli viikon 16 kohdalla $108 \pm 53,8$ µg/ml 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka saivat aluksi 300 mg neljän viikon välein (≥ 15 kg) ja joiden annosta suurennettiin niin, että tutkittavat saivat kahden viikon välein joko 200 mg (vähintään 15 kg ja alle 60 kg) tai 300 mg (≥ 60 kg). Farmakokineettisten simulaatioiden perusteella 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka saavat 300 mg neljän viikon välein, 300 mg:n aloitusannokset päivinä 1 ja 15 saavat aikaan vastaavan vakaan tilan altistuksen kuin 600 mg:n aloitusannos päivänä 1.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli $110 \pm 42,8$ µg/ml, kun annostus oli 300 mg neljän viikon välein (≥ 15 – < 30 kg), ja $109 \pm 50,8$ µg/ml, kun annostus oli 200 mg neljän viikon välein (≥ 5 – < 15 kg).

Astma

Dupilumabin farmakokinetiikkaa astmaa sairastavien pediatristen potilaiden (alle 6-vuotiaiden) hoidossa ei ole tutkittu.

QUEST-tutkimukseen osallistui yhteensä 107 astmaa sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta. Dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 300 mg:n annoksella ja $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 200 mg:n annoksella. Painon suhteen korjatuissa tuloksissa nuorilla potilailla ei havaittu iästä riippuvaisia farmakokineettisiä eroja.

VOYAGE-tutkimuksessa dupilumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 270 potilaalla, joilla oli keskivaikkea tai vaikea astma. Tutkittavat saivat ihon alle dupilumabia joko 100 mg kahden viikon välein (91 alle 30 kg painavaa lasta) tai 200 mg kahden viikon välein (179 vähintään 30 kg painavaa lasta). Dupilumabin noin 3,7 litran jakautumistilavuus arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 12 mennessä. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ tutkittavilla, jotka saivat 100 mg dupilumabia, ja $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$ tutkittavilla, jotka saivat 200 mg dupilumabia. Simulaatiossa, jossa mallinnettiin 300 mg:n annoksen antamista ihon alle neljän viikon välein vähintään 15 kg mutta alle 30 kg ja vähintään 30 kg mutta alle 60 kg painaville 6–11-vuotiaille lapsille, ennustetut vakaan tilan minimipitoisuudet olivat vähintään 30 kg painavilla lapsilla vastaavia kuin kahden viikon välein annettujen 200 mg:n annosten saamisen jälkeen ja alle 30 kg painavilla lapsilla vastaavia kuin kahden viikon välein annettujen 100 mg:n annosten saamisen jälkeen. Lisäksi simulaatiossa, jossa mallinnettiin 300 mg:n annoksen antamista ihon alle neljän viikon välein vähintään 15 kg mutta alle 60 kg painaville 6–11-vuotiaille lapsille, ennustetut vakaan tilan minimipitoisuudet vastasivat aikuisilla ja nuorilla tehokkaiksi osoitettuja pitoisuuksia. Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu vakaan tilan viimeisen annoksen antamisesta kulunut mediaaniaika dupilumabipitoisuuksien pienenemiseen toteamisrajan alapuolelle oli 14–18 viikkoa annostusohjelmalla 100 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti

Kroonista polypoottista rinosinuiittia ei yleensä esiinny lapsilla. Dupilumabin farmakokinetiikkaa kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla (alle 18-vuotiailla) ei ole tutkittu.

Kyhmykutina

Dupilumabin farmakokinetiikkaa kyhmykutinaa sairastavilla pediatriisilla potilailla (alle 18-vuotiailla) ei ole tutkittu.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

TREET-tutkimusten osiin A ja B otettiin mukaan yhteensä 35 eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta, joiden paino oli ≥ 40 kg, ja heille käytetty annos oli 300 mg kerran viikossa. Dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuden keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

Kliinisessä tutkimuksessa (EoE KIDS, osa A) dupilumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 36:lla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavalla 1–11-vuotiaalla lapsella, jotka saivat dupilumabia ($\geq 5 - < 15$ kg [100 mg kahden viikon välein], $\geq 15 - < 30$ kg [200 mg kahden viikon välein] ja $\geq 30 - < 60$ kg [300 mg kahden viikon välein]). Dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

1–11-vuotiaita pediatriasia potilaita koskevissa simuloinneissa käytettiin populaatiofarmakokineettistä mallia, jolla ennustettiin dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuudet seuraavasti: 170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$ $\geq 15 - < 30$ kg painavilla potilailla, jotka saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein, 158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$ $\geq 30 - < 40$ kg painavilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kahden viikon välein, tai 276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$ ≥ 40 kg painavilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kerran viikossa. Vakaan tilan minimipitoisuudet simuloitiin myös aikuisille ja 12–17-vuotiaille pediatriisille potilaille ja potilaille, jotka painoivat ≥ 30 kg – < 40 kg ja jotka saivat 300 mg kahden viikon välein (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

Keuhkohtaumatauti

Keuhkohtaumatautia ei yleensä esiinny lapsilla. Dupilumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu keuhkohtaumatautia sairastavilla pediatriisilla potilailla (alle 18-vuotiailla).

Krooninen spontaani urtikaria

Farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty kroonista spontaania urtikariaa sairastavien pediatristen (< 12-vuotiaiden) potilaiden kohdalla.

CUPID-tutkimuksiin A, B ja C osallistui yhteensä kaksitoista 12–17-vuotiaasta nuorta, jotka sairastivat kroonista spontaania urtikariaa. Havaittu vakaan tilan minimipitoisuus niillä 5 nuorella kroonista spontaania urtikariaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat dupilumabia joko 300 mg kahden viikon välein tai 200 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, oli samalla alueella kuin potilaskohtaiset vakaan tilan minimipitoisuudet kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kahden viikon välein 24 viikon ajan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta (turvallisuutta koskevat farmakologiset päätemuuttujat mukaan lukien) ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Dupilumabin mahdollista mutageenisuutta ei ole arvioitu, mutta monoklonaalisten vasta-aineiden ei odoteta muuttavan DNA:ta tai kromosomeja.

Dupilumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. IL-4R α :n inhibitiota koskevan saatavilla olevan näytön ja surrogaattivasta-aineilla tehdyistä eläinkokeista saatujen toksikologisten tietojen arvioinnissa ei ole todettu viitteitä dupilumabin mahdollisesti lisääntyneestä karsinogeenisuudesta.

Apinoilla tehdyssä lisääntymistoksisuutta arvioineessa tutkimuksessa, jossa käytettiin apinan IL-4R α :lle spesifistä surrogaattivasta-ainetta, ei havaittu sikiön poikkeavuuksia IL-4R α :n saturoivilla annoksilla.

Tehostetussa pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa ei todettu haittavaikutuksia emoilla tai niiden jälkeläisillä 6 kuukauden kuluessa synnytyksen/syntymän jälkeen.

Uros- ja naarashiirillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa käytettiin surrogaattivasta-ainetta IL-4R α :aa vastaan, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiinimonohydrokloridi
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo (E260)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkaussessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2 ml liuosta silikonoidussa, tyypin 1 kirkkaasta lasista valmistetussa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulan suojamekanismi ja 27 G:n, 12,7 mm:n (½ tuuman) ohutseinäinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu kiinteä neula, jossa viistetty kärki.

Pakkauskoko:

- 1 esitäytetty ruisku
- 2 esitäytettyä ruiskua
- Monipakkaus, joka sisältää 6 (3 kpl 2 ruiskun pakkauksia) esitäytettyä ruiskua.

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2 ml liuosta silikonoidussa, tyypin 1 kirkkaasta lasista valmistetussa ruiskussa, joka on esitäytetyssä kynässä ja jossa on 27 G:n, 12,7 mm:n (½ tuuman) ohutseinäinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu kiinteä neula, jossa viistetty kärki.

Esitäytetyssä kynässä on joko pyöreä korkki ja soikea tarkistusikkuna, jonka ympärillä on nuoli, tai nelikulmainen korkki, jossa on uurteita ja soikea tarkistusikkuna ilman nuolta.

Pakkauskoko:

- 1 esitäytetty kynä
- 2 esitäytettyä kynää
- 6 esitäytettyä kynää
- Monipakkaus, joka sisältää 6 (2 kpl 3 kynän pakkauksia) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteen lopussa on tarkat ohjeet Dupixent-valmisteen antamisesta esitäytetyllä ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä.

Liuoksen on oltava kirkasta tai läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasmaista ainetta, liuosta ei pidä käyttää.

Kun 300 mg:n esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, sen on annettava lämmetä 45 minuuttia huoneenlämmössä, korkeintaan 25 °C:iseksi, ennen Dupixent-injektion antamista.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää ei saa altistaa kuumuudelle tai suoralle auringonvalolle eikä sitä saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Laita esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja hävitä paikallisten määräysten mukaisesti. Älä toimita astiaa kierrätykseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dupilumabi 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

Dupilumabi 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty kynä sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

Dupilumabi on täysin humaani monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,28 mg polysorbaatti 80:tä per 200 mg:n (1,14 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen steriili liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on noin 5,9.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atooppinen ihottuma

Aikuiset ja nuoret

Dupixent on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

6 kuukauden – 11 vuoden ikäiset lapset

Dupixent on tarkoitettu vaikean atooppisen ihottuman hoitoon 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Astma

Aikuiset ja nuoret

Dupixent on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpitohoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden sairauteen liittyy veren kohonneen eosinofiilitason ja/tai kohonneen uloshengitysilman typpioksidiarvon (FeNO) perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus, ks. kohta 5.1,

ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin (ICS) ja toisen lääkevalmisteen yhdistelmän ylläpito­hoidolla.

6–11-vuotiaat lapset

Dupixent on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean astman ylläpito­hoitoon 6–11-vuotiaille lapsille, joiden sairauteen liittyy veren kohonneen eosinofiilitason ja/tai kohonneen uloshengitysilman typpioksidiarvon (FeNO) perusteella määriteltävä tyypin 2 tulehdus, ks. kohta 5.1, ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvään hallintaan keskisuuren tai suuren inhaloitavan kortikosteroidin (ICS) annoksen ja toisen lääkevalmisteen ylläpito­hoidolla.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupixent on tarkoitettu eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille ja vähintään 15 kg painaville lapsille, joiden tautia ei saada riittävän hyvään hallintaan tavanomaisella lääkähoidolla, jotka eivät siedä tällaista hoitoa tai joille ei voida harkita tällaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Krooninen spontaani urtikaria

Dupixent on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille) potilaille, joiden vaste H1-antihistamiinihoitoon on riittämätön ja joiden kroonista spontaania urtikariaa ei ole hoidettu IgE:n vasta-aineilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa dupilumabin käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri (ks. kohta 4.1).

Annostus

Atooppinen ihottuma

Aikuiset

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin suositeltu annos nuorille (12–17-vuotiaille) potilaille on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Nuorille (12–17-vuotiaille) atooppista ihottumaa sairastaville potilaille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n injeksiota)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota)	300 mg

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6–11-vuotiaille lapsille on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: 6–11-vuotiaille atooppista ihottumaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n injektio) päivänä 1, ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta

vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota)	300 mg kahden viikon välein
-----------------	------------------------------------	-----------------------------

* Vähintään 15 kg mutta alle 60 kg painavilla potilailla annos voidaan lääkärin arvion perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille atooppista ihottumaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Potilaan paino	Aloitussannos	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n injektio)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n injektio)	300 mg neljän viikon välein

Dupilumabia voidaan käyttää paikallisten kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Paikallishoitoon tarkoitettuja kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö tulisi rajoittaa ainoastaan ongelmallisille alueille, kuten kasvoille, kaulalle, taive- ja genitaalialueille.

Hoidon lopettamista on harkittava atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 16 viikon hoidon jälkeen. Joidenkin aluksi osittaisen hoitovasteen saaneiden potilaiden tila saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 16 viikon ajan. Jos dupilumabihoito joudutaan keskeyttämään, potilaat voivat silti hyötyä hoidon aloittamisesta uudelleen.

Astma

Aikuiset ja nuoret

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaat) on:

- Aloitusannos 400 mg (kaksi 200 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 200 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.
- Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan oraalisilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen rinosinuiitti, aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein injektiona ihon alle.

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin suositeltu annos 6–11-vuotiaille pediatrialle potilaille on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: 6–11-vuotiaille astmaa sairastaville lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Aloitussannos ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg neljän viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg kahden viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg kahden viikon välein

Suosittu annos lapsipotilaille (6–11-vuotiaat), joilla on hyväksytyn käyttöaiheen mukainen astma ja samanaikainen hyväksytyn käyttöaiheen mukainen vaikea atooppinen ihottuma, on esitetty taulukossa 2.

Samanaikaisesti oraalisilla kortikosteroideilla hoidettavien potilaiden steroidiannosta voidaan pienentää, kun dupilumabihoidolla on saavutettu kliininen vaste (ks. kohta 5.1). Steroidiannoksen pienentäminen on suositeltavaa tehdä asteittain (ks. kohta 4.4).

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Lääkärin tulee arvioida jatkuvan hoidon tarvetta potilaan astman hallinnan perusteella vähintään kerran vuodessa.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 15 kg, on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Annos
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	200 mg kahden viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 40 kg	300 mg kahden viikon välein
vähintään 40 kg	300 mg kerran viikossa

Dupilumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon.

Krooninen spontaani urtikaria

Aikuiset

Dupilumabin suositeltu annos aikuisille potilaille on aluksi 600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein.

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin suositeltu annos nuorille (12–17-vuotiaille) potilaille on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Nuorille (12–17-vuotiaille) kroonista spontaania urtikariaa sairastaville potilaille ihon alle annettava dupilumabiannos

Paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n injeksiota)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n injeksiota)	300 mg kahden viikon välein

Yli 24 viikon pituista dupilumabin käyttöä ei ole tutkittu kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa. 24 viikon jälkeen hoidon jatkamisen tarvetta tulee arvioida säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole todettu hoitovastetta 24 viikon hoidon jälkeen.

Unohtunut annos

Jos kerran viikossa otettava annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian, ja tästä antopäivästä alkaen aloitetaan uusi annosaikataulu.

Jos kahden viikon välein otettava annos jää väliin, injektio on annettava 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt antaa. Tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen annosaikataulun mukaan. Jos väliin jäänyttä annosta ei anneta 7 vuorokauden kuluessa, on odotettava, kunnes on alkuperäisen aikataulun mukaan aika antaa seuraava annos.

Jos neljän viikon välein otettava annos jää väliin, injektio on annettava 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt antaa. Tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen annosaikataulun mukaan. Jos väliin jäänyttä annosta ei anneta 7 vuorokauden kuluessa, se on annettava mahdollisimman pian, ja tästä antopäivästä alkaen aloitetaan uusi annosaikataulu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (≥ 65 -vuotiaat) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 5.2).

Paino

Annoksen muuttamista potilaan painon perusteella ei suositella vähintään 12-vuotiaille astmaa sairastaville potilaille eikä atooppista ihottumaa tai kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten atooppista ihottumaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 5 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden vaikeaa astmaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Dupilumabin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Ihon alle

Esitäytetty dupilumabikynä on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille. Esitäytetty dupilumabiruisku on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille sekä 6 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille. Esitäytettyä dupilumabikynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille.

Dupilumabi annetaan injektiona ihon alle reiteen tai vatsaan, mutta ei alle 5 cm:n etäisyydelle navasta. Jos toinen henkilö antaa injektion, voidaan käyttää myös olkavartta.

Jokainen esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Jos käyttöaihe edellyttää 400 mg:n aloitusannosta (ks. Annostus kohdassa 4.2), annetaan kaksi 200 mg:n injektiota peräkkäin eri pistoskohtiin.

Pistoskohdan vaihtamista suositellaan jokaisella pistoskerralla. Vältä dupilumabin pistämistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.

Potilas voi pistää dupilumabi-injektion itse tai potilaan huoltaja voi antaa injektion, jos hoidosta vastaava terveydenhuollon ammattilainen katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi. Tätä ennen anna potilaalle ja/tai hänen huoltajalleen perusteellinen opastus dupilumabin käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta pakkausselosteen lopussa olevan käyttöohjeen mukaan. Vähintään 12-vuotiaille nuorille

suositellaan, että dupilumabipistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille lapsille suositellaan, että huoltaja antaa dupilumabipistoksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Astman tai keuhkoastman akuutit pahenemisvaiheet

Dupilumabia ei saa käyttää astman tai keuhkoastman akuuttien oireiden tai akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon. Dupilumabia ei saa käyttää akuutin bronkospasmin tai *status asthmaticus* -tilan hoitoon.

Kortikosteroidit

Systeemisten, paikallisten tai inhaloitavien kortikosteroidien käytön äkillistä keskeyttämistä dupilumabihoidon aloittamisen yhteydessä ei suositella. Jos kortikosteroidiannoksen pienentäminen on tarpeen, se on tehtävä asteittain lääkärin suorassa valvonnassa. Kortikosteroidiannoksen pienentämiseen saattaa liittyä systeemisiä vieroitusoireita, ja/tai annoksen pienentäminen saattaa tuoda esiin sairauksia, joita systeeminen kortikosteroidihoito on aiemmin peittänyt.

Systeemisten kortikosteroidien käyttö voi vähentää tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden pitoisuuksia. Tämä on otettava huomioon, kun arvioidaan, liittyykö oraalisia kortikosteroideja käyttävän potilaan sairauteen tyypin 2 tulehduksesta (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyys

Jos potilaalla ilmenee välitön tai viivästynyt systeeminen yliherkkyysreaktio, keskeytä dupilumabin antaminen välittömästi ja on aloitettava asianmukainen hoito. Joitakin tapauksia anafylaktisia reaktioita, angioedeemaa ja seerumitauteja tai seerumitaudin kaltaista reaktiota on ilmoitettu. Anafylaktisten reaktioiden ja angioedeeman ilmaantumiseen kulunut viive dupilumabi-injektion jälkeen on ollut muutamasta minuutista seitsemään päivään asti (ks. kohta 4.8).

Eosinofiiliset sairaudet

Astman tutkimusohjelmaan osallistuneilla, dupilumabia saaneilla aikuispotilailla on ilmoitettu eosinofiilisen keuhkokuumeen tapauksia ja eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin (EGPA) tunnusmerkit täyttäneitä vaskuliittitapauksia. Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin tutkimusohjelmaan osallistuneilla, dupilumabia tai lumelääkettä saaneilla ja samanaikaista astmaa sairastavilla aikuispotilailla on ilmoitettu EGPA:n tunnusmerkit täyttäneitä vaskuliittitapauksia. Lääkärin on tarkkailtava vaskuliittiin liittyvää ihottumaa, keuhko-oireiden pahenemista, sydänkomplikaatioita ja/tai neuropatiaa niillä potilailla, joilla esiintyy eosinofiliaa. Astmaan hoitoa saavilla potilailla saattaa ilmetä vakavaa systeemistä eosinofiliaa, johon liittyy joskus eosinofiilisen keuhkokuumeen klinisiä piirteitä tai eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin tunnusmerkit täyttävän vaskuliitin klinisiä piirteitä. Näitä sairauksia hoidetaan usein systeemisillä kortikosteroideilla. Tällaisiin tapahtumiin saattaa yleensä, mutta ei aina, liittyä suun kautta annettavan kortikosteroidihoidon vähentäminen.

Loismatoinfektio

Potilaat, joilla oli todettu loismatoinfektio, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Koska dupilumabi estää IL-4/IL-13-signaalivälitystä, se saattaa vaikuttaa immuunivasteeseen matoinfektioita kohtaan. Potilaiden mahdollinen matoinfektio on hoidettava ennen dupilumabihoidon aloittamista. Jos potilas saa infektion dupilumabihoidon aikana eikä matoinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä saada hoitovastetta, dupilumabihoito on keskeytettävä, kunnes infektio on hävinnyt. Astmaa koskeneeseen pediatriseen kehitysohjelmaan osallistuneilla 6–11-vuotiailla lapsilla ilmoitettiin kihomatautitapauksia (ks. kohta 4.8).

Silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyvät tapahtumat

Dupilumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyviä tapahtumia erityisesti potilailla, joilla on atooppinen ihottuma. Osa potilaista ilmoitti sidekalvo- tai sarveiskalvotulehdukseen liittyneen näköhäiriöitä (esim. näön hämärtymistä) (ks. kohta 4.8).

Kehota potilaita ilmoittamaan uusista tai pahenevista silmäoireista terveydenhuollon ammattilaiselle. Dupilumabia saaneille potilaille, joille kehittyy sidekalvotulehdus, joka ei parane tavanomaisella hoidolla, tai sarveiskalvotulehdukseen viittaavia oireita, on tehtävä tarvittaessa silmätutkimus (ks. kohta 4.8).

Samanaikaisesti astmaa sairastavat potilaat

Neuvo dupilumabia käyttäviä, samanaikaisesti astmaa sairastavia potilaita, että heidän ei pidä itse säätää tai lopettaa astmalääkkeiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Seuraa samanaikaista astmaa sairastavien potilaiden tilaa huolellisesti dupilumabihoidon lopettamisen jälkeen.

Rokotukset

Elävien rokotteiden ja elävien heikennettyjen rokotteiden samanaikaista käyttöä dupilumabin kanssa on vältettävä, sillä samanaikaisen käytön kliinistä turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Suositellaan, että potilaille annetaan kaikki ajantasaiset elävät ja elävät heikennetyt rokotteet voimassaolevien rokotussuositusten mukaisesti ennen dupilumabihoidon aloittamista. Ei ole saatavilla kliinisiä tietoja, joiden pohjalta voitaisiin antaa tarkempia ohjeita elävien rokotteiden tai elävien heikennettyjen rokotteiden antamisesta dupilumabia käyttäville potilaille. Immuunivasteita DTaP- ja meningokokkipolysakkaridirokotteelle on tutkittu (ks. kohta 4.5).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 200 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 80 (E433)

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,28 mg polysorbaatti 80:tä per 200 mg:n (1,14 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immuunivasteita rokotukselle arvioitiin tutkimuksessa, jossa atooppista ihottumaa sairastavat potilaat saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa 16 viikon ajan. 12 viikon kuluttua dupilumabin antamisesta potilaat rokotettiin T-soluista riippuvaisella DTaP-rokotteella tai T-soluista riippumattomalla meningokokkipolysakkaridirokotteella, ja immuunivasteet arvioitiin 4 viikon kuluttua. Vasta-aineasteet sekä tetanus- että meningokokkipolysakkaridirokotteelle olivat samanlaiset dupilumabia ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. Tutkimuksessa ei todettu haitallisia yhteisvaikutuksia kummankaan ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen ja dupilumabin välillä.

Näin ollen dupilumabia saaville potilaille voidaan samanaikaisesti antaa tällä hetkellä käytössä olevia inaktivoituja tai ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Lisätietoa elävistä rokotteista, ks. kohta 4.4.

Atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin CYP-substraattien farmakokinetiikkaa. Tästä tutkimuksesta kerätyt tiedot eivät viitanneet siihen, että dupilumabilla olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C19-, CYP2D6- tai CYP2C9-entsyymien toimintaan.

Dupilumabilla ei odoteta olevan vaikutusta samanaikaisesti annettujen muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. Populaatioanalyysin perusteella yleisesti samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla ei ollut vaikutusta dupilumabin farmakokinetiikkaan keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja dupilumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dupilumabia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dupilumabi ihmisen rintamaitoon tai imeytyykö se nieltynä systeemisesti. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko dupilumabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dupilumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia atooppisen ihottuman, astman ja kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoidon yhteydessä ovat injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, edeema, kutina, kipu ja turpoaminen), silmän sidekalvotulehdus, allerginen sidekalvotulehdus, artralgia, huuliherpes ja eosinofilia. Lisäksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja keuhkohtaumataudin hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksena injektiokohdan mustelma. Keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksina myös injektiokohdan kovettuma ja injektiokohdan dermatiitti. Keuhkohtaumataudin hoidon yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksena myös injektiokohdan ihottuma ja kroonisen spontaanin urtikarian hoidon yhteydessä injektiokohdan hematooma. Joitakin harvinaisia tapauksia, joissa potilaalla on ilmennyt seerumitauti, seerumitaudin kaltainen reaktio, anafylaktinen reaktio tai haavainen sarveiskalvotulehdus, on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetyt dupilumabin turvallisuustiedot on saatu ensisijaisesti 12 satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joihin osallistui atooppista ihottumaa, astmaa ja kroonista

polypoottista rinosinuiittia sairastavia potilaita. Näihin tutkimuksiin osallistuneista potilaista 4 206 potilasta sai dupilumabia ja 2 326 potilasta sai lumelääkettä kontrolloidun vaiheen aikana, ja ne edustavat dupilumabin yleistä turvallisuusprofiilia.

Taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7: Luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	Yleinen	Sidekalvotulehdus* Huuliherpes*
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleinen	Eosinofilia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen Harvinainen	Angioedeema [#] Anafylaktinen reaktio Seerumitauti Seerumitaudin kaltainen reaktio
<i>Silmät</i>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Allerginen sidekalvotulehdus* Sarveiskalvotulehdus* [#] Luomitulehdus* [†] Silmien kutina* [†] Kuivat silmät* [†] Haavainen sarveiskalvotulehdus* ^{†#}
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Melko harvinainen	Kasvoihottuma [#]
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen	Artralgia [#]
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, edeema, kutina, kipu, turvotus ja mustelma)

*Silmissä havaitut haittavaikutukset ja huuliherpes ilmenivät pääasiassa atooppista ihottumaa koskevilla tutkimuksissa.

[†]Silmien kutinaa, luomitulehdusta ja silmien kuivuutta todettiin esiintymistiheydellä yleinen ja haavaista sarveiskalvotulehdusta esiintymistiheydellä melko harvinainen atooppista ihottumaa koskevilla tutkimuksissa.

[#] Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Dupilumabin antamisen jälkeen on ilmoitettu anafylaktisia reaktioita, angioedeemaa ja seerumitautia tai seerumitaudin kaltaisia reaktioita (ks. kohta 4.4).

Silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdukseen liittyvät tapahtumat

Atooppista ihottumaa arvioineissa tutkimuksissa silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehdusta ilmeni enemmän dupilumabia saaneilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin. Useimmilla potilailla sidekalvo- tai sarveiskalvotulehdus parani tai alkoi lievittyä hoitojakson aikana. Atooppista ihottumaa arvioineissa pitkäkestoisessa avoimessa jatkokäytössä (AD-1225) silmän sidekalvo- ja sarveiskalvotulehduksen esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla edelleen vastaavat kuin lumekontrolloitujen atooppista ihottumaa arvioineiden tutkimusten

dupilumabihaarassa. Astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla sidekalvo- tai sarveiskalvotulehduksen esiintyvyys oli pieni ja oiretta esiintyi yhtä paljon dupilumabi- ja lumeryhmissä. Kroonista polypoottista rinosinuiittia tai kyhmykutinaa (prurigo nodularis) sairastavilla potilailla sidekalvotulehdusta ilmeni useammin dupilumabi- kuin lumeryhmissä, mutta harvemmin kuin atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla. Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta tai kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla sidekalvotulehduksen esiintyvyys oli pieni ja oiretta esiintyi yhtä paljon dupilumabi- ja lumeryhmissä. Kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, kyhmykutinan, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja kroonisen spontaanin urtikarian tutkimusohjelmissa ei ilmoitettu yhtäkään sarveiskalvotulehdustapausta (ks. kohta 4.4).

Herpeettinen ekseema

Herpeettistä ekseemaa ilmoitettiin alle 1 %:lla tutkittavista dupilumabiryhmissä ja alle 1 %:lla lumelääkeryhmässä 16 viikon pituisissa atooppista ihottumaa koskeneissa aikuisilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa. Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää aikuisilla arvioineessa 52 viikkoa kestäneessä atooppista ihottumaa koskeneessa tutkimuksessa herpeettistä ekseemaa ilmoitettiin 0,2 %:lla tutkittavista dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 1,9 %:lla lumelääkkeen ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää saaneiden ryhmässä. Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) nämä esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla pysyneet vakaina.

Eosinofilia

Atooppisen ihottuman, astman, kroonisen polypoottisen rinosinuiitin, keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian käyttöaiheissa dupilumabia saaneilla potilailla eosinofiilien määrä suureni aluksi keskimäärin enemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla lähtötilanteeseen verrattuna. Tutkimushoidon aikana eosinofiiliarvot pienenivät lähelle lähtötilanteen arvoja ja palautuivat lähtötasolle astman hoidon turvallisuutta arvioivan avoimen jatkotutkimuksen aikana (TRAVERSE). Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) keskimääräiset veren eosinofiilipitoisuudet pienenivät alle lähtöarvon viikkoon 20 mennessä ja arvot pysyivät tällaisina jopa 5 vuoden ajan. Kyhmykutinan yhteydessä keskimääräisten veren eosinofiilipitoisuuksien ei todettu suurentuneen verrattuna lumelääkettä saaneisiin (PRIME ja PRIME2). Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen käyttöaiheessa ja keuhkohtaumataudin käyttöaiheessa (BOREAS ja NOTUS) veren eosinofiilimäärien keskiarvot ja mediaanit pienenivät lähelle lähtötilanteen arvoja tai pysyivät lähtötilanteen arvoja pienempinä tutkimushoidon aikana.

Hoidon aikana ilmaantunutta eosinofiliaa (vähintään 5 000 solua/ μ l) havaittiin alle 3 %:lla dupilumabia saaneista ja alle 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (SOLO1-, SOLO2-, AD-1021-, DRI12544-, QUEST- ja VOYAGE-tutkimuksissa; SINUS-24- ja SINUS-52-tutkimuksissa; PRIME- ja PRIME2-tutkimuksissa; TREET-tutkimuksen osissa A ja B; BOREAS- ja NOTUS-tutkimuksissa; ja CUPID-tutkimuksissa A, B ja C).

AD-1539-tutkimuksessa havaittiin hoidon aikana ilmaantunutta eosinofiliaa (vähintään 5 000 solua/ μ l) 8,4 %:lla dupilumabia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Hoitojakson päättyessä eosinofiilimäärien mediaani oli pienentynyt lähtötilanteen arvoja pienemmäksi.

Infektiot

Atooppista ihottumaa koskeneissa 16 viikon pituisissa aikuisilla tehdyissä kliinisissä monoterapiatutkimuksissa ilmoitettiin vakavia infektioita 1,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ja 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista. 52 viikon mittaisessa atooppista ihottumaa aikuisilla koskeneessa CHRONOS-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektioita 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ja 0,2 %:lla dupilumabia saaneista potilaista. Pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) vakavien infektioiden esiintyvyydet olivat 5 vuoden kohdalla pysyneet vakaina.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla astmaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. 24 viikon mittaisella ajanjaksolla tarkastelluissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ilmoitettiin vakavia infektioita 1,0 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 52 viikon mittaisessa QUEST-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektioita 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kroonista polypoottista rinosinuiittia koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. 52 viikon mittaisessa SINUS-52-tutkimuksessa ilmoitettiin vakavia infektioita 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kyhmykutinaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ilmoitettiin vakavia infektioita 1,3 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla potilailla (32,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (24,8 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneiden TREET-tutkimusten (osat A ja B) yhdistetyissä turvallisuustiedoissa 24 viikon ajalta. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi lumelääkettä saaneilla potilailla (41,2 %) kuin dupilumabia saaneilla (35,8 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A). Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneiden TREET-tutkimusten (osat A ja B) 24 viikon mittaisella ajanjaksolla tarkastelluissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa vakavia infektioita ilmoitettiin 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A) ei ilmoitettu vakavia infektioita. Ylähengitystieinfektioiden (joihin kuului useita haittavaikutustermejä, kuten COVID-19-infektio, sinuiitti ja ylähengitystieinfektio) ilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla potilailla (17,2 %) kuin lumelääkettä saaneilla (10,3 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa TREET -tutkimuksessa (osat A ja B) ja numeerisesti suurempi dupilumabia saaneilla (26,9 %) kuin lumelääkettä saaneilla (20,6 %) eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeneessa EoE KIDS -tutkimuksessa (osa A).

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla keuhkohtaumatautia koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Vakavia infektioita ilmoitettiin 4,9 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 4,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus dupilumabia saaneilla potilailla ei ollut suurempi kuin lumelääkettä saaneilla kroonista spontaania urtikariaa koskeneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa. Yhdistetyissä turvallisuustiedoissa havaittiin vakavia infektioita 0,5 %:lla dupilumabia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin myös dupilumabiin liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Lääkevasta-ainemäärityksissä (anti-drug-antibody, ADA) todetuilla vasteilla ei yleensä ollut vaikutusta dupilumabialtistukseen tai dupilumabin turvallisuuteen tai tehoon.

Noin 5 %:lla atooppista ihottumaa, astmaa tai kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 2 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 2 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita. Samankaltaisia tuloksia havaittiin kyhmykutinaa sairastavilla aikuisilla, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla (6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä), jotka saivat dupilumabia joko 200 mg kahden viikon välein, 200 mg neljän viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein 16 viikon ajan, sekä astmaa sairastavilla

lapsilla (6–11-vuotiailla), jotka saivat dupilumabia 100 mg kahden viikon välein tai 200 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan. Samankaltaisia ADA-vasteita atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla, jotka saivat dupilumabia enintään 5 vuoden ajan pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225).

Noin 16 %:lle nuorista atooppista ihottumaa sairastavista potilaista, jotka saivat 300 mg tai 200 mg dupilumabia kahden viikon välein 16 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 5 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 9 %:lle astmapotilaista, jotka saivat dupilumabia 200 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 4 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 4 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 1 %:lle eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavista vähintään 1-vuotiaista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kerran viikossa (≥ 40 kg), 300 mg kahden viikon välein (≥ 30 – < 60 kg), 200 mg kahden viikon välein (≥ 15 – < 30 kg) tai 100 mg kahden viikon välein (≥ 5 – < 15 kg) 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; ADA-vasteet eivät olleet pitkäkestoisia eivätkä neutraloivia.

Noin 8 %:lle keuhkohtaumatautia sairastavista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 52 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 3 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Noin 4,7 %:lle kroonista spontaania urtikariaa sairastavista aikuisista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavista nuorista potilaista, jotka saivat dupilumabia 300 mg tai 200 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, kehittyi vasta-aineita dupilumabille; noin 0,5 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja noin 1 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Iästä ja populaatiosta riippumatta enintään 7 %:lla lumelääkeryhmien potilaista saatiin positiivinen tulos dupilumabivasta-aineille; enintään 3 %:lla todettiin pitkäkestoisia ADA-vasteita ja enintään 2 %:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita.

Alle 1 %:lla hyväksyttyä dupilumabiannosta saaneista potilaista todettiin suuren titterin ADA-vasteita, joihin liittyi pienentynyt altistus ja heikentynyt teho. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin seerumitauti ja yhdellä seerumitaudin kaltainen reaktio (alle 0,1 %), joihin liittyi suuria ADA-tittereitä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 250 iältään 12–17-vuotiaasta potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (AD-1526). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla, joita seurattiin viikolle 16 asti, oli samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

6–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 367 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma (AD-1652). Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuusprofiili näillä potilailla oli viikkoon 16 asti samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset lapset

Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 161 potilasta, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli

keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (AD-1539). Tutkimuksen alaryhmässä oli 124 potilasta, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma. Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) turvallisuusprofiili tässä ikäryhmässä oli viikkoon 16 asti samankaltainen kuin atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettu turvallisuusprofiili.

Käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 27 pediatria potilasta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli keskivaikea tai vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma (AD-1924). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla viikkoon 16 asti vastasi keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja vähintään 6 kuukauden ikäisillä pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettua turvallisuusprofiilia.

Astma

Nuoret (12–17-vuotiaat)

52 viikon mittaiseen QUEST-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 107 astmaa sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli aikuisilla todetun kaltainen.

Dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta arvioitiin 89 nuorella potilaalla, jotka osallistuivat keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa käsittelevään avoimeen jatkotutkimukseen (TRAVERSE). Tutkimuksessa potilaita seurattiin enintään 96 viikon ajan. Dupilumabin turvallisuusprofiili TRAVERSE-tutkimuksessa vastasi keskeisissä astmatutkimuksissa enintään 52 hoitoviikon aikana havaittua turvallisuusprofiilia.

6–11-vuotiaat lapset

Keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla (VOYAGE) ilmoitettiin lisäksi haittavaikutuksena kihomatotautia 1,8 %:lla dupilumabiryhmien tutkittavista (5 tutkittavalla) mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmän tutkittavista. Kaikki kihomatotautitapaukset olivat lieviä tai keskivaikeita, ja tutkittavat toipuivat loismatoinfektioiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä ilman dupilumabihoidon keskeyttämistä.

Keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla ilmoitettiin eosinofiliaa (veren eosinofiilipitoisuus $\geq 3\,000$ solua/ μ l tai tutkijan haittatapahtumaksi arvioima tapahtuma) 6,6 %:lla dupilumabiryhmien tutkittavista ja 0,7 %:lla lumelääkeryhmän tutkittavista. Useimmat eosinofiliatapaukset olivat lieviä tai keskivaikeita, eikä niihin liittynyt kliinisiä oireita. Nämä tapaukset olivat ohimeneviä, vähenivät ajan myötä eivätkä johtaneet dupilumabihoidon keskeyttämiseen.

Dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa (EXCURSION) keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka olivat aiemmin osallistuneet VOYAGE-tutkimukseen. EXCURSION-tutkimukseen mukaan otetuista 365 potilaasta 350 oli mukana 52 viikon mittaisen hoidon loppuun asti ja 228 potilasta oli mukana 104 viikkoa kumulatiivisesti kestäneen hoidon loppuun asti (VOYAGE ja EXCURSION). Dupilumabin pitkän aikavälin turvallisuusprofiili EXCURSION-tutkimuksessa vastasi keskeisessä astmatutkimuksessa (VOYAGE) havaittua turvallisuusprofiilia 52 viikon mittaisen hoidon aikana.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Nuoret (12–17-vuotiaat)

TREET-tutkimuksiin (osat A ja B) otettiin mukaan yhteensä 99 eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli aikuisilla todetun kaltainen.

1–11-vuotiaat lapset

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 101 iältään 1–11-vuotiaasta lasta, joilla oli eosinofiilinen ruokatorvitulehdus (EoE KIDS, osa A). Dupilumabin turvallisuusprofiili näillä potilailla viikkoon 16 asti oli samankaltainen kuin eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla nuorilla potilailla todettu turvallisuusprofiili.

Yhteensä 98 potilaalle, jotka olivat olleet mukana osan A loppuun asti, tarjottiin mahdollisuutta osallistua 36 viikon mittaiseen aktiivisella hoidolla toteutettuun jatkovaiheeseen (EoE KIDS, osa B). Dupilumabin turvallisuusprofiili oli viikkoon 52 asti samankaltainen kuin viikon 16 kohdalla havaittu turvallisuusprofiili.

Krooninen spontaani urtikaria

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin turvallisuutta arvioitiin 12:lla 12–17-vuotiaalla nuorella, joilla oli krooninen spontaani urtikaria ja jotka osallistuivat CUPID-tutkimuksiin (tutkimukset A, B ja C). Yhdellä dupilumabihoitoa saaneella nuorella ilmoitettiin haittatapahtuma.

Pitkäaikaiskäytön turvallisuus

Atooppinen ihottuma

Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän (CHRONOS-tutkimus) turvallisuusprofiili aikuisilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla oli viikolle 52 asti vastaava kuin viikolla 16 havaittu turvallisuusprofiili. Dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta arvioitiin avoimessa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa (AD-1434). Dupilumabin turvallisuusprofiili viikolle 52 asti seuratuilla potilailla oli samankaltainen kuin viikolla 16 AD-1526-, AD-1652- ja AD-1539-tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili. Lapsilla ja nuorilla havaittu dupilumabin pitkän aikavälin turvallisuusprofiili vastasi atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla havaittua turvallisuusprofiilia.

Vaiheen 3 monikeskustutkimuksena toteutetussa avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1225) dupilumabin toistuvien annosten pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin 2 677 aikuisella, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Potilaat saivat 300 mg annoksen viikoittain (99,7 %) ja näistä potilasta 179 osallistui tutkimukseen vähintään 260 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa jopa 5 vuoden ajan havaittu dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen verrokkitutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Astma

Dupilumabin turvallisuusprofiili 96 viikon mittaisessa turvallisuustutkimuksessa (TRAVERSE) vastasi keskeisissä astmatutkimuksissa enintään 52 viikon ajan hoitoa saaneilla potilailla havaittua turvallisuusprofiilia.

Dupilumabin turvallisuusprofiili astmaa sairastavilla 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka osallistuivat 52 viikon mittaiseen pitkän aikavälin turvallisuustutkimukseen (EXCURSION), vastasi keskeisessä astmatutkimuksessa (VOYAGE) havaittua turvallisuusprofiilia 52 viikon mittaisen hoidon aikana.

Krooninen polypoottinen rinosinuiitti

Dupilumabin turvallisuusprofiili kroonista polypoottista rinosinuiittia sairastavilla aikuisilla oli viikolle 52 asti vastaava kuin viikon 24 kohdalla havaittu turvallisuusprofiili.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin turvallisuusprofiili aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla (TREET, osa C) ja 1–11-vuotiailla lapsilla (EoE KIDS, osa B) oli viikkoon 52 asti yleisesti yhdenmukainen TREET-tutkimuksen osissa A ja B viikon 24 kohdalla ja EoE KIDS -tutkimuksen osassa A viikon 16 kohdalla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dupilumabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa tarkkaile potilasta haittavaikutusten oireiden tai merkkien varalta ja anna potilaalle välittömästi sopivaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilien lääkkeet, ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja, ATC-koodi: D11AH05

Vaikutusmekanismi

Dupilumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka estää interleukiini 4- ja interleukiini 13 -signaalivälitystä. Dupilumabi estää IL-4-signaalivälitystä tyypin I reseptorin (IL4R α / γ c) kautta ja sekä IL-4- että IL-13-signaalivälitystä tyypin II reseptorin (IL-4R α /IL-13R α) kautta. IL-4 ja IL-13 ovat keskeisiä ihmisen tyypin 2 tulehdussairauksien, kuten atooppisen ihottuman, astman, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja kroonisen spontaanin urtikarian syntyyn vaikuttavia tekijöitä. Potilaiden IL-4/IL-13-signaalintireitin toiminnan estäminen dupilumabilla vähentää monien tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineiden pitoisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä atooppisen ihottuman tutkimuksissa dupilumabihoiton yhteydessä todettiin lähtötilanteen arvoista pienentyneitä tyypin 2 immuuniteetin biomerkkiaineiden, kuten CCL17-kemokiinin (thymus and activation regulated chemokine, TARC), seerumin kokonais-IgE:n ja seerumin allergeenispesifisen IgE:n, pitoisuuksia. Dupilumabihoiton aikana atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla havaittiin atooppisen ekseeman aktiivisuuteen ja vaikeusasteeseen yhdistetyn biomarkkerin, laktatidehydrogenaasin (LDH), pitoisuuksien pienenemistä.

Aikuisilla ja nuorilla astmapotilailla dupilumabihoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen tyypin 2 biomerkkiaineiden pitoisuuksia eli uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) pitoisuutta sekä eotaksiini 3:n, kokonais-IgE:n, allergeenispesifisen IgE:n, TARC:n ja periostiinin pitoisuuksia veressä. Nämä tyypin 2 tulehdusreaktion biomerkkiaineiden pitoisuudet pienenevät vastaavanlaisesti sekä annostusohjelmalla 200 mg kahden viikon välein että annostusohjelmalla 300 mg kahden viikon välein. Pediatriassa (6–11-vuotiailla) astmapotilailla dupilumabihoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen tyypin 2 biomerkkiaineiden pitoisuuksia eli uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) pitoisuutta sekä kokonais-IgE:n, allergeenispesifisen IgE:n ja TARC:n pitoisuuksia veressä. Näiden biomerkkiaineiden pitoisuudet laskivat 2 viikon hoidon aikana lähelle alinta mahdollista tasoa lukuun ottamatta IgE:tä, jonka pitoisuus pieneni hitaammin. Vaikutukset biomerkkiaineiden pitoisuuksiin säilyivät koko hoidon ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus atooppisen ihottuman hoidossa

Atooppista ihottumaa sairastavat nuoret (12–17-vuotiaat)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana nuorilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1526), johon osallistui 251 nuorta (12–17-vuotiaista) potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, mikä määriteltiin niin, että IGA-mittarin (tutkijalääkärin tekemä yleinen arviointi, Investigator's Global Assessment) pistemäärä oli ≥ 3 kokonaisarviossa atooppisen ihottuman vaikeusastetta kuvaavalla asteikolla 0–4, ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavan EASI-mittarin (Eczema Area and Severity Index) pistemäärä oli ≥ 16 asteikolla 0–72 ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) oli vähintään 10 %. Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste paikallisesti käytettyyn lääkitykseen oli ollut aiemmin riittämätön.

Potilaat saivat dupilumabia ihon alle injektioina, jotka annettiin seuraavasti: joko 1) 400 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 200 mg:n injektiota) päivänä 1, minkä jälkeen 200 mg dupilumabia kahden viikon välein, jos potilaiden paino oli lähtötilanteessa < 60 kg, tai 600 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 300 mg:n injektiota) päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg dupilumabia kahden viikon välein, jos potilaiden paino oli lähtötilanteessa ≥ 60 kg, tai 2) 600 mg:n aloitusannos dupilumabia (kaksi 300 mg:n injektiota) päivänä 1, minkä jälkeen 300 mg dupilumabia 4 viikon välein riippumatta lähtötilanteen painosta, tai 3) vastaavanlaista lumelääkettä. Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Oirelääkitystä käyttäneiden katsottiin olevan potilaita, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

Tässä tutkimuksessa tutkittavien keskimääräinen ikä oli 14,5 vuotta ja mediaanipaino 59,4 kg; tutkittavista 41,0 % oli naisia, 62,5 % valkoihoisia, 15,1 % aasialaisia ja 12,0 % mustaihoisia. 46,2 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 3 (keskivaikea atooppinen ihottuma), 53,8 %:lla potilaista lähtötilanteen IGA oli 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 56,5 % ja 42,4 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 35,5, lähtötilanteen viikoittaisen kutinan voimakkuus oli NRS-asteikolla (Numerical Rating Scale) mitattuna keskimäärin 7,6, lähtötilanteen keskimääräinen POEM-pistemäärä (Patient Oriented Eczema Measure) oli 21,0 ja lähtötilanteen keskimääräinen ihoon liittyvää elämänlaatua kuvaava CDLQI-pistemäärä (Children Dermatology Life Quality Index) oli 13,6. Yhteensä 92,0 %:lla potilaista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 65,6 %:lla oli allerginen nuha, 53,6 %:lla oli astma ja 60,8 %:lla oli ruoka-allergioita.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja joilla pistemäärä oli pienentynyt vähintään 2 pistettä, ja niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-75 (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolla 16.

Kliininen vaste

Nuorten atooppista ihottumaa koskevan tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viikolta 16 on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Dupilumabin tehoa koskevat tulokset viikolla 16 nuorten atooppista ihottumaa koskevasta tutkimuksesta (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Lumelääke	Dupilumabi 200 mg (< 60 kg) ja 300 mg (≥ 60 kg) Kahden viikon välein
Satunnaistettuja potilaita	85^a	82^a
IGA 0 tai 1 ^b , % vasteen saaneita ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % vasteen saaneita ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % vasteen saaneita ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % vasteen saaneita ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	9,5 %	63,4 % ^c

^a Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Vasteen saaneeksi määriteltiin tutkittava, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") ja jolla pistemäärä IGA-asteikolla 0–4 oli pienentynyt vähintään 2 pistettä.

^c Potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta (58,8 % lumelääkehaarassa ja 20,7 % dupilumabihaarassa).

^d p-arvo < 0,0001 (tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^e nimellinen p-arvo < 0,0001

Suurempi osuus lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista (58,8 %) kuin dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista (20,7 %) tarvitsi oirelääkitystä (paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja, systeemisiä kortikosteroideja tai systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia).

Lumeryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista kutina lievenyi NRS-mittarilla arvioituna nopeasti (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi jo viikolla 4; nimellinen p-arvo < 0,001), ja kutinaan hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus suureni edelleen hoitajakson aikana NRS-mittarilla arvioituna.

Potilaiden ilmoittamat oireet sekä atooppisen ihottuman vaikutus uneen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun viikon 16 kohdalla POEM- ja CDLQI-pistemäärillä mitattuina paranivat merkittävästi dupilumabiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin pitkän aikavälin tehoa keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla nuorilla potilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabia koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu kliininen hyöty säilyi viikolle 52.

Pediatriset potilaat (6–11-vuotiaat)

Samanaikaisesti paikallisen kortikosteroidin kanssa käytetyn dupilumabin tehoa ja turvallisuutta lapsilla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1652) 367:llä iältään 6–11-vuotiaalla tutkittavalla, joilla oli vaikea atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli 4 (asteikolla 0–4), EASI-pistemäärä vähintään 21 (asteikolla 0–72) ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) vähintään 15 %. Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan paikallishoitoon oli ollut riittämätön. Potilaat jaettiin ryhmiin lähtötilanteessa mitatun painon mukaan (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia kahden viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa < 30 kg, saivat 200 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kahden viikon välein viikolta 2 viikolle 14, ja potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa ≥ 30 kg, saivat 400 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg kahden viikon välein viikolta 2 viikolle 14. Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia neljän viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat saivat painosta riippumatta 600 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12.

Tässä tutkimuksessa tutkittavien keskimääräinen ikä oli 8,5 vuotta ja painon mediaani 29,8 kg; potilaista 50,1 % oli tyttöjä, 69,2 % valkoihaisia, 16,9 % mustaihaisia ja 7,6 % aasialaisia. Lähtötilanteessa ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 57,6 %, ja 16,9 % tutkittavista oli saanut aiemmin systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 37,9, päivittäisen pahimman kutinan pistemäärän viikkokeskiarvo oli 7,8 asteikolla 0–10, lähtötilanteen keskimääräinen SCORAD-pistemäärä oli 73,6, lähtötilanteen POEM-pistemäärä oli 20,9 ja lähtötilanteen keskimääräinen CDLQI-pistemäärä oli 15,1. Yhteensä 91,7 %:lla tutkittavista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 64,4 %:lla oli ruoka-allergioita, 62,7 %:lla oli muita allergioita, 60,2 %:lla oli allerginen nuha ja 46,7 %:lla oli astma.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli vähintään kahden pisteen parannuksen jälkeen 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta"), ja EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolle 16.

Kliininen vaste

Taulukossa 9 on esitetty tulokset hyväksytyjen annostusten ja lähtötilanteen painon mukaan jaoteltuina.

Taulukko 9: Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) tehoa koskevat tulokset viikon 16 kohdalla AD-1652-tutkimuksessa (FAS)^a

	Dupilumabi 300 mg neljän viikon välein ^d + TCS	Lumelääke + TCS	Dupilumabi 200 mg kahden viikon välein ^c + TCS	Lumelääke + TCS
	(N = 122)	(N = 123)	(N = 59)	(N = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 tai 1 ^b , % vasteen saaneita ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % vasteen saaneita ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % vasteen saaneita ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % vasteen saaneita ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %

EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6 pisteen paraneminen), % vasteen saaneita	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a Täydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^b Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta").

^c Potilaat, jotka saivat oirelääkettä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^d Päivänä 1 potilaat saivat 600 mg dupilumabia (ks. kohta 5.2).

^e Päivänä 1 potilaat saivat 400 mg dupilumabia (paino lähtötilanteessa ≥ 30 kg).

^f p-arvo < 0,0001 (tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen)

^g nimelliset p-arvot < 0,0001

^h nimellinen p-arvo = 0,0002

NRS-asteikolla arvioitu pahin kutina lievittyi suuremmalla osalla dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmään satunnaistetuista potilaista verrattuna lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi viikolla 4).

Potilaiden ilmoittamat oireet sekä atooppisen ihottuman vaikutus uneen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun viikon 16 kohdalla POEM- ja CDLQI-pistemäärillä mitattuina paranivat merkittävästi dupilumabiryhmissä lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu kliininen hyöty säilyi viikolle 52. Joillakin potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia 4 viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, todettiin kliinistä lisähyötyä, kun annosta suurennettiin niin, että potilaat saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa. Dupilumabin turvallisuusprofiili potilailla, joiden seuranta jatkui viikolle 52, vastasi AD-1526- ja AD-1652-tutkimuksissa viikon 16 kohdalla havaittua turvallisuusprofiilia.

Pediatriset potilaat (6 kuukauden – 5 vuoden ikäiset)

Dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta lapsilla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1539) 162 potilaalla, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (lähtöryhmien mukainen populaatio). Keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli vähintään 3 (asteikolla 0–4), EASI-pistemäärä vähintään 16

(asteikolla 0–72) ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta (BSA) vähintään 10 %. 162 potilaasta 125:llä oli vaikea atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että IGA-pistemäärä oli 4. Tutkimukseen otettujen sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan paikallishoitoon oli ollut riittämätön. Potilaat jaettiin ryhmiin lähtötilanteessa mitatun painon mukaan ($\geq 5 - < 15$ kg ja $\geq 15 - < 30$ kg).

Ryhmässä, jossa potilaat saivat dupilumabia neljän viikon välein yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa, potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa $\geq 5 - < 15$ kg, saivat 200 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12, ja potilaat, joiden paino oli lähtötilanteessa $\geq 15 - < 30$ kg, saivat 300 mg:n aloitusannoksen päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg neljän viikon välein viikolta 4 viikolle 12. Potilaat saivat käyttää oirelääkitystä tutkijalääkärin harkinnan mukaan. Oirelääkitystä käyttäneiden katsottiin olevan potilaita, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

AD-1539-tutkimuksessa potilaiden keskimääräinen ikä oli 3,8 vuotta ja painon mediaani 16,5 kg; potilaista 38,9 % oli tyttöjä, 68,5 % valkoihoisia, 18,5 % mustaihoisia ja 6,2 % aasialaisia. Lähtötilanteessa ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 58,4 %, ja 15,5 % tutkittavista oli saanut aiemmin systeemisiä ei-steroidaalisia immuunisalpaajia. Lisäksi lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 34,1, ja päivittäisen pahimman kutinan pistemäärän viikkokeskiarvo oli 7,6 asteikolla 0–10. Yhteensä 81,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi muu samanaikainen allergiasairaus: 68,3 %:lla oli ruoka-allergioita, 52,8 %:lla oli muita allergioita, 44,1 %:lla oli allerginen nuha ja 25,5 %:lla oli astma.

Nämä sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat vastaavanlaiset keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa ja vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien tutkittavien populaatioissa.

Samanaikaiset ensisijaiset päätemuuttujat olivat niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 (”ei merkkejä atooppisesta ihottumasta” tai ”ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta” ja pistemäärä pienentynyt vähintään 2 pistettä), ja niiden potilaiden osuus, joilla todettiin EASI-75 (vähintään 75 %:n paraneminen EASI-mittarilla arvioituna) lähtötilanteesta viikolle 16. Ensisijainen päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden IGA-pistemäärä oli 0 (ei merkkejä atooppisesta ihottumasta) tai 1 (ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta) viikolla 16.

Kliininen vaste

AD-1539-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viikolta 16 on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Dupilumabin ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon (TCS) tehoa koskevat tulokset viikon 16 kohdalla AD-1539-tutkimuksessa (FAS)^a

	Dupilumabi 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) neljän viikon välein^d + TCS (lähtöryhmien mukainen populaatio) (N = 83)^a	Lumelääke + TCS (lähtöryhmien mukainen populaatio) (N = 79)	Dupilumabi 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) neljän viikon välein^d + TCS (vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien populaatio) (N = 63)	Lumelääke + TCS (vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien populaatio) (N = 62)
IGA 0 tai 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % vasteen saaneita ^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, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Pahimman raapimisen/kutinan NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (+/- SE)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Pahimman raapimisen/kutinan NRS (≥ 4 pisteen paraneminen) ^c *	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Potilaan unenlaadun NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Potilaan ihokivun NRS, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aTäydellinen analyysisarja (Full Analysis Set, FAS) sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

^bVasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta").

^cPotilaat, jotka saivat oirelääkettä (62 % lumelääkehaarassa ja 19 % dupilumabihaarassa) tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

^dPäivänä 1 potilaat saivat 200 mg (5 – < 15 kg) tai 300 mg (15 – < 30 kg) dupilumabia.

^ep-arvot < 0,0001, ^fnimellinen p-arvo < 0,05, ^gnimellinen p-arvo < 0,0001, ^hnimellinen p-arvo < 0,005,

ⁱnimellinen p-arvo < 0,001

*Huoltajan ilmoittama tulos

Lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmään satunnaistetuista potilaista pahin raapiminen/kutina lievittyi NRS-mittarilla arvioituna nopeasti (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi jo viikolla 3, nimellinen p-arvo < 0,005), ja pahimpaan raapimiseen/kutinaan hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus suureni edelleen hoitojakson aikana NRS-mittarilla arvioituna.

Tässä tutkimuksessa dupilumabi paransi merkittävästi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun mittareina käytettiin CDLQI-pistemäärää (85 potilaalla, jotka olivat 4–5-vuotiaita) ja IDQOL-pistemäärää (Infant's Dermatology Quality of Life Index) (77 potilaalla, jotka olivat 6 kuukauden – 3 vuoden ikäisiä). Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa havaittiin CDLQI- ja IDQOL-pistemäärien pienimmän neliösumman suurempia keskimääräisiä muutoksia lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä dupilumabia yhdessä paikallisen kortikosteroidin kanssa saaneiden ryhmässä (CDLQI: -10,0, IDQOL: -10,9) verrattuna lumelääkettä ja paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmään (CDLQI: -2,5, IDQOL: -2,0) (p < 0,0001). Sekä CDLQI- että IDQOL-pistemäärien havaittiin parantuneen vastaavanlaisesti vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien tutkittavien populaatiossa.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (AD-1434) arvioitiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmän pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabin ja paikallisen kortikosteroidin yhdistelmää koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin. Tutkimuksen tehoa koskevien tietojen perusteella viikolla 16 saatu kliininen hyöty säilyi viikolle 52. Dupilumabin turvallisuusprofiili

potilailla, joiden seuranta jatkui viikolle 52, vastasi AD-1539-tutkimuksessa viikon 16 kohdalla havaittua turvallisuusprofiilia.

Käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma (aikuiset ja nuoret)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 16 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AD-1924) 133 aikuisella ja 12–17-vuotiaalla pediatrialla potilaalla. Potilailla oli keskivaikea tai vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma, joka määriteltiin niin, että (käsien ja jalkaterien) IGA-pistemäärä oli vähintään 3 (asteikolla 0–4) ja käsien ja jalkaterien pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä vähintään 4 (asteikolla 0–10). Sisäänottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiempaan käsien ja jalkaterien atooppisen ihottuman paikallishoitoon oli ollut riittämätön tai potilaat eivät sietäneet tällaista hoitoa.

AD-1924-tutkimuksessa 38 % potilaista oli miespuolisia ja 80 % oli valkoihoisia, 72 %:lla tutkittavista lähtötilanteen IGA-pistemäärä (kädet ja jalkaterät) oli 3 (keskivaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma) ja 28 %:lla tutkittavista lähtötilanteen IGA-pistemäärä (kädet ja jalat) oli 4 (vaikea käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma). Lähtötilanteen viikoittainen käsien ja jalkaterien pahin kutina oli NRS-asteikolla mitattuna keskimäärin 7,1.

Ensisijainen päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joiden käsien ja jalkaterien IGA-pistemäärä oli 0 (ei merkkejä atooppisesta ihottumasta) tai 1 (ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta) viikolla 16. Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli kutinan lievittyminen mitattuna käsien ja jalkaterien pahimman kutinan NRS-pistemäärällä (≥ 4 pisteen paraneminen). Muita potilaiden ilmoittamia tuloksia olivat käsien ja jalkaterien ihokivun NRS-pistemäärä (0–10), unenlaadun NRS-pistemäärä (0–10), käsien ihottumaan liittyvä elämänlaatu mitattuna QoLHEQ-kyselyllä (quality of life in Hand Eczema Questionnaire) (0–117) sekä työhön liittyvän tuottavuuden ja toimintakyvyn heikkeneminen mitattuna WPAI-kyselyllä (0–100 %).

Niiden potilaiden osuus, joilla käsien ja jalkaterien IGA-pistemäärä oli viikon 16 kohdalla 0–1, oli dupilumabia saaneilla 40,3 % ja lumelääkettä saaneilla 16,7 % (hoitojen välinen ero 23,6, 95 %:n luottamusväli 8,84; 38,42). Niiden potilaiden osuus, joilla keskimääräinen viikoittainen käsien ja jalkaterien pahimman kutinan NRS-pistemäärä oli parantunut (pientynyt) ≥ 4 pistettä viikon 16 kohdalla, oli dupilumabia saaneilla 52,2 % ja lumelääkettä saaneilla 13,6 % (hoitojen välinen ero 38,6, 95 %:n luottamusväli 24,06; 53,15).

Kun verrattiin dupilumabiryhmää lumeryhmään, havaittiin, että käsien ja jalkaterien ihokivun NRS-pistemäärä, unenlaadun NRS-pistemäärä ja QoLHEQ-pistemäärä olivat parantuneet ja WPAI-kyselyllä mitattu yleinen työkyvyn heikkeneminen ja rutiininomaisten toimintojen heikkeneminen olivat lievittyneet lähtötilanteesta viikkoon 16 mennessä enemmän dupilumabiryhmässä (pienimmän neliösumman keskimääräiset muutokset: käsien ja jalkaterien ihokivun NRS: dupilumabi -4,66 vs. lumelääke -1,93 [$p < 0,0001$]; unenlaadun NRS: dupilumabi 0,88 vs. lumelääke -0,00 [$p < 0,05$]; QoLHEQ: dupilumabi -40,28 vs. lumelääke -16,18 [$p < 0,0001$]; yleinen työkyvyn heikkeneminen: dupilumabi -38,57 % vs. lumelääke -22,83 % [nimellinen $p < 0,001$]; rutiininomaisten toimintojen heikkeneminen: dupilumabi -36,39 % vs. lumelääke -21,26 % [nimellinen $p < 0,001$]).

Atooppista ihottumaa sairastavat aikuiset

Katso atooppista ihottumaa sairastavia aikuisia koskevat kliiniset tiedot dupilumabin 300 mg:n vahvuuden valmisteyhteenvedosta.

Kliininen teho ja turvallisuus astmassa

Astmaa koskeva tutkimusohjelma sisälsi kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua monikeskustutkimusta (DRI12544, QUEST ja VENTURE), joiden hoitajakso kesti 24–52 viikkoa ja joihin osallistui yhteensä 2 888 vähintään 12-vuotiaasta potilasta. Tutkimukseen valituilta potilailta ei edellytetty veren eosinofiliipitoisuuden tai

muiden tyyppin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden (kuten FeNO tai IgE) lähtötilanteen vähimmäisarvoja. Astman hoitosuosituksissa tyyppin 2 tulehdus on määritelty tilaksi, jossa veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 solua/ μ l ja/tai FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544- ja QUEST-tutkimusten ennalta määriteltyihin alaryhmäanalyysihin sisältyivät veren eosinofiilipitoisuudet ≥ 150 ja ≥ 300 solua/ μ l sekä FeNO-pitoisuudet ≥ 25 ja ≥ 50 ppb.

DRI12544 oli 24 viikon pituinen annosmääritystutkimus, johon osallistui 776 vähintään 18-vuotiaasta potilasta. Tutkimuksessa dupilumabia verrattiin lumelääkkeeseen keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla aikuispotilailla, joiden astmaa hoidettiin keskisuurella tai suurella annoksella inhaloitavaa kortikosteroidia ja lisäksi pitkävaikutteisella beeta-agonistilla. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli FEV₁ (l) -arvon muutos lähtötilanteesta 12 viikon kohdalla. Lisäksi potilailta määritettiin astman vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 24 viikon lumekontrolloidun hoitojakson aikana. Tuloksia arvioitiin koko tutkimuspopulaatiossa, jossa eosinofiilien tai muiden tyyppin 2 tulehduksen biomerkkiaineiden lähtötilanteen vähimmäispitoisuuksia ei ollut määritelty, sekä lisäksi veren eosinofiilipitoisuuksien lähtötasoihin perustuvissa alaryhmissä.

QUEST oli 52 viikon pituinen konfirmatorinen tutkimus, johon osallistui 1 902 vähintään 12-vuotiaasta potilasta. Dupilumabia verrattiin tutkimuksessa lumelääkkeeseen 107 nuorella ja 1 795 aikuisella jatkuvaa astmaa sairastavalla potilaalla, jotka käyttivät tautinsa hoitoon keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia sekä toista astman hoitotasapainoa ylläpitävää lääkettä. Myös kolmatta ylläpitolääkettä tarvinneet potilaat saivat osallistua tutkimukseen. Ensisijaiset päätemuuttujat olivat 52 viikon mittaisen lumekontrolloidun vaiheen aikana ilmenneiden vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä ja ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen muutos lähtötilanteesta 12 viikon kohdalla koko tutkimuspopulaatiossa (ilman eosinofiilien tai muiden tyyppin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden lähtötilanteen vähimmäispitoisuuksiin liittyviä vaatimuksia) sekä veren eosinofiilipitoisuuden ja FeNO-arvon lähtötasojen perusteella määritellyissä alaryhmissä.

VENTURE oli 24 viikon pituinen oraalisien kortikosteroidiannoksen pienentämistä koskeva tutkimus, johon osallistui 210 astmapotilasta tyyppin 2 tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksista riippumatta. Tutkimukseen osallistujat tarvitsivat säännöllisesti käytettävän suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja toisen ylläpitolääkkeen lisäksi päivittäistä oraalista kortikosteroidihoitoa. Oraalisien kortikosteroidin annos optimoitiin seurantavaiheen aikana. Potilaat jatkoivat tutkimuksen aikana aiempaa astmalääkitystään, mutta oraalisien kortikosteroidin annosta pienennettiin 4 viikon välein annoksen pienentämisvaiheen aikana (viikot 4–20) niin kauan kuin astma pysyi hallinnassa. Ensisijainen päätemuuttuja oli oraalisien kortikosteroidiannoksen prosentuaalinen pieneminen, jota arvioitiin koko tutkimuspopulaatiossa. Arviointi perustui viikkojen 20–24 oraalsiin kortikosteroidiannoksiin, joilla astma pysyi hallinnassa, ja näitä annoksia verrattiin aiemmin (lähtötilanteessa) optimoituihin oraalsiin kortikosteroidiannoksiin.

Näiden kolmen tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty alla olevassa taulukossa 11.

Taulukko 11: Astmatutkimusten demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Muuttuja	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (keskihajonta)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% naisia	63,1	62,9	60,5
% valkoihoisia	78,2	82,9	93,8
Astman kesto (vuotta), keskiarvo $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ei koskaan tupakoinut (%)	77,4	80,7	80,5
Pahenemisvaiheita edellisellä vuonna	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)

keskiarvo ± keskihajonta			
Suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin käyttö (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Ennen annoksen antamista mitattu FEV ₁ (l) lähtötilanteessa ± keskihajonta	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Keskimääräinen prosentuaalinen FEV ₁ (% viitearvosta) lähtötilanteessa (± keskihajonta)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% palautuvuus (± keskihajonta)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
ACQ-5-pistemäärän keskiarvo (± keskihajonta)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
AQLQ-pistemäärän keskiarvo (± keskihajonta)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Yleinen atooppinen sairaushistoria, % (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)
FeNO, ppb, keskiarvo (± keskihajonta)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Osuus (%) potilaista, joilla FeNO ≥ 25 ppb ≥ 50 ppb	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Kokonais-IgE, IU/ml, keskiarvo (± keskihajonta)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, keskiarvo, solua/μl (± keskihajonta)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Osuus (%) potilaista, joilla EOS ≥ 150 solua/μl ≥ 300 solua/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ-5 = astman hallintaa arvioiva ACQ-5-mittari (Asthma Control Questionnaire-5); AQLQ = astmapotilaan elämänlaatua arvioiva AQLQ-mittari (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atooppinen ihottuma; NP = nenäpolyyppeja; AR = allerginen nuha; FeNO = uloshengitysilman typpioksidi (fraction of exhaled nitric oxide)

^aDupilumabi-astmatutkimuksiin osallistui potilaita, jotka käyttivät joko keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia. Keskisuureksi inhaloitavan kortikosteroidin annokseksi määriteltiin 500 μg flutikasonia tai sitä vastaava annos vuorokaudessa.

Pahenemisvaiheet

DRI12544- ja QUEST-tutkimusten kokonaispopulaatioissa astman vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä väheni merkitsevästi enemmän tutkittavilla, jotka saivat dupilumabia 200 mg tai 300 mg kahden viikon välein, verrattuna lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin. Pahenemisvaiheet vähenivät enemmän niillä tutkittavilla, joilla tyypin 2 tulehdusta kuvaavien biomerkkiaineiden, kuten veren eosinofiilien tai FeNO:n lähtötilanteen arvot olivat koholla (ks. taulukot 12 ja 13).

Taulukko 12: Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa (veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa ≥ 150 ja ≥ 300 solua/μl)

Hoito	Veren eosinofiilien pitoisuuksien lähtötaso							
	≥ 150 solua/μl				≥ 300 solua/μl			
	Pahenemisvaiheet vuodessa			% vähenemä	Pahenemisvaiheet vuodessa			% vähenemä
	N	Ilmaantuvuus	Ilmaantuvuuskien		N	Ilmaantuvuus	Ilmaantuvuuskien	

		(95 %-n luottamusväli)	suhde (95 %-n luottamus- väli)			(95 %-n luottamus- väli)	suhde (95 %-n luottamus- väli)	
Kaikki vaikeat pahenemisvaiheet								
DRI12544-tutkimus								
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	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 %
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
QUEST-tutkimus								
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	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 %
Lumelääke	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-arvo = 0,0003, ^bp-arvo = 0,0001, ^cp-arvo = 0,0116, ^dp-arvo = 0,0024, ^ep-arvo < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^fnimellinen p-arvo < 0,0001

Taulukko 13: Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus QUEST-tutkimuksessa lähtötilanteen FeNO-alaryhmien mukaan määritettynä

Hoito	Pahenemisvaiheet vuodessa			% vähenemä
	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantuvuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumabi 200 mg 2 viikon välein	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Lumelääke	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Lumelääke	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumabi 200 mg 2 viikon välein	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Lumelääke	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumabi 300 mg 2 viikon välein	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Lumelääke	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^animellinen p-arvo < 0,0001

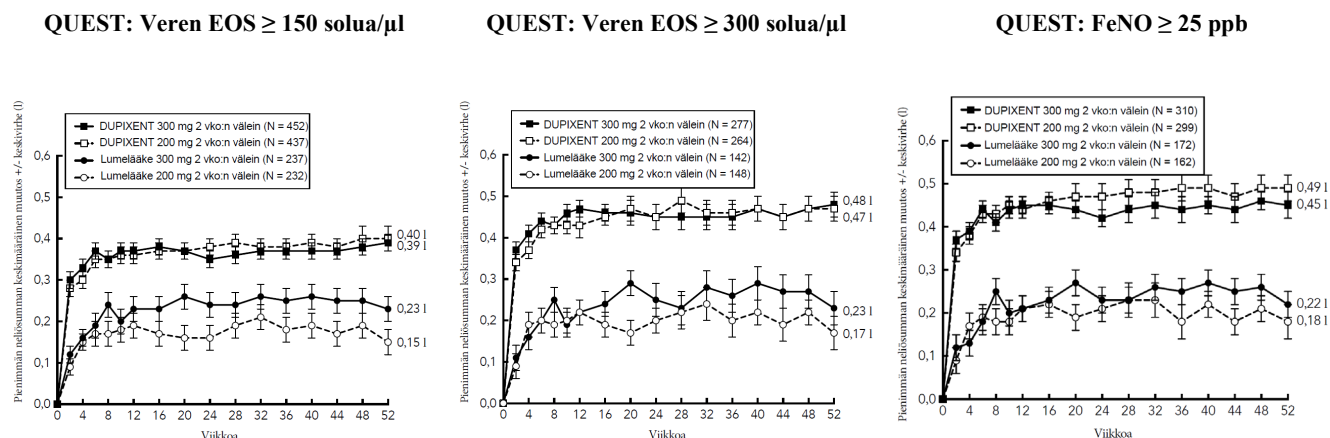
DRI12544- ja QUEST-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä sairaalahoitoa ja/tai päivystyskäyntiä vaatineet vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät 25,5 %:a annettaessa 200 mg dupilumabia 2 viikon välein ja 46,9 %:a annettaessa 300 mg dupilumabia 2 viikon välein.

Keuhkofunktio

Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen havaittiin suurentuneen kliinisesti merkittävästi viikolla 12 DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa. Tutkittavilla, joilla tyyppin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden, kuten veren eosinofiilien ja FeNO:n, pitoisuudet olivat lähtötilanteessa suurempia, FEV₁-arvot paranivat enemmän (taulukot 14 ja 15).

FEV₁-arvojen havaittiin parantuneen merkittävästi jo viikolla 2 ensimmäisen dupilumabiannoksen antamisen jälkeen sekä 200 mg:n että 300 mg:n annosvahuuksilla, ja saavutetut FEV₁-arvot säilyivät viikkoon 24 asti DRI12544-tutkimuksessa ja viikkoon 52 asti QUEST-tutkimuksessa (ks. kuva 3).

Kuva 1: Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen (l) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan myötä (lähtötilanteen eosinofiilimäärä, EOS $\geq$ 150 ja $\geq$ 300 solua/ μ l ja uloshengitysilman typpioksidi, FeNO $>$ 25 ppb) QUEST-tutkimuksessa



Taulukko 14: Ennen bronkodilataattorin antamista mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12 DRI12544- ja QUEST-tutkimuksissa (lähtötilanteessa todettu veren eosinofiilimäärä $\geq$ 150 ja $\geq$ 300 solua/ μ l)

Hoito	Veren EOS lähtötilanteessa					
	$\geq$ 150 solua/ μ l			$\geq$ 300 solua/ μ l		
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo l (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
DRI12544-tutkimus						
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Lumelääke	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-tutkimus						
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Lumelääke	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabi 300 mg	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)

2 vko:n välein						
Lumelääke	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-arvo < 0,0001, ^bp-arvo = 0,0004, ^cp-arvo = 0,0008, ^dp-arvo = 0,0063, ^ep-arvo < 0,0001 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^fnimellinen p-arvo < 0,0001

Taulukko 15: Ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12 ja viikolla 52 QUEST-tutkimuksessa lähtötilanteen FeNO-alaryhmien mukaan

Hoito		Viikko 12		Viikko 52	
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo I (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo I (%)	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Lumelääke	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Lumelääke	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Lumelääke	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Lumelääke	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^animellinen p-arvo < 0,0001

Elämänlaatu ja muut potilaan itse ilmoittamat tulokset astmassa

Tutkimusten ennalta määriteltynä toissijaisina päätemuuttujina arvioitiin ACQ-5- ja AQLQ(S)-tuloksen perusteella hoitovasteen saaneiden potilaiden osuudet 24 viikon kohdalla (DRI12544 ja VENTURE) sekä 52 viikon kohdalla (QUEST, taulukko 16). Hoitovaste määriteltiin vähintään 0,5 pisteen paranemaksi pistemäärässä (ACQ-5:n arviointiasteikko 0–6 ja AQLQ(S):n 1–7). ACQ-5- ja AQLQ(S)-pistemäärien havaittiin parantuneen jo viikolla 2, ja tämä vaikutus säilyi 24 viikon ajan DRI12544-tutkimuksessa ja 52 viikon ajan QUEST-tutkimuksessa. Samankaltaisia tuloksia havaittiin VENTURE-tutkimuksessa.

Taulukko 16: ACQ-5- ja AQLQ(S)-tulosten perusteella määritetyt hoitovasteet viikolla 52 QUEST-tutkimuksessa

Potilaiden ilmoittamat tulokset	Hoito	EOS ≥ 150 solua/μl		EOS ≥ 300 solua/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)
ACQ-5	Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Lumelääke	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Lumelääke	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumabi 200 mg 2 vko:n välein	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Lumelääke	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Lumelääke	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oraalisten kortikosteroidien vähentämistä koskeva tutkimus (VENTURE)

VENTURE-tutkimuksessa arvioitiin dupilumabin vaikutusta ylläpitohoitona annettavien oraalisten kortikosteroidien käytön vähentämiseen. Lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty taulukossa 9. Kaikki tutkimuspotilaat olivat saaneet oraalista kortikosteroidihoitoa vähintään 6 kuukautta ennen tutkimuksen alkua. Oraalista kortikosteroidia käytettiin lähtötilanteessa keskimäärin 11,75 mg lumelääkeryhmässä ja 10,75 mg dupilumabiryhmässä.

Tässä 24 viikon mittaisessa tutkimuksessa astman pahenemisvaiheet (määritelty oraalisen kortikosteroidiannoksen vähintään 3 vuorokautta kestäneenä tilapäisenä suurentamisena) vähenivät dupilumabia saaneilla tutkittavilla 59 % suhteessa lumelääkettä saaneisiin (vuotuinen ilmaantuvuus dupilumabiryhmässä 0,65 ja lumelääkeryhmässä 1,60; ilmaantuvuuksien suhde 0,41 [95 %:n luottamusväli 0,26–0,63]). Lisäksi ennen bronkodilataatiota mitatut FEV₁-arvot paranivat lähtötilanteesta viikkoon 24 mennessä enemmän dupilumabia kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla (pienimmän neliösumman keskimääräinen ero dupilumabille verrattuna lumelääkkeeseen 0,22 l [95 %:n luottamusväli 0,09–0,34 l]). Vaikutukset keuhkojen toimintaan, oraalisten steroidien käyttöön ja pahenemisvaiheiden vähenemiseen olivat samankaltaisia riippumatta tyypin 2 tulehdukseen liittyvien biomerkkiaineiden (kuten veren eosinofiilien tai FeNO:n) lähtötasoista. VENTURE-tutkimuksessa arvioitiin myös ACQ-5- ja AQLQ(S)-mittareiden tuloksia, joiden osoitettiin parantuneen samankaltaisesti kuin QUEST-tutkimuksessa.

VENTURE-tutkimuksen tulokset lähtötilanteen biomerkkiainetasojen mukaan jaoteltuna on esitetty taulukossa 17.

Taulukko 17. Dupilumabin vaikutus oraalisten kortikosteroidien annoksen vähenemiseen VENTURE-tutkimuksessa (lähtötilanteessa todettu veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 ja ≥ 300 solua/ μ l sekä FeNO ≥ 25 ppb)

	Veren EOS lähtötilanteessa ≥ 150 solua/ μ l		Veren EOS lähtötilanteessa ≥ 300 solua/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 81	Lume- lääke N = 69	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 48	Lume- lääke N = 41	Dupilumabi 300 mg 2 vko:n välein N = 57	Lume- lääke N = 57
Ensisijainen päätemuuttuja (viikko 24)						
Oraalisten kortikosteroidien käytön prosentuaalinen väheneminen lähtötilanteesta						
Prosentuaalinen kokonaisvähenemä lähtötilanteesta, keskiarvo (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Ero (%) [95 % :n luottamusväli]) (dupilumabi vs. lumelääke)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Päivittäin käytettävän, oraalisen kortikosteroidiannoksen prosentuaalisen vähenemän mediaani lähtötilanteeseen verrattuna	100	50	100	50	100	50
Prosentuaalinen vähenemä lähtötilanteesta						
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
Oraalisen kortikosteroidin annos ei pienentynyt eikä suurentunut, tai tutkittava keskeytti tutkimukseen osallistumisen	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Toissijainen päätemuuttuja (viikko 24)^a						
Niiden potilaiden osuus, joilla oraalisen kortikosteroidin annos pieneni < 5 mg:aan vuorokaudessa	77	44	84	40	79	34
Vetosuhde (Odds ratio) (95 %:n luottamusväli)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aLogistisen regressiomallin estimaatit, ^bnimellinen p-arvo $< 0,0001$, ^cnimellinen p-arvo = 0,0001, ^dnimellinen p-arvo = 0,0002

Pitkän aikavälin jatkotutkimus (TRAVERSE)

Avoimessa jatkotutkimuksessa (TRAVERSE) arvioitiin dupilumabin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla 2 193 aikuisella ja 89 nuorella, jotka olivat osallistuneet aiempiin dupilumabilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin (DRI12544, QUEST ja VENTURE) (ks. kohta 4.8). 185 aikuisella tutkittavalla astman hallinta edellytti oraalisia kortikosteroideja. Toissijaisena päätemuuttujana mitattiin tehoa, joka vastasi keskeisten tutkimusten tuloksia ja säilyi

jopa 96 viikon ajan. Aikuisilla, joiden astman hallinta edellytti oraalisia kortikosteroideja, pahenemisvaiheiden vähenemä ja keuhkofunktion paranema säilyivät viikolle 96 asti siitä huolimatta, että oraalistien kortikosteroidien annosta pienennettiin tai niiden käyttö lopetettiin.

Lapsitutkimus (6–11-vuotiaat; VOYAGE)

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta pediatriisilla potilailla arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (VOYAGE), johon osallistui 408 tutkittavaa. Tutkittavat olivat 6–11-vuotiaita, heillä oli keskivaikea tai vaikea astma, ja he käyttivät joko keskisuurta tai suurta annosta inhaloitavaa kortikosteroidia sekä yhtä astman hoitotasapainoa ylläpitävää lääkettä tai pelkästään suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan dupilumabia (N = 273) tai vastaavanlaista lumelääkettä (N = 135) kahden viikon välein painon (≤ 30 kg tai > 30 kg) perusteella. Tehoa arvioitiin potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus joko veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO:n (≥ 20 ppb) perusteella.

Ensisijainen päätemuuttuja oli vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon lumekontrolloidun hoitojakson aikana, ja keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon (% viitearvosta) muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta sekä pistemäärien perusteella hoitovasteen saaneiden osuus. VOYAGE-tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 18.

Taulukko 18: VOYAGE-tutkimuksen demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Parametri	EOS ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 solua/ μ l (N = 259)
Ikä, keskiarvo (vuotta) (keskihajonta)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% tyttöjä	34,3	32,8
% valkoihoisia	88,6	87,3
Keskimääräinen paino (kg)	36,09	35,94
Pahenemisvaiheita edellisenä vuonna, keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Inhaloitavan kortikosteroidin annos (%)		
Keskisuuri	55,7	54,4
Suuri	43,4	44,4
Ennen annoksen antamista mitattu FEV ₁ (l) lähtötilanteessa ($\pm$ keskihajonta)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Keskimääräinen prosentuaalinen FEV ₁ (%) viitearvosta ($\pm$ keskihajonta)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% palautuvuus, keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
ACQ-7-IA-pistemäärän keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
PAQLQ(S)-IA-pistemäärän keskiarvo ($\pm$ keskihajonta)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)

Yleinen atooppinen sairaushistoria, % (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Kokonais-IgE, IU/ml, mediaani (± keskihajonta)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
FeNO, ppb, keskiarvo (± keskihajonta)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Osuus (%) potilaista, joilla FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa, keskiarvo, solua/μl (± keskihajonta)	570 (380)	710 (360)
Osuus (%) potilaista, joilla EOS ≥ 150 solua/μl ≥ 300 solua/μl	94,6 74	0 100

FEV₁ = uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ-7-IA = astman hallintaa arvioiva ACQ-7-IA-mittari (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = pediatriksen astmapotilaan elämänlaatua arvioiva PAQLQ(S)-IA-mittari (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities – Interviewer Administered); AD = atooppinen ihottuma; AR = allerginen nuha; EOS = veren eosinofiilipitoisuus; FeNO = uloshengitysilman typpioksidi (fraction of exhaled nitric oxide)

Dupilumabi vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista ilmaantuvuutta 52 viikon hoitojakson aikana potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus sekä potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 300 solua/μl tai joilla FeNO-arvo oli lähtötilanteessa ≥ 20 ppb. Kliinisesti merkittävä paranema ennen bronkodilataatiota mitatuissa FEV₁-arvoissa (% viitearvosta) havaittiin viikolla 12. ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien todettiin myös parantuneen viikon 24 kohdalla, ja muutos säilyi viikolle 52. Sekä ACQ-7-IA- että PAQLQ(S)-IA-mittarilla arvioituna hoitovaste oli viikon 24 kohdalla saavutettu lumeryhmiä todennäköisemmin. VOYAGE-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 19.

Tyypin 2 tulehduksellisella potilaspopulaatiolla ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla oli 0,22 l dupilumabiryhmässä ja 0,12 l lumelääkeryhmässä. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,10 l (95 %:n luottamusväli 0,04; 0,16). Hoidon vaikutus säilyi koko 52 viikon hoitojakson ajan. Viikolla 52 pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,17 l (95 %:n luottamusväli 0,09; 0,24).

Potilaspopulaatiolla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 300 solua/μl, ennen bronkodilataatiota mitattujen FEV₁-arvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla oli 0,22 l dupilumabiryhmässä ja 0,12 l lumelääkeryhmässä. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,10 l (95 %:n luottamusväli 0,03; 0,17). Hoidon vaikutus säilyi koko 52 viikon mittaisen hoitojakson ajan. Viikolla 52 pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,17 l (95 %:n luottamusväli 0,09; 0,26).

Molemmissa ensisijaisissa tehopopulaatioissa FEF_{25–75} %-arvo ja FEV₁/FVC-suhde paranivat nopeasti (ero alkoi näkyä jo viikolla 2) ja vaikutus säilyi koko 52 viikon mittaisen hoitojakson ajan, ks. taulukko 19.

Taulukko 19: Vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus, FEV1-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja hoitovasteen saaneiden tutkittavien osuus ACQ-7-IA- ja PAQLQ(S)-IA-pistemäärien perusteella VOYAGE-tutkimuksessa

Hoito	EOS ≥ 150 solua/μl tai FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 solua/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen ilmaantuvuus 52 viikon aikana									
	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)	N	Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli)	Ilmaantu- vuuksien suhde (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Lumelääke	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
FEV ₁ -arvon (% viitearvosta) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keski- määräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
FEF ₂₅₋₇₅ % -arvon (% viitearvosta) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtö- tilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keski- määräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	4,76		80	2,99		62	3,98	

Prosentuaalisen FEV ₁ /FVC-suhteen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla									
	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Pienimmän neliösumman muutos lähtötilanteesta, keskiarvo	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA viikolla 24 ^a									
	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA viikolla 24 ^a									
	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)	N	Hoitovasteen saaneiden osuus (%)	Kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Dupilumabi 100 mg 2 viikon välein (< 30 kg) / 200 mg 2 viikon välein (≥ 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)
Lumelääke	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

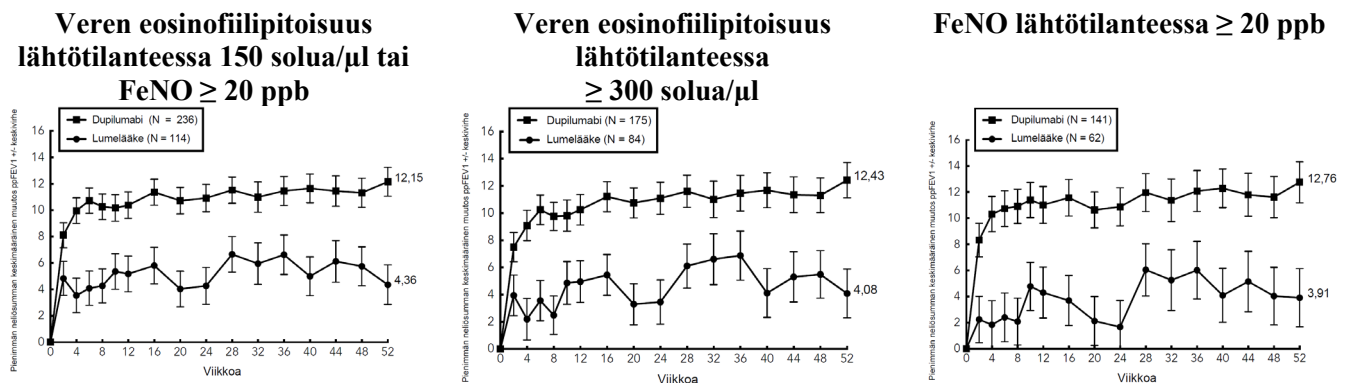
^aHoitovasteen saaneiden osuuden määritelmänä oli vähintään 0,5 pisteen paranema pistemäärässä (ACQ-7-IA:n arviointiasteikko 0–6 ja PAQLQ(S):n 1–7).

^bp-arvo < 0,0001; ^cp-arvo < 0,001, ^dp-arvo < 0,01 (kaikki tilastollisesti merkitseviä verrattuna lumelääkkeeseen p-arvojen monivertailukorjauksen jälkeen); ^enimellinen p-arvo < 0,0001, ^fnimellinen p-arvo < 0,01, ^gnimellinen p-arvo < 0,05

VOYAGE-tutkimuksessa FEV₁-arvojen (% viitearvosta) havaittiin parantuneen merkitsevästi jo viikolla 2, ja saavutetut arvot säilyivät viikkoon 52 asti.

FEV₁-arvojen (% viitearvosta) paraneminen ajan kuluessa VOYAGE-tutkimuksessa on esitetty kuvassa 2.

Kuva 2: Ennen bronkodilataatiota mitatun FEV₁-arvon (l, % viitearvosta, ppFEV₁) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ajan kuluessa VOYAGE-tutkimuksessa (veren eosinofiilipitoisuus ≥ 150 solua/ μ l tai FeNO ≥ 20 ppb lähtötilanteessa, eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/ μ l lähtötilanteessa ja FeNO ≥ 20 ppb lähtötilanteessa)



Tyypin 2 tulehduksellisella potilaspopulaatiolla vuoden aikana astman hoitoon käytettyjen systeemisten kortikosteroidikuurien lukumäärä pieneni VOYAGE-tutkimuksessa 59,3 % verrattuna lumelääkkeeseen (0,350 [95 %:n luottamusväli 0,256; 0,477] vs. 0,860 [95 %:n luottamusväli 0,616; 1,200]). Populaatiossa, jossa veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli ≥ 300 solua/ μ l, vuoden aikana astman hoitoon käytettyjen systeemisten kortikosteroidikuurien lukumäärä pieneni 66,0 % verrattuna lumelääkkeeseen (0,274 [95 %:n luottamusväli 0,188; 0,399] vs. 0,806 [95 %:n luottamusväli 0,563; 1,154]).

Dupilumabi paransi EQ-VAS-asteikolla (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale) mitattua kokonaisterveydentilää viikkoon 52 mennessä sekä tyypin 2 tulehduksellisissa potilaspopulaatioissa että veren eosinofiiliarvon (≥ 300 solua/ μ l) perusteella määritellyssä potilaspopulaatioissa. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 4,73 (95 %:n luottamusväli 1,18; 8,28) potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, ja 3,38 (95 %:n luottamusväli -0,66; 7,43) potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli ≥ 300 solua/ μ l.

Dupilumabi pienensi pediatrien potilaiden astman vaikutusta huoltajan elämänlaatuun PACQLQ-kyselyllä (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) viikolla 52 mitattuna sekä potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, että potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli ≥ 300 solua/ μ l. Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,47 (95 %:n luottamusväli 0,22; 0,72) potilailla, joilla oli tyypin 2 tulehdus, ja 0,50 (95 %:n luottamusväli 0,21; 0,79) potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus lähtötilanteessa oli ≥ 300 solua/ μ l.

Pitkän aikavälin jatkotutkimus (EXCURSION)

Dupilumabin tehoa arvioitiin toissijaisena päätemuuttujana 365 pediatriella (6-11-vuotiaalla) astmapotilaalla pitkän aikavälin jatkotutkimuksessa (EXCURSION). Sairaalahoitoa ja/tai päivystyskäyntiä vaatineet pahenemisvaiheet vähenivät pitkäkestoisesti ja altistus systeemisille kortikosteroideille pieneni. Keuhkofunktion havaittiin parantuneen pitkäkestoisesti useilla parametreilla, joita olivat esimerkiksi FEV₁ (% viitearvosta), FVC (% viitearvosta), FEV₁/FVC-suhde ja FEF₂₅₋₇₅ % (% viitearvosta). Tämän lisäksi EXCURSION-tutkimuksen loppuun mennessä 75 %:lla potilaista saavutettiin ja/tai pystyttiin ylläpitämään normaali keuhkofunktio (ennen bronkodilataatiota mitattu FEV₁ > 80 % viitearvosta). Teho säilyi kumulatiivisesti enimmillään 104 viikon mittaisen hoidon ajan (VOYAGE ja EXCURSION).

Kliininen teho ja turvallisuus eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa

1–11-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 1–11-vuotiailla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla pediatriisilla potilailla kaksiosaisessa tutkimuksessa enintään 52 viikon ajalta (EoE KIDS, osa A ja osa B). Kaikilta tutkimukseen otetuilta potilailta edellytettiin, että tavanomainen lääkehoito (protonipumpun estäjillä) ei ollut tehonnut. Potilaista 77,5 % oli saanut aiemmin jotakin muuta tavanomaista lääkehoitoa (nieltäviä paikallisia kortikosteroideja) ennen tutkimukseen osallistumista, ja 53,5 %:lla potilaista tautia ei saatu riittävän hyvään hallintaan nieltävillä paikallisilla kortikosteroideilla tai he eivät sietäneet tällaista hoitoa tai tällainen hoito oli heille vasta-aiheinen. Sisäänottokriteerit täyttävillä potilailla oli ≥ 15 intraepitelialista eosinofiilia suurtehokenttää kohti (eos/hpf), vaikka he olivat saaneet protonipumpun estäjällä toteutetun hoitokuurin ennen seulontavaihetta tai seulontavaiheen aikana ja anamneesissa oli eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen oireita ja löydöksiä. Osa A oli 16 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Osa B oli aktiivisella hoidolla toteutettu jatkovaihe, jossa arvioitiin dupilumabihoito-ohjelmia vielä 36 viikon ajan.

Osassa A dupilumabia arvioitiin vastaavanlaiseen lumelääkkeeseen verrattuna painoon perustuvissa hoito-ohjelmissa ($\geq 5 - < 15$ kg [100 mg kahden viikon välein], $\geq 15 - < 30$ kg [200 mg kahden viikon välein] ja $\geq 30 - < 60$ kg [300 mg kahden viikon välein]). Dupilumabin suositeltu annostusohjelma 1–11-vuotiaille, ≥ 40 kg painaville pediatriisille potilaille (300 mg kerran viikossa) valittiin käyttäen populaatiofarmakokineettistä mallia hyödyntäviä simulaatioita niin, että altistus vastasi altistusta sellaisilla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla, 300 mg kerran viikossa saaneilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla todettiin histologinen ja oireita koskeva teho (ks. kohta 5.1 ja kohta 5.2).

Osaan A otettiin yhteensä 71 potilasta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 7 vuotta (1–11 vuotta) ja painon mediaani 24,8 kg. Potilaista 74,6 % oli miespuolisia, 87,3 % valkoihoisia, 9,9 % mustaihoisia ja 1,4 % aasialaisia. Yhteensä 55 potilasta, jotka olivat mukana osassa A, jatkoi osaan B.

Osan A ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf) viikolla 16. Toissijaisiin päätemuuttujiin kuuluivat niiden potilaiden osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä oli < 15 eos/hpf, sekä seuraavien muuttujien muutokset lähtötilanteesta: ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä (eos/hpf), EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos, EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin laajuutta kuvaavan pistemäärän keskiarvon absoluuttinen muutos ja EoE-EREFS-pistemäärän absoluuttinen muutos. Vaikutusta eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkeihin mitattiin havainnoijan ilmoittamilla tuloksilla. PESQ-C-kyselylomakkeella (Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver) arvioitiin niiden päivien osuutta, joina potilaalla ilmeni vähintään yksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkki, ja PEESS-pisteytyksellä (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score) arvioitiin eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkien esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

Osan A tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 20 ja jäljempänä.

Taulukko 20: Dupilumabin tehoa koskevat tulokset viikolla 16 1–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla on eosinofiilinen ruokatorvitulehdus (EoE KIDS, osa A)

	Dupilumabi^a N = 37	Lumelääke N = 34	Ero vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli)
Ensisijainen päätemuuttuja			
Niiden tutkittavien osuus, joilla saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)

	Dupilumabi^a N = 37	Lumelääke N = 34	Ero vs. lumelääke (95 %-n luottamusväli)
eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b			
Toissijaiset päätemuuttujat			
Niiden tutkittavien osuus, joilla saavutettu ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä oli < 15 eos/hpf), n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurimman määrän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (eos/hpf), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän keskiarvon (0–3 ^d) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (eos/hpf), pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
EoEHSS-järjestelmän mukaan arvioidun taudin laajuutta kuvaavan pistemäärän keskiarvon (0–3 ^b) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
EoE-EREFS-pistemäärän (0–18 ^e) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a DUPIXENT-valmistetta arvioitiin porrastetuissa, painoon perustuvissa hoito-ohjelmissa (≥ 5 – < 15 kg [100 mg kahden viikon välein], ≥ 15 – < 30 kg [200 mg kahden viikon välein] ja ≥ 30 – < 60 kg [300 mg kahden viikon välein]).

^b Histologisen remission osalta prosenttiosuuskien ero on arvioitu käyttämällä Mantel–Haenszelin menetelmää, jossa tiedot on korjattu lähtötilanteen painoluokan suhteen (≥ 5 – < 15 kg, ≥ 15 – < 30 kg ja ≥ 30 – < 60 kg).

^c Absoluuttisen muutoksen tai prosentuaalisen muutoksen ero on arvioitu käyttämällä kovarianssianalyysiä, jossa lähtötilanteen mittausta on kovariaatti ja hoito ja lähtötilanteen painoluokka (≥ 5 – < 15 kg, ≥ 15 – < 30 kg ja ≥ 30 – < 60 kg) kiinteitä tekijöitä.

^d EoEHSS-pistemäärät mitattiin asteikolla 0–3; suuremmat pistemäärät viittaavat histologisten poikkeavuuksien suurempaan vaikeusasteeseen ja laajuuteen.

^e EoE-EREFS-kokonaispistemäärät mitattiin asteikolla 0–18; suuremmat pistemäärät viittaavat huonompiin endoskooppisiin tulehdus- ja remodelaatiolöydöksiin.

Osassa A suuremmalla osuudella dupilumabiryhmään satunnaistetuista potilaista saavutettiin histologinen remissio (ruokatorven intraepiteliaalisten eosinofiilien suurin määrä ≤ 6 eos/hpf) lumeryhmään verrattuna. Niiden tutkittavien osuus, joilla havaittiin histologinen remissio 16 viikon hoidon jälkeen osassa A, säilyi viikkoon 52 asti osassa B.

Osassa A havaittiin numeerista paranemista niiden päivien osuudessa, joina havaittiin vähintään yksi eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkki (PESQ-C), 16 viikon hoidon jälkeen, ja tulokset säilyivät viikkoon 52 asti osassa B.

Osassa A havaittiin nimellisesti merkitsevää paranemista eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen merkkien esiintymistiheydessä ja vaikeusasteessa (PEESS-Caregiver) 16 viikon hoidon jälkeen. PEESS-Caregiver-mittaria ei käytetty osassa B.

Eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavat aikuiset ja nuoret

Katso eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavia aikuisia ja nuoria koskevat kliiniset tiedot dupilumabin 300 mg:n vahvuuden valmisteyhteenvedosta.

Kliininen teho kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa

Kroonista spontaania urtikariaa koskeva tutkimusohjelma sisälsi kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, rinnakkaisryhmillä toteutettua 24 viikon mittaista hoitoon liittyvää monikeskustutkimusta (CUPID-tutkimus A, CUPID-tutkimus B ja CUPID-tutkimus C). Kaikissa kroonista spontaania urtikariaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa dupilumabia käytettiin H1-antihistamiinihoidon lisänä. Dupilumabin tehoa kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden hoidossa tukevat CUPID-tutkimukset A ja C, joihin osallistui aikuisia ja pediatria (6–17-vuotiaita) potilaita, joilla oli oireita H1-antihistamiinihoidosta huolimatta ja joita ei ollut hoidettu IgE:n vasta-aineilla. Dupilumabin turvallisuutta kroonista spontaania urtikariaa sairastavien potilaiden hoidossa tukevat CUPID-tutkimukset A, B ja C. CUPID-tutkimuksissa dupilumabiryhmän potilaat saivat 600 mg dupilumabia injektiona ihon alle päivänä 1 ja sen jälkeen 300 mg joka toinen viikko. Alle 60 kg painavat nuoret potilaat saivat 400 mg dupilumabia päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg joka toinen viikko.

CUPID-tutkimukset A ja C

CUPID-tutkimuksissa A ja C arvioitiin dupilumabin tehoa kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla, joilla oli oireita H1-antihistamiinihoidosta huolimatta ja joita ei ollut hoidettu IgE:n vasta-aineilla. Näihin tutkimuksiin osallistui 289 vähintään 6-vuotiaasta potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan dupilumabia kahden viikon välein (N = 144) tai lumelääkettä (N = 145) lisättynä tavanomaiseen antihistamiinilääkitykseen.

Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli urtikaria-aktiivisuutta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (UAS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Sairauden vaikeusasteen mittarina käytettiin viikoittaista urtikaria-aktiivisuutta mittaavaa pistemäärää (UAS7, vaihteluväli 0–42), johon kuuluvat viikoittaista kutinan vaikeusastetta mittaava pistemäärä (ISS7, vaihteluväli 0–21) ja viikoittaista nokkosihottumapaukumien määrää mittaava pistemäärä (HSS7, vaihteluväli 0–21).

Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli kutinan vaikeusastetta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (ISS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24. ISS7-pistemäärä (vaihteluväli 0–21) määriteltiin päiväkohtaista kutinan vaikeusastetta mittaavien pistemäärien summaksi 7 päivän ajalta. Päiväkohtainen pistemäärä kirjattiin samaan aikaan joka päivä. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat nokkosihottuman vaikeusastetta 7 päivän ajalta mittaavan pistemäärän (HSS7) muutos lähtötilanteesta viikolla 24 sekä niiden potilaiden osuudet viikolla 24, joilla UAS7 oli ≤ 6 ja joilla UAS7 oli 0.

CUPID-tutkimusten A ja C demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa on esitetty alla olevassa taulukossa 21.

Taulukko 21: Demografiset tiedot ja potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa CUPID-tutkimuksissa A ja C

Muuttuja	CUPID-tutkimus A (N = 138)	CUPID-tutkimus C (N = 151)	Yhdistetyt tulokset (N = 289)
Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% miehiä	34,1	29,8	31,8

Painoindeksi (kg/m ²), keskiarvo (keskihajonta)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Sairauden kesto, keskiarvo (keskihajonta)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
UAS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Vaikeasti aktiivinen krooninen spontaani urtikaria (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
ISS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
HSS7-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
UCT-pistemäärä lähtötilanteessa, keskiarvo (keskihajonta)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kokonais-IgE:n pitoisuus lähtötilanteessa (IU/ml), mediaani	101,0	107,3	103,0

CUPID-tutkimusten A ja C ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset on esitetty taulukossa 22.

Taulukko 22: CUPID-tutkimusten A ja C ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien tulokset

	CUPID-tutkimus A			CUPID-tutkimus C		
	Dupilumabi (N = 70)	Lumelääke (N = 68)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b	Dupilumabi (N = 74)	Lumelääke (N = 77)	Ero (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b
Ensisijainen päätemuuttuja						
UAS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Toissijaiset päätemuuttujat						
ISS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
HSS7-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumabi (N = 70)	Lumelääke (N = 68)	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b	Dupilumabi (N = 74)	Lumelääke (N = 77)	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli), dupilumabi vs. lumelääke ^b
Niiden potilaiden osuus, joilla UAS7-pistemäärä oli ≤ 6 viikon 24 kohdalla ^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)
Niiden potilaiden osuus, joilla UAS7- pistemäärä = 0 viikon 24 kohdalla ^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)

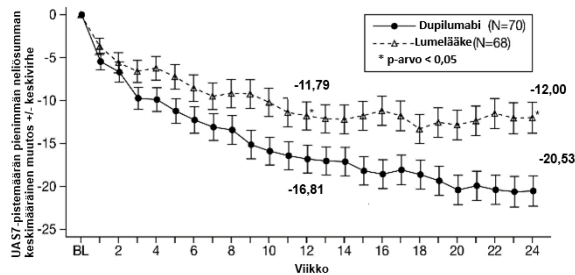
^a Esitetyt arvot ovat pienimmän neliösumman keskimääräisiä muutoksia lähtötilanteesta (keskivirhe) jatkuvien muuttujien osalta ja vastaajien lukumääriä ja prosentiosuuksia binääristen muuttujien osalta.

^b Ero on pienimmän neliösumman keskimääräinen ero jatkuvien muuttujien osalta ja kerroinsuhde binääristen muuttujien osalta.

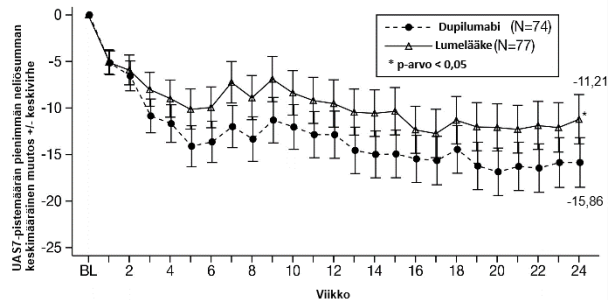
Dupilumabihoito johti UAS7-pistemäärän paranemiseen ajan mittaan 24 viikon hoitojakson aikana (kuva 3).

Kuva 3: UAS7-pistemäärän pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos viikolla 24 CUPID-tutkimusten A ja C lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT-populaatio)

Kuva 3a. Tutkimus A



Kuva 3b. Tutkimus C



HSS7- ja ISS7-pistemäärien havaittiin parantuneen vastaavanlaisesti 24 viikon aikana.

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Dupilumabin teho ja turvallisuus on varmistettu vähintään 6 kuukauden ikäisillä atooppista ihottumaa sairastavilla lapsipotilailla. Dupilumabin käyttöä tässä ikäryhmässä tukevat AD-1526-tutkimus, johon osallistui 251 nuorta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, AD-1652-tutkimus, johon osallistui 367 lapsipotilasta, jotka olivat 6–11-vuotiaita ja joilla oli vaikea atooppinen ihottuma, sekä AD-1539-tutkimus, johon osallistui 162 lasta, jotka olivat 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (heistä 125:llä oli vaikea atooppinen ihottuma). Pitkäaikaiskäyttöä tukee AD-1434-tutkimus, johon osallistui 823 lapsipotilasta, jotka olivat 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisiä. Näistä potilaista 275 oli nuoria, 368 oli 6–11-vuotiaita lapsia ja 180 oli 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisiä lapsia. Turvallisuus ja teho olivat yleisesti yhdenmukaiset atooppista ihottumaa sairastavilla 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä lapsipotilailla, 6–11-vuotiailla lapsipotilailla, nuorilla (12–17-vuotiailla) potilailla ja aikuisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Turvallisuutta ja tehoa atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Astma

QUEST-tutkimukseen osallistui yhteensä 107 keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta, jotka saivat joko 200 mg (N = 21) tai 300 mg (N = 18) dupilumabia (tai vastaavaa lumelääkettä joko 200 mg [N = 34] tai 300 mg [N = 34]) kahden viikon välein. Tehoa tarkasteltiin astman vaikeiden pahenemisvaiheiden ja keuhkofunktion suhteen sekä nuorilla että aikuisilla. Sekä 200 mg:n että 300 mg:n annoksella kahden viikon välein annosteltuna FEV₁-arvon (pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12) havaittiin parantuneen merkittävästi (200 mg:n annoksella 0,36 l ja 300 mg:n annoksella 0,27 l). Annoksella 200 mg joka toinen viikko annosteltuna vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät nuorilla potilailla vastaavasti kuin aikuispotilailla. Turvallisuusprofiili oli nuorilla yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla.

Pitkäkestoiseen avoimeen tutkimukseen (TRAVERSE) otettiin mukaan yhteensä 89 iältään 12–17-vuotiaasta nuorta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma. Tässä tutkimuksessa mitattiin toissijaisena päätemuuttujana tehoa, joka vastasi keskeisten tutkimusten tuloksia ja säilyi jopa 96 viikon ajan.

VOYAGE-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 408 iältään 6–11-vuotiaasta lasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma. Tutkimuksessa arvioitiin kahden viikon välein annettua 100 mg:n

annosta ja kahden viikon välein annettua 200 mg:n annosta. Neljän viikon välein annetun 300 mg:n dupilumabiannoksen teho 6–11-vuotiailla lapsilla on ekstrapoloitu kahden viikon välein annettujen 100 mg:n ja 200 mg:n annosten VOYAGE-tutkimuksessa todetun tehon perusteella, sekä QUEST-tutkimuksessa kahden viikon välein annettujen 200 mg:n ja 300 mg:n annosten aikuisilla ja nuorilla todetun tehon perusteella. Tutkittavilla, jotka olivat mukana VOYAGE-tutkimuksessa hoitojakson loppuun asti, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (EXCURSION). Tässä tutkimuksessa 18 tutkittavaa (vähintään 15 kg mutta alle 30 kg) 365:stä sai 300 mg dupilumabia neljän viikon välein, ja turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin VOYAGE-tutkimuksessa. Turvallisuutta ja tehoa astmaa sairastavien alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Dupilumabin teho ja turvallisuus eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa on varmistettu 1–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Dupilumabin käyttöä tässä potilasryhmässä tukevat riittävät ja hyvin kontrolloidut tutkimukset ja muut farmakokineettiset tiedot. Yhteensä 72 iältään 12–17-vuotiaista pediatriasta potilasta sai 300 mg dupilumabia kerran viikossa tai lumelääkettä 24 viikon ajan (TREET-tutkimuksen osat A ja B). Näistä potilaista 37 sai dupilumabihoitoa osissa A ja B, ja 34 jatkoi 300 mg:n annoksen käyttöä kerran viikossa 28 lisäviikon ajan (TREET-tutkimus, osa C). Yhteensä 71 iältään 1–11-vuotiaista pediatriasta potilasta sai dupilumabia 100 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein tai 300 mg kahden viikon välein tai lumelääkettä 16 viikon ajan (EoE KIDS -tutkimus, osa A). Näistä potilaista 37 sai dupilumabia osassa A, ja heistä kaikki jatkoivat dupilumabihoito-ohjelmaansa 36 lisäviikon ajan (EoE KIDS -tutkimus, osa B). Myös populaatiofarmakokineettinen analyysi tukee dupilumabin käyttöä annostuksella 300 mg kerran viikossa eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla 1–11-vuotiailla potilailla, jotka painavat ≥ 40 kg (ks. kohta 5.1). Dupilumabin turvallisuus ja teho olivat samankaltaiset aikuisilla ja pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8 ja kohta 5.1).

Krooninen spontaani urtikaria

CUPID-tutkimuksiin A, B ja C osallistui yhteensä 12 nuorta, jotka olivat 12–17-vuotiaita ja joilla oli krooninen spontaani urtikaria. He saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein (30 kg – < 60 kg painavat nuoret), 300 mg dupilumabia kahden viikon välein (≥ 60 kg painavat nuoret) tai lumelääkettä. Dupilumabin vaikuttavuus kroonisen spontaanin urtikarian hoidossa nuorilla on ekstrapoloitu tiedoista, jotka koskevat hoidon tehoa tätä sairautta sairastavilla aikuisilla. Nuorille suositeltu annostus perustuu painoon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Dupixent-valmisteen käytöstä astman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Atooppista ihottumaa ja eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta koskeviin pediatriisiin tutkimussuunnitelmiin liittyvät velvoitteet on täytetty.

5.2 Farmakokinetiikka

Dupilumabin farmakokinetiikka on samankaltainen atooppista ihottumaa, astmaa ja eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Aikuisille ihon alle annetun dupilumabin 75–600 mg:n kerta-annoksen jälkeen mediaaniajaj huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa ($t_{\max}$) olivat 3–7 vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä määritetty dupilumabin absoluuttinen hyötyosuus ihon alle antamisen jälkeen on samansuuruinen atooppista ihottumaa, astmaa ja kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla potilailla ja vaihtelee välillä 61–64 %.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 16 mennessä, kun oli annettu 600 mg:n aloitusannos ja 300 mg:n annos kahden viikon välein. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli aikuisilla $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ – $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 300 mg:n annoksella ja $29,2 \pm 18,7$ $\mu\text{g/ml}$ – $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ kahden viikon välein annetulla 200 mg:n annoksella.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu dupilumabin noin 4,6 litran jakautumistilavuus viittaa siihen, että dupilumabi jakautuu pääasiassa verisuonistoon.

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei ole tehty, koska dupilumabi on proteiini. Dupilumabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Dupilumabin eliminaatiota välittävät rinnakkaiset lineaariset ja ei-lineaariset reitit. Suurilla pitoisuuksilla dupilumabi eliminoiduu pääasiassa saturaatioon proteolyttistä reittiä, kun taas pienillä pitoisuuksilla on vallitsevana ei-lineaarinen saturaatio IL-4R α -kohdevälitteinen eliminaatio. Mediaaniaikaa vakaan tilan viimeisen dupilumabiannoksen antamisesta pitoisuuksien pienenemiseen toteamisrajan alapuolelle arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Käytetyt dupilumabiannokset olivat 300 mg kerran viikossa, 300 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein, 300 mg neljän viikon välein tai 200 mg neljän viikon välein. Aikuisilla ja nuorilla mediaaniajat olivat 9–13 viikkoa, 6–11-vuotiailla lapsipotilailla noin 1,5 kertaa pidemmät ja alle 6-vuotiailla lapsipotilailla noin 2,5 kertaa pidemmät.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ei-lineaarisen puhdistuman vuoksi pitoisuus-aikakäyrän alle jäävänä pinta-alana mitattu dupilumabialtistus suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen 75–600 mg:n kerta-annosten ihon alle antamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sukupuolella ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen.

Iäkkäät

Vaiheen 2 annosmääritystutkimuksessa tai vaiheen 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa dupilumabille altistetuista 1 539:sta atooppista ihottumaa sairastavasta potilaasta (myös potilaita, joilla oli käsien ja jalkaterien atooppinen ihottuma) yhteensä 71 oli iältään vähintään 65-vuotiaita. Vaikka valmisteen turvallisuudessa ja tehossa vanhempien ja nuorempien atooppista ihottumaa sairastavien aikuispotilaiden välillä ei havaittu eroja, vähintään 65-vuotiaiden potilaiden määrä ei ollut riittävä, jotta olisi voitu määrittää, eroaako iäkkäiden hoitovaste nuorempien potilaiden hoitovasteesta.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iällä ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen. Tässä analyysissä oli kuitenkin mukana vain 61 yli 65-vuotiaasta potilasta.

Dupilumabille altistetuista 1 977 astmapotilaasta yhteensä 240 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 39 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Dupilumabille altistetuista 198:stä kroonista spontaania urtikariaa sairastavasta potilaasta yhteensä 30 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja näistä 7 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Teho ja turvallisuus olivat tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä rodulla ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia systeemiseen dupilumabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Koska dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, sen ei odoteta merkittävästi eliminoituvan maksan kautta. Kliinisiä tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi dupilumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine, sen ei odoteta merkittävästi eliminoituvan munuaisten kautta. Kliinisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi dupilumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen dupilumabialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoa.

Paino

Dupilumabin minimipitoisuudet olivat pienempiä painavammilla tutkittavilla, mutta tällä ei ollut merkittävää vaikutusta tehoon.

Pediatriset potilaat

Atooppinen ihottuma

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä ei vaikuttanut dupilumabin puhdistumaan aikuisilla eikä 6–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla. 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla puhdistuma suureni iän myötä, mutta tämä on otettu huomioon suositellussa annostusohjelmassa.

Dupilumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atooppista ihottumaa sairastavilla (alle 6 kuukauden ikäisillä tai alle 5 kg painavilla) pediatrisilla potilailla.

Atooppista ihottumaa sairastavilla 12–17-vuotiailla nuorilla, jotka saivat joko 200 mg:n (< 60 kg) tai 300 mg:n (≥ 60 kg) annoksen kahden viikon välein, dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli 54,5 ± 27,0 µg/ml.

AD-1652-tutkimuksessa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli 76,3 ± 37,2 µg/ml 6–11-vuotiailla atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla, jotka saivat 300 mg:n annoksen neljän viikon välein (≥ 15 kg). AD-1434-tutkimuksessa vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli viikon 16 kohdalla 108 ± 53,8 µg/ml 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka saivat aluksi 300 mg neljän viikon välein (≥ 15 kg) ja joiden annosta suurennettiin niin, että tutkittavat saivat kahden viikon välein joko 200 mg (vähintään 15 kg ja alle 60 kg) tai 300 mg (≥ 60 kg). Farmakokineettisten simulaatioiden perusteella 6–11-vuotiailla lapsilla, jotka saavat 300 mg neljän viikon välein, 300 mg:n aloitusannokset päivinä 1 ja 15 saavat aikaan vastaavan vakaan tilan altistuksen kuin 600 mg:n aloitusannos päivänä 1.

6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli 110 ± 42,8 µg/ml, kun annostus oli 300 mg neljän viikon välein (≥ 15 – < 30 kg), ja 109 ± 50,8 µg/ml, kun annostus oli 200 mg neljän viikon välein (≥ 5 – < 15 kg).

Astma

Dupilumabin farmakokinetiikkaa astmaa sairastavien pediatristen potilaiden (alle 6-vuotiaiden) hoidossa ei ole tutkittu.

QUEST-tutkimukseen osallistui yhteensä 107 astmaa sairastavaa 12–17-vuotiaasta nuorta. Dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo ± keskihajonta oli 107 ± 51,6 µg/ml kahden viikon välein

annetulla 300 mg:n annoksella ja $46,7 \pm 26,9$ µg/ml kahden viikon välein annetulla 200 mg:n annoksella. Painon suhteen korjatuissa tuloksissa nuorilla potilailla ei havaittu iästä riippuvaisia farmakokineettisiä eroja.

VOYAGE-tutkimuksessa dupilumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 270 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma. Tutkittavat saivat ihon alle dupilumabia joko 100 mg kahden viikon välein (91 alle 30 kg painavaa lasta) tai 200 mg kahden viikon välein (179 vähintään 30 kg painavaa lasta). Dupilumabin noin 3,7 litran jakautumistilavuus arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 12 mennessä. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $58,4 \pm 28,0$ µg/ml tutkittavilla, jotka saivat 100 mg dupilumabia, ja $85,1 \pm 44,9$ µg/ml tutkittavilla, jotka saivat 200 mg dupilumabia. Simulaatiossa, jossa mallinnettiin 300 mg:n annoksen antamista ihon alle neljän viikon välein vähintään 15 kg mutta alle 30 kg ja vähintään 30 kg mutta alle 60 kg painaville 6–11-vuotiaille lapsille, ennustetut vakaan tilan minimipitoisuudet olivat vähintään 30 kg painavilla lapsilla vastaavia kuin kahden viikon välein annettujen 200 mg:n annosten saamisen jälkeen ja alle 30 kg painavilla lapsilla vastaavia kuin kahden viikon välein annettujen 100 mg:n annosten saamisen jälkeen. Lisäksi simulaatiossa, jossa mallinnettiin 300 mg:n annoksen antamista ihon alle neljän viikon välein vähintään 15 kg mutta alle 60 kg painaville 6–11-vuotiaille lapsille, ennustetut vakaan tilan minimipitoisuudet vastasivat aikuisilla ja nuorilla tehokkaiksi osoitettuja pitoisuuksia. Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioitu vakaan tilan viimeisen annoksen antamisesta kulunut mediaaniaika dupilumabipitoisuuksien pienenemiseen toteamisrajan alapuolelle oli 14–18 viikkoa annostusohjelmalla 100 mg kahden viikon välein, 200 mg kahden viikon välein tai 300 mg neljän viikon välein.

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus

Kliinisessä tutkimuksessa (EoE KIDS, osa A) dupilumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 36:lla eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavalla 1–11-vuotiaalla lapsella, jotka saivat dupilumabia ($\geq 5 - < 15$ kg [100 mg kahden viikon välein], $\geq 15 - < 30$ kg [200 mg kahden viikon välein] ja $\geq 30 - < 60$ kg [300 mg kahden viikon välein]). Dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $163 \pm 60,8$ µg/ml.

1–11-vuotiaita pediatriasia potilaita koskevissa simuloinneissa käytettiin populaatiofarmakokineettistä mallia, jolla ennustettiin dupilumabin vakaan tilan minimipitoisuudet seuraavasti: 170 ± 78 µg/ml $\geq 15 - < 30$ kg painavilla potilailla, jotka saivat 200 mg dupilumabia kahden viikon välein, 158 ± 63 µg/ml $\geq 30 - < 40$ kg painavilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kahden viikon välein, tai 276 ± 99 µg/ml ≥ 40 kg painavilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kerran viikossa. Vakaan tilan minimipitoisuudet simuloitiin myös aikuisille ja 12–17-vuotiaille pediatriasille potilaille ja potilaille, jotka painoivat ≥ 30 kg – < 40 kg ja jotka saivat 300 mg kahden viikon välein (159 ± 61 µg/ml).

Krooninen spontaani urtikaria

Farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty kroonista spontaania urtikariaa sairastavien pediatristen (< 12 -vuotiaiden) potilaiden kohdalla.

CUPID-tutkimuksiin A, B ja C osallistui yhteensä kaksitoista 12–17-vuotiaasta nuorta, jotka sairastivat kroonista spontaania urtikariaa. Havaittu vakaan tilan minimipitoisuus niillä 5 nuorella kroonista spontaania urtikariaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat dupilumabia joko 300 mg kahden viikon välein tai 200 mg kahden viikon välein 24 viikon ajan, oli samalla alueella kuin potilaskohtaiset vakaan tilan minimipitoisuudet kroonista spontaania urtikariaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka saivat 300 mg dupilumabia kahden viikon välein 24 viikon ajan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta (turvallisuutta koskevat farmakologiset päätemuuttujat mukaan lukien) ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Dupilumabin mahdollista mutageenisuutta ei ole arvioitu, mutta monoklonaalisten vasta-aineiden ei odoteta muuttavan DNA:ta tai kromosomeja.

Dupilumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. IL-4R α :n inhibitiota koskevan saatavilla olevan näytön ja surrogaattivasta-aineilla tehdyistä eläinkokeista saatujen toksikologisten tietojen arvioinnissa ei ole todettu viitteitä dupilumabin mahdollisesti lisääntyneestä karsinogeenisuudesta.

Apinoilla tehdyssä lisääntymistoksisuutta arvioineessa tutkimuksessa, jossa käytettiin apinan IL-4R α :lle spesifistä surrogaattivasta-ainetta, ei havaittu sikiön poikkeavuuksia IL-4R α :n saturoivilla annoksilla.

Tehostetussa pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa ei todettu haittavaikutuksia emoilla tai niiden jälkeläisillä 6 kuukauden kuluessa synnytyksen/syntymän jälkeen.

Uros- ja naarashiirillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa käytettiin surrogaattivasta-ainetta IL-4R α :aa vastaan, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiinimonohydrokloridi
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo (E260)
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkauksessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1,14 ml liuosta silikonoidussa, tyyppin 1 kirkkaasta lasista valmistetussa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulan suojaimekanismi ja 27 G:n, 12,7 mm:n (½ tuuman) ohutseinäinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu kiinteä neula, jossa viistetty kärki.

Pakkauskoko:

- 1 esitäytetty ruisku
- 2 esitäytettyä ruiskua
- Monipakkaus, joka sisältää 6 (3 kpl 2 ruiskun pakkauksia) esitäytettyä ruiskua.

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1,14 ml liuosta silikonoidussa, tyyppin 1 kirkkaasta lasista valmistetussa ruiskussa, joka on esitäytetyssä kynässä ja jossa on 27 G:n, 12,7 mm:n (½ tuuman) ohutseinäinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu kiinteä neula, jossa viistetty kärki.

Esitäytetyssä kynässä on joko pyöreä korkki ja soikea tarkistusikkuna, jonka ympärillä on nuoli, tai nelikulmainen korkki, jossa on uurteita ja soikea tarkistusikkuna ilman nuolta.

Pakkauskoko:

- 1 esitäytetty kynä
- 2 esitäytettyä kynää
- 6 esitäytettyä kynää
- Monipakkaus, joka sisältää 6 (2 kpl 3 kynän pakkauksia) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteen lopussa on tarkat ohjeet Dupixent-valmisteen antamisesta esitäytetyllä ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä.

Liuoksen on oltava kirkasta tai läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukasmaista ainetta, liuosta ei pidä käyttää.

Kun 200 mg:n esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, sen on annettava lämmetä 30 minuuttia huoneenlämmössä, korkeintaan 25 °C:iseksi, ennen Dupixent-injektion antamista.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää ei saa altistaa kuumuudelle tai suoralle auringonvalolle eikä sitä saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Laita esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä käytön jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja hävitä paikallisten määräysten mukaisesti. Älä toimita astiaa kierrätykseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN
VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
YHDYSVALLAT

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irlanti

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
RANSKA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
SAKSA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset

sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS
300 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi
2 esitötettyä ruiskua, joissa neulan suoamekanismi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/005 1 esitetyt ruisku, jossa neulan suojausmekanismi
EU/1/17/1229/006 2 esitetyt ruiskua, joissa neulan suojausmekanismi

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dupixent 300 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS MONIPAKKAUKSELLE (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)
300 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suojamekanismi**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (3 x 2) esitötettyä ruiskua, joissa neulan suojamekanismi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ___/___/___

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/008 6 esitetyä ruiskua, joissa neulan suojausmekanismi (3 x 2)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 300 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TIETOJA)
300 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi

2 esitötettyä ruiskua, joissa neulan suoamekanismi

Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Ei saa ravistaa

Avataan tästä

[QR-koodin paikka]

dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/008 6 esitäytettyä ruiskua, joissa neulan suojamekanismi (3 x 2)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 300 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

300 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suojausmekanismi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Dupixent 300 mg injektio
dupilumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

300 mg esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty kynä sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty kynä

2 esitötettyä kynää

6 esitötettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Ei saa ravistaa

Avataan tästä

[QR-koodin paikka]

dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään

14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/017 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1229/018 2 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1229/020 6 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1229/026 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1229/027 2 esitäytettyä kynä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 300 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS
300 mg esitötetty kynä – monipakkaus (sisältää Blue Box -tiedot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty kynä sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (2 x 3) esitötettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/028 6 esitetyä kynää (2 x 3)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 300 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
SISÄPAKKAUS**
Esitäytetty kynä 300 mg – monipakkaus (ei sisällä Blue Box -tietoja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

3 esitäytettyä kynää
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/028 6 esitäytettyä kynää (2 x 3)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 300 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI

300 mg esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Dupixent 300 mg injektio
dupilumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

200 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi

2 esitötettyä ruiskua, joissa neulan suoamekanismi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Ei saa ravistaa

Avataan tästä

[QR-koodin paikka]

dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/009 1 esitäytetty ruisku, jossa neulan suoja mekanismi
EU/1/17/1229/010 2 esitäytettyä ruiskua, joissa neulan suoja mekanismi

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dupixent 200 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS MONIPAKKAUKSELLE (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)
200 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (3 x 2) esitötettyä ruiskua, joissa neulan suoamekanismi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: _/_/_

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/012 6 esitetyä ruiskua, joissa neulan suojausmekanismi (3 x 2)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 200 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TIETOJA)
200 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku, jossa neulan suoamekanismi
2 esitötettyä ruiskua, joissa neulan suoamekanismi
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään

14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/012 6 esitetyä ruiskua, joissa neulan suojausmekanismi (3 x 2)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 200 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI

200 mg esitötetty ruisku, jossa neulan suojausmekanismi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Dupixent 200 mg injektio
dupilumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/1,14 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

200 mg esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty kynä sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty kynä

2 esitötettyä kynää

6 esitötettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Ei saa ravistaa

Avataan tästä

[QR-koodin paikka]

dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään

14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/013 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1229/014 2 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1229/016 6 esitäytettyä kynää

EU/1/17/1229/023 1 esitäytetty kynä

EU/1/17/1229/024 2 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 200 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS
200 mg esitäytetty kynä – monipakkaus (sisältää Blue Box -tiedot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (2 x 3) esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: / /

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/025 6 esitetyä kynää (2 x 3)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 200 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
SISÄPAKKAUS
Esitäytetty kynä 200 mg – monipakkaus (ei sisällä Blue Box -tietoja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
dupilumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa liuosta (175 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

3 esitäytettyä kynää
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kerta-antoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Ei saa ravistaa
Avataan tästä
[QR-koodin paikka]
dupixent.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Dupixent-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna.

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

Jääkaapista ottamisen päivämäärä: ///

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1229/025 6 esitetyä kynää (2 x 3)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dupixent 200 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI

200 mg esitötetty kynä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Dupixent 200 mg injektio
dupilumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

[QR-koodin paikka]

dupixent.eu

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/1,14 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku dupilumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta
3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Dupixent on

Dupixent-valmisteen vaikuttava aine on dupilumabi.

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen erikoistunut proteiini), joka estää interleukiineiksi (IL-4- ja IL-13) kutsuttujen proteiinien toimintaa. Näillä molemmilla on suuri merkitys atooppisen ihottuman, astman, kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen, kyhmykutinan (prurigo nodularis), eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen, keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian oireiden kehittämisessä.

Mihin Dupixent-valmistetta käytetään

Dupixent-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman eli atooppisen ekseeman hoitoon. Dupixent-valmistetta käytetään myös 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille vaikean atooppisen ihottuman hoitoon. Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden astmalääkkeiden kanssa aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille vaikean astman ylläpitohoidossa, jos astmaa ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla astmalääkkeillä (kuten kortikosteroideilla).

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden lääkkeiden kanssa aikuisille kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen ylläpitohoidossa, jos tautia ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään leikkaushoidon ja suun kautta annettavien systeemisten kortikosteroidien tarvetta.

Dupixent-valmistetta käytetään myös keskivaikean tai vaikean kyhmykutinan (prurigo nodularis) hoitoon aikuisille. Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien kyhmykutinalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille, vähintään 15 kg painaville lapsille eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden lääkkeiden kanssa keuhkoastmataudin ylläpitohoitoon aikuisille, joiden keuhkoastmaauti ei ole hoitotasapainossa.

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on keskivaikea tai vaikea krooninen spontaani urtikaria, jota ei ole saatu hallintaan antihistamiinilääkityksellä ja jota ei ole hoidettu immunoglobuliini E:tä salpaavilla lääkkeillä.

Miten Dupixent toimii

Dupixent-valmisteen käyttö atooppisen ihottuman (atooppisen ekseeman) hoitoon voi parantaa ihon tilaa ja vähentää kutinaa. Dupixent-valmisteen on myös osoitettu parantavan atooppiseen ihottumaan liittyviä kipua, ahdistus- ja masennusoireita. Lisäksi Dupixent auttaa parantamaan unihäiriöitä ja yleistä elämänlaatua.

Dupixent auttaa ehkäisemään vaikeita astma-kohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään astman hoitotasapainon ylläpitoon tarvitsemiesi muihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden eli suun kautta annettavien kortikosteroidien määrää niin, että vaikeita astma-kohtauksia ennaltaehkäisevä ja hengittämistä helpottava vaikutus edelleen säilyy.

Dupixent auttaa ehkäisemään keskivaikeita ja vaikeita keuhkoastmaautikohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös lievittää keuhkoastmataudin muita oireita.

Dupixent-valmisteen käyttö kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon voi parantaa ihon tilaa vähentämällä kutinaa ja nokkosihottumaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta

Älä käytä Dupixent-valmistetta

- jos olet allerginen dupilumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen tai et ole varma, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen Dupixent-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Dupixent **ei ole avaava lääke** eikä sitä pidä käyttää äkillisen astma- tai keuhkoastmaautikohtauksen hoitoon.

Aina kun otat uuden Dupixent-pakkauksen, on tärkeää, että kirjoitat muistiin lääkkeen nimen, lääkkeenottopäivän ja eränumeron (joka on pakkauksessa ”Lot”-sanin jälkeen) ja säilytät nämä tiedot turvallisessa paikassa.

Allergiset reaktiot

- Dupixent voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), anafylaktisen reaktion tai angioedeeman. Näiden reaktioiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa muutamasta minuutista seitsemään päivään Dupixent-annostelun jälkeen. Sinun täytyy kiinnittää huomiota tällaisten reaktioiden oireisiin (joita ovat hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen, pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine), kuume, yleinen huonovointisuus, turvonneet imusolmukkeet, nokkosihottuma, kutina, nivelkipu ja ihottuma) Dupixent-hoidon aikana. Tällaiset oireet on lueteltu kohdassa 4 ”vakavat haittavaikutukset”.

- Lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja käänny lääkärin puoleen tai hakeudu hoitoon välittömästi, jos huomaat oireita, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Eosinofiiliset sairaudet

- Astmalääkkeitä käyttäville potilaille saattaa harvoin kehittyä verisuonten tai keuhkojen tulehdus, joka johtuu tiettyjen valkosolujen lisääntymisestä (eosinofiliasta).
- Ei tiedetä, aiheutuuko tämä Dupixent-valmisteesta. Yleensä, mutta ei aina, tällaista ilmenee ihmisillä, jotka käyttävät myös steroidilääkettä, jonka käyttöä ollaan lopettamassa tai jonka annosta pienennetään.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu samanaikaisesti useita oireita, joita voivat olla flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma.

Loisinfektiot (suolistoloisten aiheuttamat infektiot)

- Dupixent saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisten aiheuttamia infektioita kohtaan. Jos sinulla on jo ennestään loistartunta, se on hoidettava ennen Dupixent-hoidon aloittamista.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on ripulia, ilmavaivoja, vatsavaivoja, rasvaisia ulosteita tai nestevajetta. Nämä voivat olla merkkejä loistartunnasta.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos asut alueella, jossa tällaiset infektiot ovat yleisiä, tai jos aiot matkustaa tällaiselle alueelle.

Astma

Jos sinulla on astma ja käytät astmalääkkeitä, älä muuta niiden annostusta tai lopeta niiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Dupixent-valmisteen käytön tai jos astmasi ei ole hoitotasapainossa tai pahenee tämän lääkehoidon aikana.

Silmävaivat

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia tai pahenevia silmävaivoja, kuten silmä särkyä tai näkömuutoksia.

Lapset ja nuoret

- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden kroonista polypoottista nenä- ja sivuontelotulehdistusta sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden kyhmykutinaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 1-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien eosinofiilistä ruokatorvitulehdistusta sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden keuhkohtaumatautia sairastavien lasten hoidossa ei tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Dupixent

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus.

Muut astmalääkkeet

Älä lopeta tai vähennä astmalääkkeiden käyttöä, ellei lääkäri ole neuvonut sinua tekemään niin.

- Näiden lääkkeiden (erityisesti kortikosteroideiksi kutsuttujen valmisteiden) käyttö täytyy lopettaa asteittain.

- Tämä on tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa ja sen perusteella, miten elimistösi on reagoanut Dupixent-hoitoon.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvua ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämän lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa välttää Dupixent-valmisteen käyttöä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.
- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Dupixent-valmistetta. Et voi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dupixent ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Dupixent sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 300 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dupixent sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg:n (2 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Dupixent-valmistetta sinulle annetaan

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos sinulle.

Atooppista ihottumaa sairastaville aikuisille suositeltu annos

Potilaille, joilla on atooppinen ihottuma, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg

Atooppista ihottumaa sairastaville 6–11-vuotiaille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos) päivänä 1 ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta annoksesta
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

* Annos voidaan lääkärin arvion perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu annos
Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n pistos)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos)	300 mg neljän viikon välein

Suosittu annos astmaa sairastaville aikuisille ja nuorille potilaille (vähintään 12-vuotiaat)
Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan suun kautta annettavilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen nenä- ja sivuontelotulehdus, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 300 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Kaikille muille potilaille, joilla on vaikea astma, suositeltu Dupixent-annos on

- aloitusannos 400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 200 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Astmaa sairastaville lapsille suositeltu annos

Astmaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg 4 viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg 2 viikon välein tai 300 mg 4 viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg 2 viikon välein

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos 6–11-vuotiaille lapsille, joilla on astma ja samanaikainen vaikea atooppinen ihottuma.

Suosittu annos kyhmykutinaa sairastaville aikuisille

Suosittu Dupixent-annos kyhmykutinaa sairastaville potilaille on

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Suosittu annos kroonista polypoottista nenä- ja sivuontelotulehdusta sairastaville aikuisille

Kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen hoidossa suositeltu ensimmäinen Dupixent-annos on 300 mg, minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein pistoksena ihon alle.

Suosittelut annos eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaville aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 1-vuotiaille)

Paino	Annos
≥ 15 – < 30 kg	200 mg kahden viikon välein
≥ 30 – < 40 kg	300 mg kahden viikon välein
≥ 40 kg	300 mg kerran viikossa

Suosittelut annos keuhkohtaumatautia sairastaville aikuisille

Keuhkohtaumataudin hoidossa suositeltu Dupixent-annos on 300 mg kahden viikon välein pistoksena ihon alle.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille

Suosittelut Dupixent-annos aikuisille potilaille on 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta) aluksi, minkä jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille

Kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

Dupixent-valmisteen pistäminen

Dupixent annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisesti). Päätät yhdessä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, voitko pistää Dupixent-pistokset itse.

Ennen kuin voit pistää Dupixent-pistoksia itse, lääkärin tai hoitajan on neuvottava sinua. Huoltaja voi myös antaa sinulle Dupixent-pistoksen sen jälkeen, kun lääkäri tai hoitaja on neuvonut hänelle oikean pistämistavan.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää yhden annoksen Dupixent-valmistetta (300 mg). Älä ravista esitäytettyä ruiskua.

Lue huolellisesti esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet, jotka löytyvät pakkausselosteen lopusta, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi tai annos on annettu sinulle liian aikaisin, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat käyttää Dupixent-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Dupixent-pistoksen, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Lisäksi

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **kerran viikossa** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos mahdollisimman pian ja aloita uusi viikoittainen annosaikataulu siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka toinen viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, pistä Dupixent-pistos vasta, kun on alkuperäisen aikataulun mukaan aika pistää seuraava annos.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka neljäs viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, aloitetaan uusi annosaikataulu neljän viikon välein siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

Jos lopetat Dupixent-valmisteen käytön

Älä lopeta Dupixent-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Dupixent voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten harvinaisia allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), joita voivat olla anafylaktinen reaktio, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio. Näiden oireita voivat olla

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine)
- kuume
- yleinen huonovointisuus
- turvonnut imusolmukkeet
- nokkosihottuma
- kutina
- nivelkipu
- ihottuma.

Jos sinulle kehittyy allerginen reaktio, lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- pistoskohdan reaktiot (esim. paikallinen punoitus, turvotus, kutina, kipu, mustelma)
- silmien punoitus ja kutina
- silmätulehdus
- yskänrokko (huulessa tai iholla)
- tiettyjen valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- silmäluomien kutina, punoitus ja turvotus
- silmän pinnan tulehdus, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä (sarveiskalvotulehdus)
- kasvoihottuma tai kasvojen punoitus
- silmien kuivuminen

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (yliherkkyysoireita)

- silmän kirkkaan ulkokerroksen haavaumat, joiden yhteydessä saattaa ilmetä näön hämärtymistä (haavainen sarveiskalvotulehdus)

Muut haittavaikutukset 6–11-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla

Yleiset: kihomadot (kihomatotauti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Esitäytettyä ruiskua voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkauksessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dupixent sisältää

- Vaikuttava aine on dupilumabi.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa injektioneestettä, liuos (injektioneeste).
- Muut aineet ovat L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dupixent on kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulan suojamekanismi.

Dupixent-valmistetta on saatavilla 1 tai 2 esitäytetyn 300 mg:n ruiskun pakkauksissa tai pakkauksissa, joissa on 3 (3 kpl 1 ruiskun pakkauksia) tai 6 (3 kpl 2 ruiskun pakkauksia) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
RANSKA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

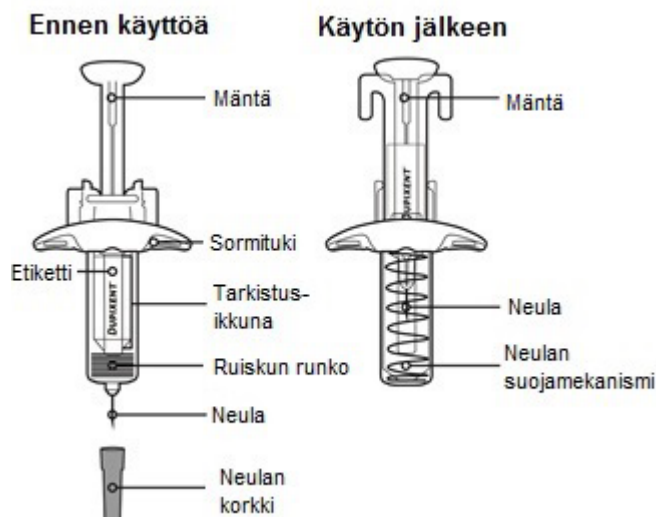
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku, jossa neulan suojamekanismi dupilumabi

Käyttöohjeet

Esitäytetyn, neulan suojamekanismin sisältävän Dupixent-ruiskun osat on esitetty tässä kuvassa.



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty ruisku. Se sisältää 300 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. Huoltajan on annettava Dupixent alle 12-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen ruiskun käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pyydä terveydenhuollon ammattilaista näyttämään ennen ensimmäisen pistoksen antamista, miten ruiskua käytetään oikein.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle tai vahingoittunut.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neulassa ei ole korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** koske mäntään ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** yritä poistaa ruiskussa mahdollisesti näkyviä ilmakuplia.
- Neulanpistovahinkojen estämiseksi esitäytetyssä ruiskussa on neulan suojamekanismi, joka aktivoituu automaattisesti ja peittää neulan sen jälkeen, kun pistos on annettu.
- **Älä koskaan** vedä mäntää taaksepäin.
- **Älä** käytä ruiskua uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä ruisku(t) poissa lasten ulottuvilta.
- Säilytä käyttämättömät ruiskut alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.

- **Älä** säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista ruiskua.
- **Älä** lämmitä ruiskua.
- **Älä** anna ruiskun jäätyä.
- **Älä** anna ruiskun olla suorassa auringonvalossa.

Vaihe 1: Ota

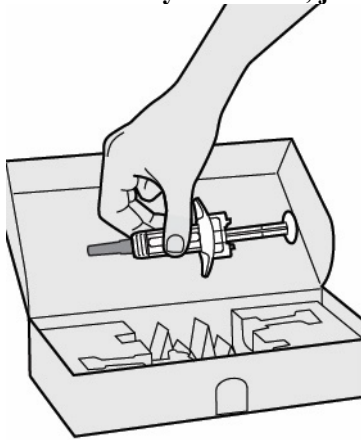
Ota ruisku pakkauksesta pitämällä kiinni ruiskun rungon keskeltä.



Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.



Älä käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle tai vahingoittunut.



Vaihe 2: Valmistaudu

Varmista, että sinulla on:

- esitäytetty Dupixent-ruisku
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe 12).

**Ei toimiteta pakkauksen mukana*

Katso etikettiä:

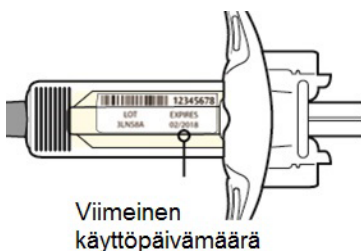
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.



Älä käytä ruiskua viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



Vaihe 3: Tarkista

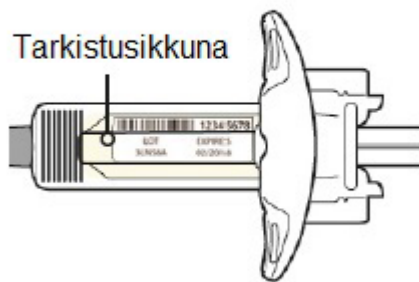
Katso lääkettä ruiskussa olevasta tarkistusikkunasta:

Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.



Älä käytä ruiskua, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.



Vaihe 4: Odota 45 minuuttia

Aseta ruisku tasaiselle pinnalle vähintään 45 minuutiksi ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.



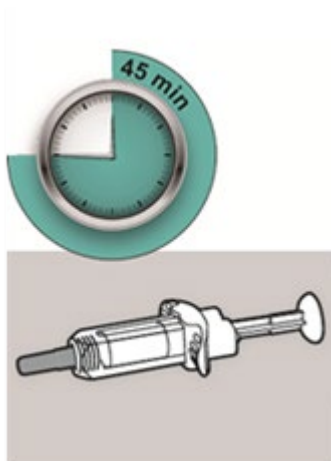
Älä lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.



Älä anna ruiskun olla suorassa auringonvalossa.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



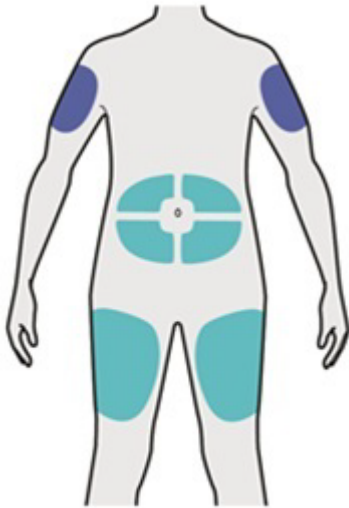
Vaihe 5: Valitse

Valitse pistoskohta.

- Voit pistää pistoksen reiteen tai vatsaan, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta.
- Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarteen.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.



Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



-  - Potilas itse tai toinen henkilö voi pistää
-  - Vain toinen henkilö voi pistää

Vaihe 6: Puhdista

Pese kädet.

Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.

Anna ihon kuivua ennen kuin annat pistoksen.



Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



Vaihe 7: Vedä

Tartu ruiskuun sen rungon keskeltä siten, että neula osoittaa sinusta poispäin, ja poista neulan korkki.

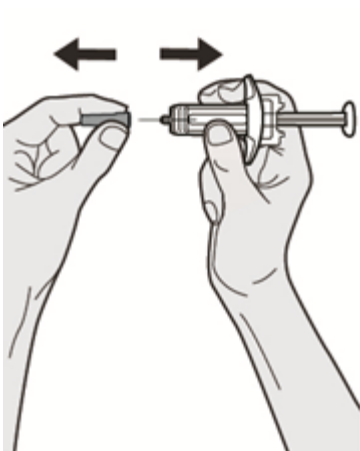


Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.



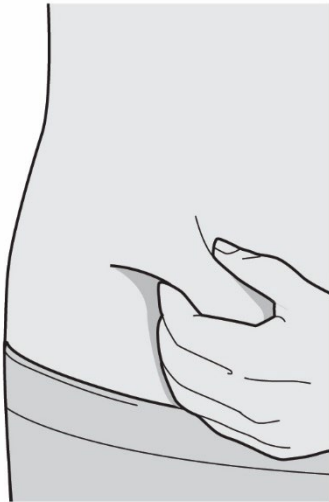
Älä koske neulaan.

Pistä pistos välittömästi poistettuasi neulan korkin.



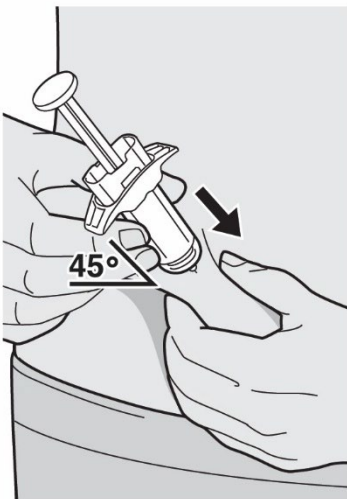
Vaihe 8: Purista

Purista pistoskohtaan ihopoimu kuvassa esitetyllä tavalla.



Vaihe 9: Pistä

Työnnä neula kokonaan ihopoimun sisään noin 45 asteen kulmassa.



Vaihe 10: Anna lääke

Hellitä hieman otetta ihopoimusta.

Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti alas niin pitkälle kuin se menee, kunnes ruisku on tyhjentynyt.

Huom.: Tunnet hieman vastusta. Tämä on normaalia.



Vaihe 11: Vapauta ja poista

Nosta peukalo ylös, jolloin mäntä vapautuu ja neulan suojausmekanismi peittää neulan. Poista ruisku pistoskohdasta.

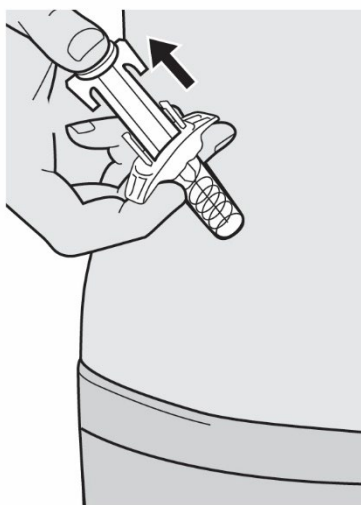
Jos näet verta, paina pistoskohtaa kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.



Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.



Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.



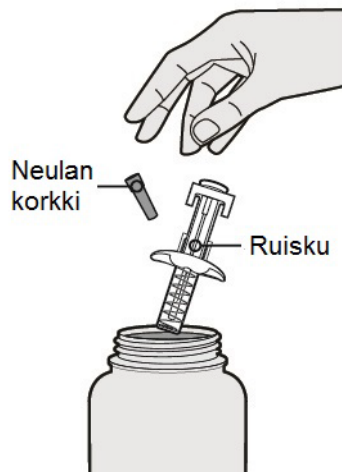
Vaihe 12: Hävitä

Hävitä ruisku ja neulan korkki terävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa.



Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.

Pidä astia aina poissa lasten ulottuvilta.



Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta
3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Dupixent on

Dupixent-valmisteen vaikuttava aine on dupilumabi.

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen erikoistunut proteiini), joka estää interleukiineiksi (IL-4- ja IL-13) kutsuttujen proteiinien toimintaa. Näillä molemmilla on suuri merkitys atooppisen ihottuman, astman, kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen, kyhmykutinan (prurigo nodularis), eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen, keuhkohtaumataudin ja kroonisen spontaanin urtikarian oireiden kehittämisessä.

Mihin Dupixent-valmistetta käytetään

Dupixent-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman eli atooppisen ekseeman hoitoon. Dupixent-valmistetta käytetään myös 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille vaikean atooppisen ihottuman hoitoon (ks. kohta Lapset ja nuoret). Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden astmalääkkeiden kanssa aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaat) vaikean astman ylläpitohoidossa, jos astmaa ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla astmalääkkeillä (kuten kortikosteroideilla).

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden lääkkeiden kanssa aikuisille kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen ylläpitohoidossa, jos tautia ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään leikkaushoidon ja suun kautta annettavien systeemisten kortikosteroidien tarvetta.

Dupixent-valmistetta käytetään myös keskivaikean tai vaikean kyhmykutinan (prurigo nodularis) hoitoon aikuisille. Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien kyhmykutinalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille, vähintään 15 kg painaville lapsille eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden lääkkeiden kanssa keuhkoastumataudin ylläpitohoitoon aikuisille, joiden keuhkoastumatauti ei ole hoitotasapainossa.

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on keskivaikea tai vaikea krooninen spontaani urtikaria, jota ei ole saatu hallintaan antihistamiinilääkityksellä ja jota ei ole hoidettu immunoglobuliini E:tä salpaavilla lääkkeillä.

Miten Dupixent toimii

Dupixent-valmisteen käyttö atooppisen ihottuman (atooppisen ekseeman) hoitoon voi parantaa ihon tilaa ja vähentää kutinaa. Dupixent-valmisteen on myös osoitettu parantavan atooppiseen ihottumaan liittyviä kipu-, ahdistus- ja masennusoireita. Lisäksi Dupixent auttaa parantamaan unihäiriöitä ja yleistä elämänlaatua.

Dupixent auttaa ehkäisemään vaikeita astmakohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään astman hoitotasapainon ylläpitoon tarvitsemiesi muihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden eli suun kautta annettavien kortikosteroidien määrää niin, että vaikeita astmakohtauksia ennaltaehkäisevä ja hengittämistä helpottava vaikutus edelleen säilyy.

Dupixent auttaa ehkäisemään keskivaikeita ja vaikeita keuhkoastumatautikohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös lievittää keuhkoastumataudin muita oireita.

Dupixent-valmisteen käyttö kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon voi parantaa ihon tilaa vähentämällä kutinaa ja nokkosihottumaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta

Älä käytä Dupixent-valmistetta

- jos olet allerginen dupilumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen tai et ole varma, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen Dupixent-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Dupixent **ei ole avaava lääke** eikä sitä pidä käyttää äkillisen astma- tai keuhkoastumatautikohtauksen hoitoon.

Aina kun otat uuden Dupixent-pakkauksen, on tärkeää, että kirjoitat muistiin lääkkeen nimen, lääkkeenottopäivän ja eränumeron (joka on pakkauksessa ”Lot”-sanon jälkeen) ja säilytät nämä tiedot turallisessa paikassa.

Allergiset reaktiot

- Dupixent voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita (yliherkkyyssreaktioita), anafylaktisen reaktion tai angioedeeman. Näiden reaktioiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa muutamasta minuutista seitsemään päivään Dupixent-annostelun jälkeen. Sinun täytyy kiinnittää huomiota tällaisten reaktioiden oireisiin (joita ovat hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen, pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine), kuume, yleinen huonovointisuus, turvonneet imusolmukkeet, nokkosihottuma, kutina, nivelkipu ja ihottuma) Dupixent-hoidon aikana. Tällaiset oireet on lueteltu kohdassa 4 ”vakavat haittavaikutukset”.
- Lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja käänny lääkärin puoleen tai hakeudu hoitoon välittömästi, jos huomaat oireita, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Eosinofiiliset sairaudet

- Astmalääkkeitä käyttäville potilaille saattaa harvoin kehittyä verisuonten tai keuhkojen tulehdus, joka johtuu tiettyjen valkosolujen lisääntymisestä (eosinofiiliasta).
- Ei tiedetä, aiheutuuko tämä Dupixent-valmisteesta. Yleensä, mutta ei aina, tällaista ilmenee ihmisillä, jotka käyttävät myös steroidilääkettä, jonka käyttöä ollaan lopettamassa tai jonka annosta pienennetään.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu samanaikaisesti useita oireita, joita voivat olla flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma.

Loisinfektiot (suolistoloisten aiheuttamat infektiot)

- Dupixent saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisten aiheuttamia infektiota kohtaan. Jos sinulla on jo ennestään loistartunta, se on hoidettava ennen Dupixent-hoidon aloittamista.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on ripulia, ilmavaivoja, vatsavaivoja, rasvaisia ulosteita tai nestevajetta. Nämä voivat olla merkkejä loistartunnasta.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos asut alueella, jossa tällaiset infektiot ovat yleisiä, tai jos aiot matkustaa tällaiselle alueelle.

Astma

Jos sinulla on astma ja käytät astmalääkkeitä, älä muuta niiden annostusta tai lopeta niiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Dupixent-valmisteen käytön tai jos astmasi ei ole hoitotasapainossa tai pahenee tämän lääkehoidon aikana.

Silmävaivat

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia tai pahenevia silmävaivoja, kuten silmä särkyä tai näkömuutoksia.

Lapset ja nuoret

- Esitetyttyä Dupixent-kynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi **alle 2-vuotiaille lapsille**.
- Jos kyseessä on 6 kuukauden iän saavuttanut, mutta vielä alle 2-vuotias lapsi, ota yhteys lääkäriin, joka voi määrätä soveltuvan esitetytyn Dupixent-ruiskun.
- 6 kuukauden iästä alkaen alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava dupilumabipistos.
- Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että dupilumabipistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden kroonista polypoottista nenä- ja sivuontelotulehdistusta sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden kyhmykutinaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 1-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien eosinofiilistä ruokatorvitulehdistusta sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.

- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 18-vuotiaiden keuhkoastmatautia sairastavien lasten hoidossa ei tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Dupixent

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus.

Muut astmalääkkeet

Älä lopeta tai vähennä astmalääkkeiden käyttöä, ellei lääkäri ole neuvonut sinua tekemään niin.

- Näiden lääkkeiden (erityisesti kortikosteroideiksi kutsuttujen valmisteiden) käyttö täytyy lopettaa asteittain.
- Tämä on tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa ja sen perusteella, miten elimistösi on reagoinut Dupixent-hoitoon.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämän lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa välttää Dupixent-valmisteen käyttöä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.
- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Dupixent-valmistetta. Et voi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dupixent ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Dupixent sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 300 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dupixent sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg:n (2 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Dupixent-valmistetta sinulle annetaan

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos sinulle.

Atooppista ihottumaa sairastaville aikuisille suositeltu annos

Potilaille, joilla on atooppinen ihottuma, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg

Atooppista ihottumaa sairastaville 6–11-vuotiaille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos) päivänä 1 ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta annoksesta
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

* Annos voidaan lääkärin arvion perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n pistos)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos)	300 mg neljän viikon välein

Suosittelu annos astmaa sairastaville aikuisille ja nuorille potilaille (vähintään 12-vuotiaat)

Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan suun kautta annettavilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen nenä- ja sivuontelotulehdus, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 300 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Kaikille muille potilaille, joilla on vaikea astma, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloitusannos 400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 200 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Astmaa sairastaville lapsille suositeltu annos

Astmaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg 4 viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg 2 viikon välein tai 300 mg 4 viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg 2 viikon välein

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos 6–11-vuotiaille lapsille, joilla on astma ja samanaikainen vaikea atooppinen ihottuma.

Suosittelu annos kroonista polypoottista nenä- ja sivuontelotulehdusta sairastaville aikuisille

Kroonisen polypoottisen nenä- ja sivuontelotulehduksen hoidossa suositeltu ensimmäinen Dupixent-annos on 300 mg, minkä jälkeen annetaan 300 mg kahden viikon välein pistoksena ihon alle.

Suosittelut annos kyhmykutinaa sairastaville aikuisille

Suosittelut Dupixent-annos kyhmykutinaa sairastaville potilaille on

- aloitusannos 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Suosittelut annos eosinofiilistä ruokatorvitulehdukselta sairastaville aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 1-vuotiaille)

Paino	Annos
≥ 15 – < 30 kg	200 mg kahden viikon välein
≥ 30 – < 40 kg	300 mg kahden viikon välein
≥ 40 kg	300 mg kerran viikossa

Suosittelut annos keuhkohtaumatauti sairastaville aikuisille

Keuhkohtaumataudin hoidossa suositeltu Dupixent-annos on 300 mg kahden viikon välein pistoksena ihon alle.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille

Suosittelut Dupixent-annos aikuisille potilaille on 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta) aluksi, minkä jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille

Kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Paino	Aloitusannos	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

Dupixent-valmisteen pistäminen

Dupixent annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisesti). Päätät yhdessä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, voitko pistää Dupixent-pistokset itse.

Ennen kuin voit pistää Dupixent-pistoksia itse, lääkärin tai hoitajan on neuvottava sinua. Huoltaja voi myös antaa sinulle Dupixent-pistoksen sen jälkeen, kun lääkäri tai hoitaja on neuvonut hänelle oikean pistämistavan.

Yksi esitäytetty kynä sisältää yhden annoksen Dupixent-valmistetta (300 mg). Älä ravista esitäytettyä kynää.

Lue huolellisesti esitetytyn kynän käyttöohjeet, jotka löytyvät pakkauselosteen lopusta, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi tai annos on annettu sinulle liian aikaisin, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat käyttää Dupixent-valmistetta

Jos olet unohtanut pistä Dupixent-pistoksen, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Lisäksi

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **kerran viikossa** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos mahdollisimman pian ja aloita uusi viikoittainen annosaikataulu siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka toinen viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, pistä Dupixent-pistos vasta, kun on alkuperäisen aikataulun mukaan aika pistää seuraava annos.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka neljäs viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, aloitetaan uusi annosaikataulu neljän viikon välein siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

Jos lopetat Dupixent-valmisteen käytön

Älä lopeta Dupixent-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Dupixent voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten harvinaisia allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), joita voivat olla anafylaktinen reaktio, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio. Näiden oireita voivat olla

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- pyörtäminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine)
- kuume
- yleinen huonovointisuus
- turvonneet imusolmukkeet
- nokkosihottuma
- kutina
- nivelkipu
- ihottuma.

Jos sinulle kehittyy allerginen reaktio, lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- pistoskohdan reaktiot (esim. paikallinen punoitus, turvotus, kutina, kipu, mustelma)
- silmien punoitus ja kutina
- silmätulehdus
- yskänrokko (huulessa tai iholla)
- tiettyjen valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)

- silmäluomien kutina, punoitus ja turvotus
- silmän pinnan tulehdus, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä (sarveiskalvotulehdus)
- kasvoihottuma tai kasvojen punoitus
- silmien kuivuminen

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (yliherkkyysoireet)
- silmän kirkkaan ulkokerroksen haavaumat, joiden yhteydessä saattaa ilmetä näön hämärtymistä (haavainen sarveiskalvotulehdus)

Muut haittavaikutukset 6–11 vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla

Yleiset: kihomadot (kihomatotauti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Esitäytettyä kynää voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkauksessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dupixent sisältää

- Vaikuttava aine on dupilumabi.
- Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 mg dupilumabia 2 ml:ssa injektionestettä, liuos (injektioneste).
- Muut aineet ovat L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dupixent on kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos esitäytetyssä kynässä.

Esitäytetyssä kynässä voi olla joko pyöreä korkki ja soikea tarkistusikkuna, jonka ympärillä on nuoli, tai siinä voi olla nelikulmainen korkki, jossa on uurteita ja soikea tarkistusikkuna ilman nuolta. Vaikka nämä kaksi esitäytettyä kynää näyttävät hieman erilaisilta, ne toimivat samalla tavalla.

Dupixent-valmistetta on saatavilla 1, 2 tai 6 esitötetyn 300 mg:n kynän pakkauksissa tai pakkauksissa, joissa on 6 (2 kpl 3 kynän pakkauksia) esitötettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
RANSKA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
SAKSA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

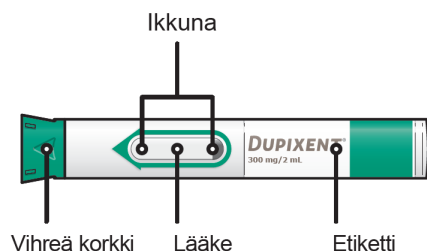
<----->

Dupixent 300 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

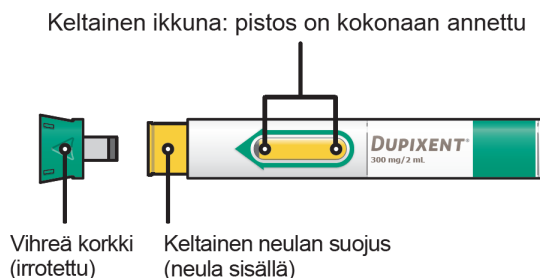
Käyttöohjeet

Esitäytetyn Dupixent-kynän osat on esitetty tässä kuvassa.

Ennen pistoksen antamista



Pistoksen antamisen jälkeen



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty kynä. Se sisältää 300 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. Alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava Dupixent-pistos. Esitäytetty Dupixent-kynä on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn kynän käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on vahingoittunut.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos siinä ei ole vihreää korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** paina tai koske sormilla keltaista neulansuojusta.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** poista vihreää korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** yritä laittaa vihreää korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä esitäytetyt kynät ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.
- Säilytä käyttämättömät esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- **Älä** säilytä esitäytettyjä kyniä huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** lämmitä esitäytettyä kynää.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän jäätyä.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

A: Valmistele

A1. Ota esille tarvikkeet

Varmista, että sinulla on:

- Dupixent esitäytetty kynä
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe D)

**Ei toimiteta pakkauksen mukana*

A2. Katso etikettiä

- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.

Katso etikettiä



A3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.



Älä käytä esitäytettyä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.

Viimeinen käyttöpäivämäärä



A4. Tarkista lääke

Katso lääkettä esitäytetyssä kynässä olevasta ikkunasta.

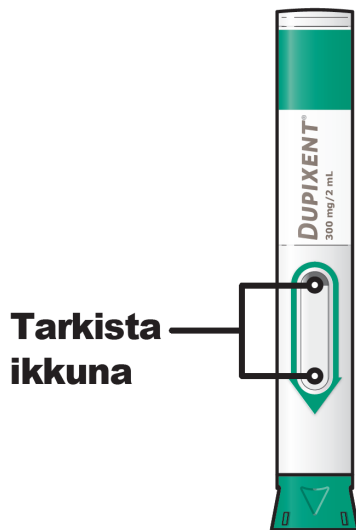
Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.



Älä käytä esitäytettyä kynää, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.

 **Älä käytä esitäytettyä kynää, jos ikkuna on keltainen.**



A5: Odota 45 minuuttia

Aseta esitäytetty kynä tasaiselle pinnalle ja anna sen lämmetä itseksensä huoneenlämmössä (alle 25 °C) vähintään 45 minuuttia.

 **Älä lämmitä esitäytettyä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.**

 **Älä anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.**

 **Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.**



B. Valitse pistoskohta

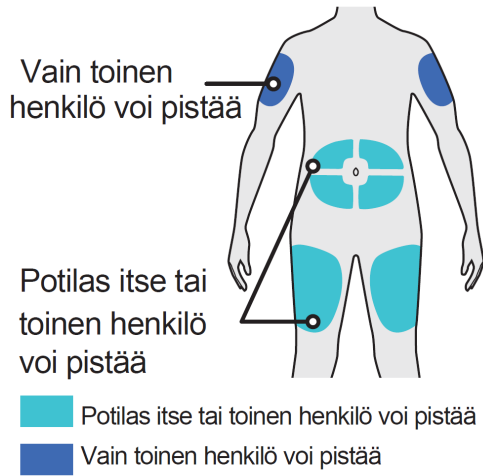
B1. Suositellut pistoskohdat ovat:

- **reisi**
- **vatsa**, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- **olkavarsi**. Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosivuun.

Pistä Dupixent-pistos aina eri kohtaan.

⚠ Älä pistä pistosta vaatteiden läpi.

⚠ Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



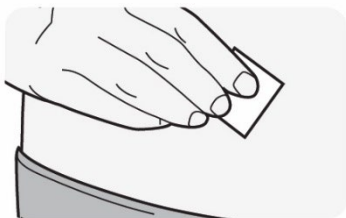
B2. Pese kädet



B3. Valmistele pistoskohta

- Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua ennen kuin annat pistoksen.

⚠ Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



C. Pistä pistos

C1. Poista vihreä korkki

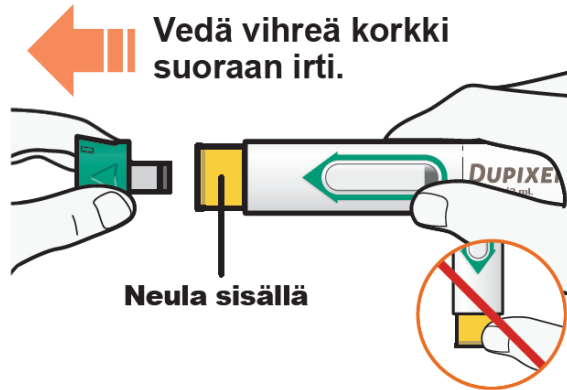
Vedä vihreä korkki suoraan irti.

Älä kierrä korkkia irti.

Älä poista vihreää korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Älä paina tai kosketa sormilla keltaista neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

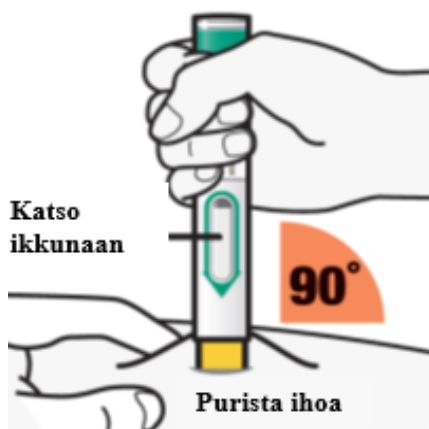
⚠ Älä laita vihreää korkkia takaisin esitäytettyyn kynään korkin irrottamisen jälkeen.



C2. Purista ihoa ja aseta

- Purista ihoa ennen injeksiota ja sen aikana.
- Puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.
- Aseta keltainen neulansuojus ihoa vasten. Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet ikkunan.
- Aseta keltainen neulansuojus ihoa vasten noin 90 asteen kulmassa.

⚠ Älä paina tai kosketa sormilla keltaista neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

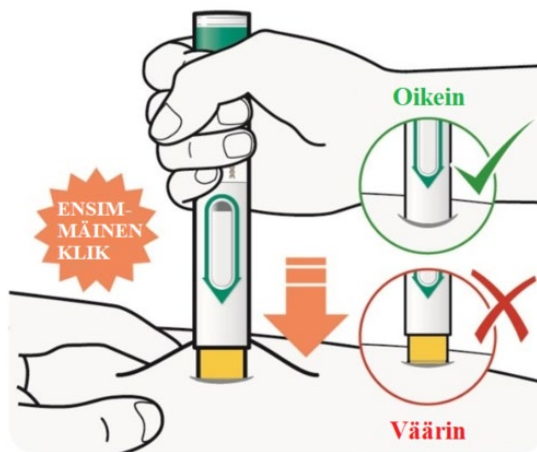


C3. Paina

Paina esitäytettyä kynää tiiviisti ihoa vasten niin, että et enää näe keltaista neulansuojusta, ja pidä kynää paikoillaan.

- Kuulet naksahduksen, kun pistoksen antaminen alkaa.
- Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.

Pistoksen antaminen saattaa kestää jopa 20 sekuntia.



Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

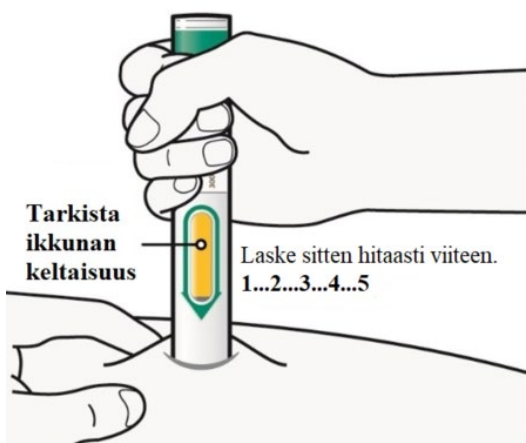
C4. Tukeva ote

Pidä esitäytetty kynä edelleen tiiviisti ihoa vasten.

- Saatat kuulla toisen naksahduksen.
- Varmista, että ikkuna on muuttunut kokonaan keltaiseksi.
- Laske sitten hitaasti viiteen.
- Nosta kynä iholta. Pistos on nyt annettu.

Jos ikkuna ei muutu kokonaan keltaiseksi, poista kynä iholta ja ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

 **Älä anna itsellesi toista annosta, ennen kuin olet keskustellut terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.**



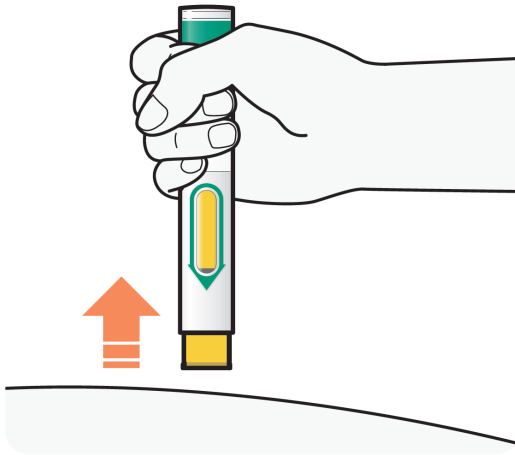
Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

C5. Poista

- Kun olet antanut pistoksen, poista esitäytetty kynä iholta nostamalla se suoraan ylös ja hävitä se välittömästi kohdassa D kuvatulla tavalla.

- Jos näet pistoskohdassa verta, paina sitä kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.

 **Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.**

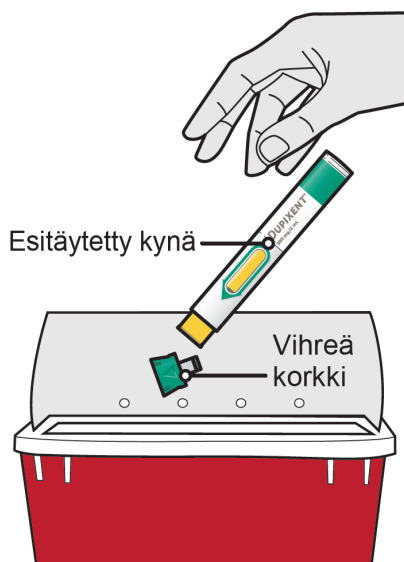


D. Hävitä

- Laita esitäytetyt kynät (neula sisällä) ja vihreät korkit terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen.

Älä hävitä (tai heitä pois) esitäytettyjä kyniä (neula sisällä) ja vihreitä korkkeja talousjätteen mukana.

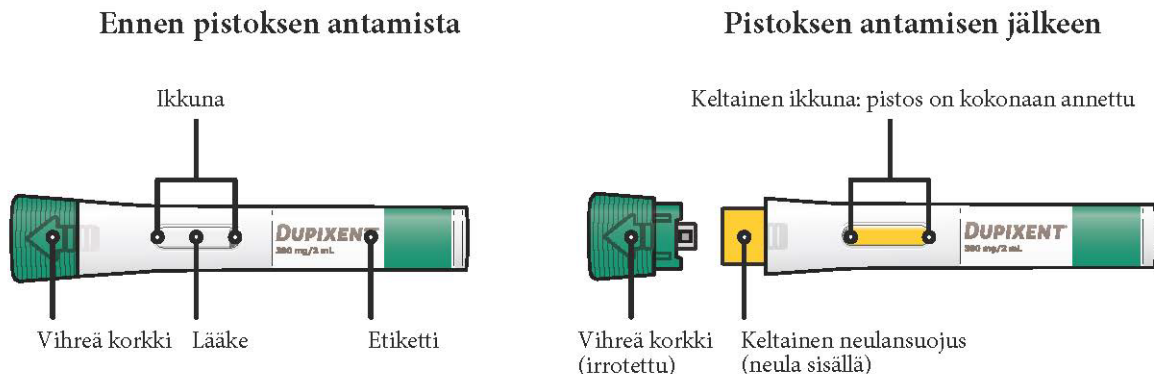
 **Älä laita vihreää korkkia takaisin paikoilleen.**



Dupixent 300 mg injektioneeste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

Käyttöohjeet

Esitäytetyn Dupixent-kynän osat on esitetty tässä kuvassa.



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty kynä. Se sisältää 300 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. Alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava Dupixent-pistos. Esitäytetty Dupixent-kynä on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn kynän käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on vahingoittunut.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos siinä ei ole vihreää korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** paina tai koske sormilla keltaista neulansuojusta.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** poista vihreää korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** yritä laittaa vihreää korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä esitäytetyt kynät ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.
- Säilytä käyttämättömät esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- **Älä** säilytä esitäytettyjä kyniä huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** lämmitä esitäytettyä kynää.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän jäätyä.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

A: Valmistele

A1. Ota esille tarvikkeet

Varmista, että sinulla on:

- Dupixent esitäytetty kynä
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe D)

**Ei toimiteta pakkauksen mukana*

A2. Katso etikettiä

- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.

Katso etikettiä



A3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.

⚠ Älä käytä esitäytettyä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

⚠ Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.

Viimeinen käyttöpäivämäärä



A4. Tarkista lääke

Katso lääkettä esitäytetyssä kynässä olevasta ikkunasta.

Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.

⚠ Älä käytä esitäytettyä kynää, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.

⚠ Älä käytä esitäytettyä kynää, jos ikkuna on keltainen.



A5: Odota 45 minuuttia

Aseta esitäytetty kynä tasaiselle pinnalle ja anna sen lämmetä itseksensä huoneenlämmössä (alle 25 °C) vähintään 45 minuuttia.

⚠ Älä lämmitä esitäytettyä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

⚠ Älä anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

⚠ Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



B. Valitse pistoskohta

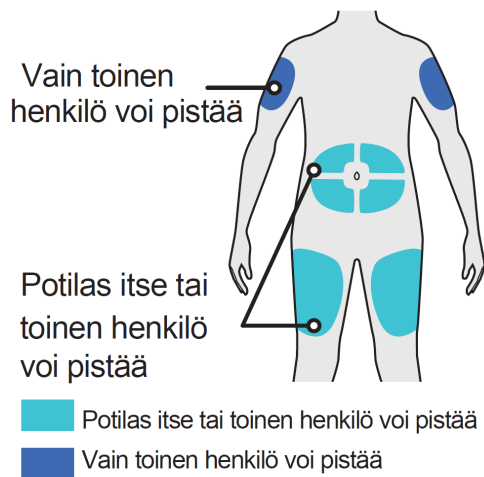
B1. Suositellut pistoskohdat ovat:

- **reisi**
- **vatsa**, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- **olkavarsi**. Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosivuun.

Pistä Dupixent-pistos aina eri kohtaan.

⚠ Älä pistä pistosta vaatteiden läpi.

⚠ Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



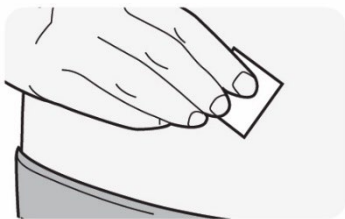
B2. Pese kädet



B3. Valmistele pistoskohta

- Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua ennen kuin annat pistoksen.

⚠ Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



C. Pistä pistos

C1. Poista vihreä korkki

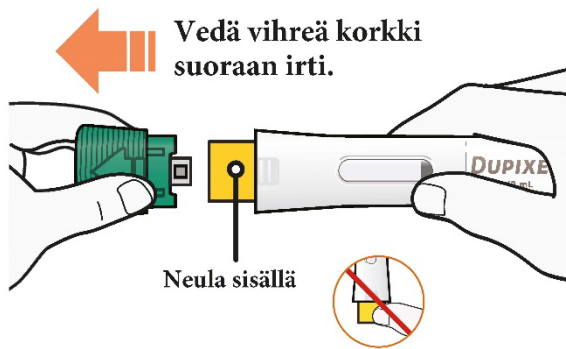
Vedä vihreä korkki suoraan irti.

Älä kierrä korkkia irti.

Älä poista vihreää korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Älä paina tai kosketa sormilla keltaista neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

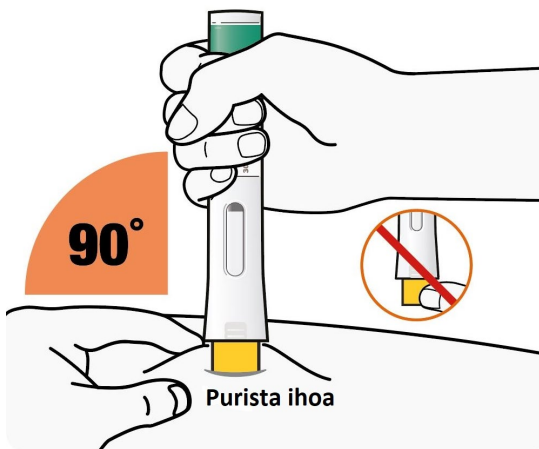
⚠ Älä laita vihreää korkkia takaisin esitäytettyyn kynään korkin irrottamisen jälkeen.



C2. Purista ihoa ja aseta

- Purista ihoa ennen injeksiota ja sen aikana.
- Puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.
- Aseta keltainen neulansuojus ihoa vasten. Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet ikkunan.
- Aseta keltainen neulansuojus ihoa vasten noin 90 asteen kulmassa.

⚠ Älä paina tai kosketa sormilla keltaista neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

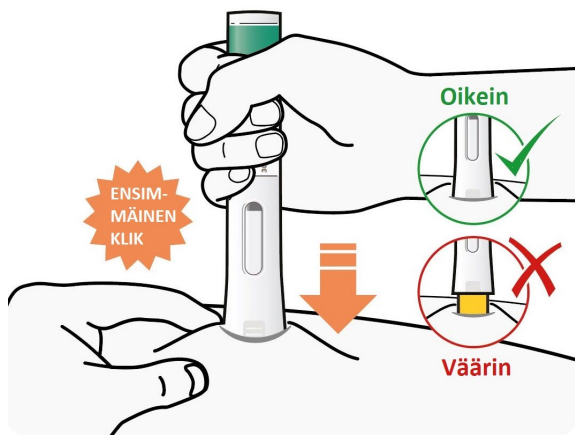


C3. Paina

Paina esitäytettyä kynää tiiviisti ihoa vasten niin, että et enää näe keltaista neulansuojusta, ja pidä kynää paikoillaan.

- Kuulet naksahduksen, kun pistoksen antaminen alkaa.
- Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.

Pistoksen antaminen saattaa kestää jopa 15 sekuntia.



Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

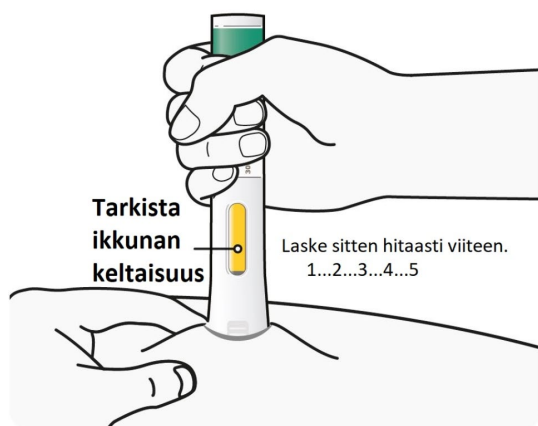
C4. Tukeva ote

Pidä esitäytetty kynä edelleen tiiviisti ihoa vasten.

- Saatat kuulla toisen naksahduksen.
- Varmista, että ikkuna on muuttunut kokonaan keltaiseksi.
- Laske sitten hitaasti viiteen.
- Nosta kynä iholta. Pistos on nyt annettu.

Jos ikkuna ei muutu kokonaan keltaiseksi, poista kynä iholta ja ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

⚠ Älä anna itsellesi toista annosta, ennen kuin olet keskustellut terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

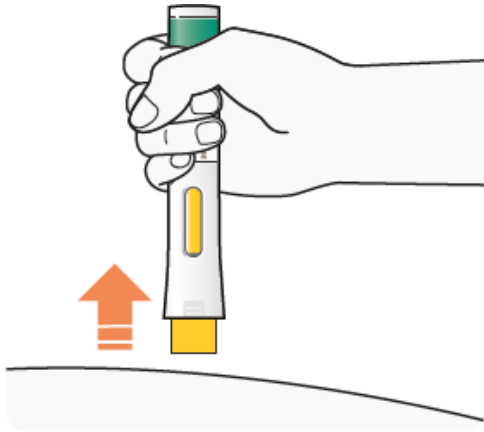


Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

C5. Poista

- Kun olet antanut pistoksen, poista esitäytetty kynä iholta nostamalla se suoraan ylös ja hävitä se välittömästi kohdassa D kuvatulla tavalla.
- Jos näet pistoskohdassa verta, paina sitä kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.

⚠ Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.



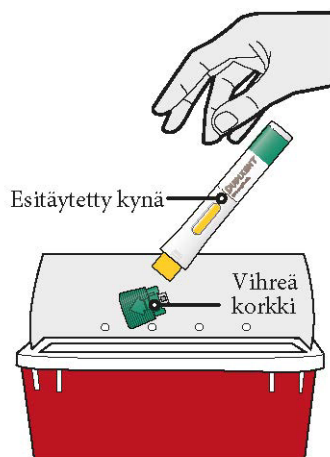
D. Hävitä

- Laita esitäytetyt kynät (neula sisällä) ja vihreät korkit terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen.

Älä hävitä (tai heitä pois) esitäytettyjä kyniä (neula sisällä) ja vihreitä korkkeja talousjätteen mukana.



Älä laita vihreää korkkia takaisin paikoilleen.



Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku dupilumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta
3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Dupixent on

Dupixent-valmisteen vaikuttava aine on dupilumabi.

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen erikoistunut proteiini), joka estää interleukiineiksi (IL-4- ja IL-13) kutsuttujen proteiinien toimintaa. Näillä molemmilla on suuri merkitys atooppisen ihottuman, astman, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja kroonisen spontaanin urtikarian oireiden kehittämisessä.

Mihin Dupixent-valmistetta käytetään

Dupixent-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman eli atooppisen ekseeman hoitoon. Dupixent-valmistetta käytetään myös 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille vaikean atooppisen ihottuman hoitoon. Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden astmalääkkeiden kanssa aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille vaikean astman ylläpitohoidossa, jos astmaa ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla astmalääkkeillä (kuten kortikosteroideilla).

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille, nuorille ja vähintään 1-vuotiaille, vähintään 15 kg painaville lapsille eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoitoon.

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on keskivaikea tai vaikea krooninen spontaani urtikaria, jota ei ole saatu hallintaan antihistamiinilääkityksellä ja jota ei ole hoidettu immunoglobuliini E:tä salpaavilla lääkkeillä.

Miten Dupixent toimii

Dupixent-valmisteen käyttö atooppisen ihottuman (atooppisen ekseeman) hoitoon voi parantaa ihon tilaa ja vähentää kutinaa. Dupixent-valmisteen on myös osoitettu parantavan atooppiseen ihottumaan liittyviä kipua, ahdistusta ja masennusoireita. Lisäksi Dupixent auttaa parantamaan unihäiriöitä ja yleistä elämänlaatua.

Dupixent auttaa ehkäisemään vaikeita astmakohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään astman hoitotasapainon ylläpitoon tarvitsemiesi muihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden eli suun kautta annettavien kortikosteroidien määrää niin, että vaikeita astmakohtauksia ennaltaehkäisevä ja hengittämistä helpottava vaikutus edelleen säilyy.

Dupixent-valmisteen käyttö kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon voi parantaa ihon tilaa vähentämällä kutinaa ja nokkosihottumaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta

Älä käytä Dupixent-valmistetta

- jos olet allerginen dupilumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen tai et ole varma, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen Dupixent-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Dupixent **ei ole avaava lääke** eikä sitä pidä käyttää äkillisen astmakohtauksen hoitoon.

Aina kun otat uuden Dupixent-pakkauksen, on tärkeää, että kirjoitat muistiin lääkkeen nimen, lääkkeenottopäivän ja eränumeron (joka on pakkauksessa ”Lot”-sanon jälkeen) ja säilytät nämä tiedot turvallisessa paikassa.

Allergiset reaktiot

- Dupixent voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), anafylaktisen reaktion tai angioedeeman. Näiden reaktioiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa muutamasta minuutista seitsemään päivään Dupixent-annostelun jälkeen. Sinun täytyy kiinnittää huomiota tällaisten reaktioiden oireisiin (joita ovat hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen, pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine), kuume, yleinen huonovointisuus, turvonneet imusolmukkeet, nokkosihottuma, kutina, nivelkipu ja ihottuma) Dupixent-hoidon aikana. Tällaiset oireet on lueteltu kohdassa 4 ”vakavat haittavaikutukset”.
- Lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja käänny lääkärin puoleen tai hakeudu hoitoon välittömästi, jos huomaat oireita, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Eosinofiiliset sairaudet

- Astmalääkkeitä käyttäville potilaille saattaa harvoin kehittyä verisuonten tai keuhkojen tulehdus, joka johtuu tiettyjen valkosolujen lisääntymisestä (eosinofiliasta).
- Ei tiedetä, aiheutuuko tämä Dupixent-valmisteesta. Yleensä, mutta ei aina, tällaista ilmenee ihmisillä, jotka käyttävät myös steroidilääkettä, jonka käyttöä ollaan lopettamassa tai jonka annosta pienennetään.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu samanaikaisesti useita oireita, joita voivat olla flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma.

Loisinfektiot (suolistoloisten aiheuttamat infektiot)

- Dupixent saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisten aiheuttamia infektioita kohtaan. Jos sinulla on jo ennestään loistartunta, se on hoidettava ennen Dupixent-hoidon aloittamista.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on ripulia, ilmavaivoja, vatsavaivoja, rasvaisia ulosteita tai nestevajetta. Nämä voivat olla merkkejä loistartunnasta.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos asut alueella, jossa tällaiset infektiot ovat yleisiä, tai jos aiot matkustaa tällaiselle alueelle.

Astma

Jos sinulla on astma ja käytät astmalääkkeitä, älä muuta niiden annostusta tai lopeta niiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Dupixent-valmisteiden käytön tai jos astmasi ei ole hoitotasapainossa tai pahenee tämän lääkehoidon aikana.

Silmävaivat

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia tai pahenevia silmävaivoja, kuten silmä särkyä tai näkömuutoksia.

Lapset ja nuoret

- Dupixent-valmisteiden turvallisuutta ja hyötyjä atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteiden turvallisuutta ja hyötyjä alle 6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteiden turvallisuutta ja hyötyjä alle 1-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteiden turvallisuutta ja hyötyjä alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Dupixent

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus.

Muut astmalääkkeet

Älä lopeta tai vähennä astmalääkkeiden käyttöä, ellei lääkäri ole neuvonut sinua tekemään niin.

- Näiden lääkkeiden (erityisesti kortikosteroideiksi kutsuttujen valmisteiden) käyttö täytyy lopettaa asteittain.
- Tämä on tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa ja sen perusteella, miten elimistösi on reagoanut Dupixent-hoitoon.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämän lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa välttää Dupixent-valmisteiden käyttöä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.
- Jos imetat tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Dupixent-valmistetta. Et voi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dupixent ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Dupixent sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 200 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dupixent sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,28 mg polysorbaatti 80:tä per 200 mg:n (1,14 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Dupixent-valmistetta sinulle annetaan

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos sinulle.

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg

Atooppista ihottumaa sairastaville 6–11-vuotiaille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos) päivänä 1 ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta annoksesta
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

* Annos voidaan lääkärin arvon perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n pistos)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos)	300 mg neljän viikon välein

Suosittelu annos astmaa sairastaville aikuisille ja nuorille potilaille (vähintään 12-vuotiaat)

Useimmille potilaille, joilla on vaikea astma, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloituseros 400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 200 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan suun kautta annettavilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen nenä- ja sivuontelotulehdus, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloituseros 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 300 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Astmaa sairastaville lapsille suositeltu annos

Astmaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg 4 viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg 2 viikon välein tai 300 mg 4 viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg 2 viikon välein

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos 6–11-vuotiaille lapsille, joilla on astma ja samanaikainen vaikea atooppinen ihottuma.

Suosittelut annos eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastaville aikuisille, nuorille ja lapsille (vähintään 1-vuotiaille)

Paino	Annos
≥ 15 – < 30 kg	200 mg kahden viikon välein
≥ 30 – < 40 kg	300 mg kahden viikon välein
≥ 40 kg	300 mg kerran viikossa

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille

Suosittelut Dupixent-annos aikuisille potilaille on 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta) aluksi, minkä jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille

Kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositellut Dupixent-annos perustuu painoon:

Paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

Dupixent-valmisteen pistäminen

Dupixent annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisesti). Päätät yhdessä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, voitko pistää Dupixent-pistokset itse.

Ennen kuin voit pistää Dupixent-pistoksia itse, lääkärin tai hoitajan on neuvottava sinua. Huoltaja voi myös antaa sinulle Dupixent-pistoksen sen jälkeen, kun lääkäri tai hoitaja on neuvonut hänelle oikean pistämistavan.

Yksi esitötetty ruisku sisältää yhden annoksen Dupixent-valmistetta (200 mg). Älä ravista esitötettyä ruiskua.

Lue huolellisesti esitötetyn kynän käyttöohjeet, jotka löytyvät pakkausselosteen lopusta, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi tai annos on annettu sinulle liian aikaisin, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat käyttää Dupixent-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Dupixent-pistoksen, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Lisäksi

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **kerran viikossa** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos mahdollisimman pian ja aloita uusi viikoittainen annosaikataulu siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka toinen viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, pistä Dupixent-pistos vasta, kun on alkuperäisen aikataulun mukaan aika pistää seuraava annos.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka neljäs viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, aloitetaan uusi annosaikataulu neljän viikon välein siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

Jos lopetat Dupixent-valmisteen käytön

Älä lopeta Dupixent-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Dupixent voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten harvinaisia allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), joita voivat olla anafylaktinen reaktio, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio. Näiden oireita voivat olla

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine)
- kuume
- yleinen huonovointisuus
- turvonnut imusolmukkeet
- nokkosihottuma
- kutina
- nivelkipu
- ihottuma.

Jos sinulle kehittyy allerginen reaktio, lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- pistoskohdan reaktiot (esim. paikallinen punoitus, turvotus, kutina, kipu, mustelma)
- silmien punoitus ja kutina
- silmätulehdus
- yskänrokko (huulessa tai iholla)
- tiettyjen valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- silmäluomien kutina, punoitus ja turvotus
- silmän pinnan tulehdus, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä (sarveiskalvotulehdus)
- kasvoihottuma tai kasvojen punoitus
- silmien kuivuminen

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (yliherkkyysoireet)
- silmän kirkkaan ulkokerroksen haavaumat, joiden yhteydessä saattaa ilmetä näön hämärtymistä (haavainen sarveiskalvotulehdus)

Muut haittavaikutukset 6–11-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla

Yleiset: kihomadot (kihomatotauti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Esitäytettyä ruiskua voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkauksessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dupixent sisältää

- Vaikuttava aine on dupilumabi.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa injektionestettä, liuos (injektioneste).
- Muut aineet ovat L-arginiiniimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiiniimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dupixent on kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulan suojamekanismi.

Dupixent-valmistetta on saatavilla 1 tai 2 esitötetyn 200 mg:n ruiskun pakkauksissa tai monipakkauksissa, joissa on 6 (3 kpl 2 ruiskun pakkauksia) esitötettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
RANSKA

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

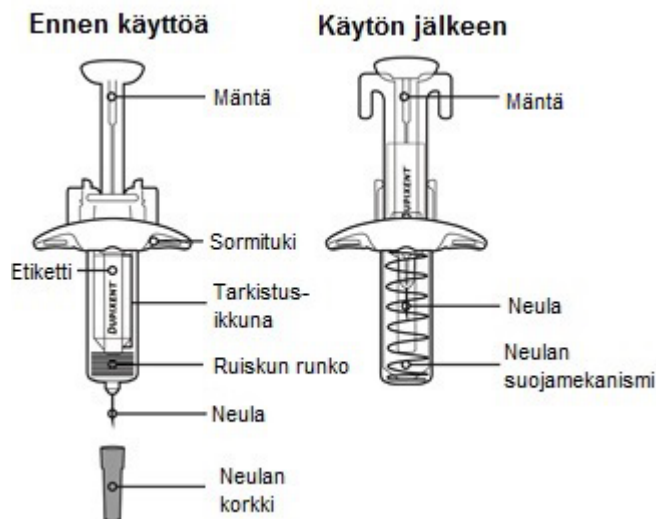
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku, jossa neulan suojamekanismi dupilumabi

Käyttöohjeet

Esitaytetyn, neulan suojamekanismin sisältävän Dupixent-ruiskun osat on esitetty tässä kuvassa.



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty ruisku. Se sisältää 200 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa. Huoltajan on annettava Dupixent alle 12-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen ruiskun käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pyydä terveydenhuollon ammattilaista näyttämään ennen ensimmäisen pistoksen antamista, miten ruiskua käytetään oikein.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle tai vahingoittunut.
- **Älä** käytä ruiskua, jos neulassa ei ole korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** koske mäntään ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** yritä poistaa ruiskussa mahdollisesti näkyviä ilmakuplia.
- Neulanpistovahinkojen estämiseksi esitaytetyssä ruiskussa on neulan suojamekanismi, joka aktivoituu automaattisesti ja peittää neulan sen jälkeen, kun pistos on annettu.
- **Älä koskaan** vedä mäntää taaksepäin.
- **Älä** käytä ruiskua uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä ruisku(t) poissa lasten ulottuvilta.

- Säilytä käyttämättömät ruiskut alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- **Älä** säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista ruiskua.
- **Älä** lämmitä ruiskua.
- **Älä** anna ruiskun jäätyä.
- **Älä** anna ruiskun olla suorassa auringonvalossa.

Vaihe 1: Ota

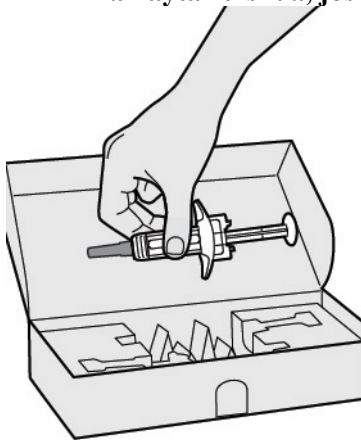
Ota ruisku pakkauksesta pitämällä kiinni ruiskun rungon keskeltä.



Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.



Älä käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle tai vahingoittunut.



Vaihe 2: Valmistaudu

Varmista, että sinulla on:

- esitäytetty Dupixent-ruisku
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe 12).

**Ei toimiteta pakkauksen mukana*

Katso etikettiä:

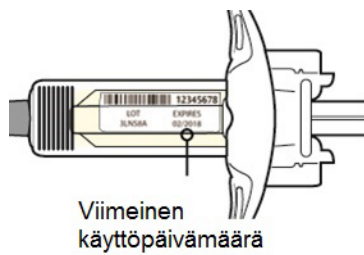
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.



Älä käytä ruiskua viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



Vaihe 3: Tarkista

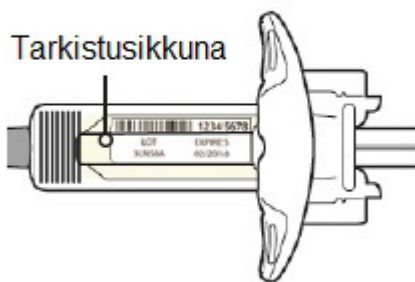
Katso lääkettä ruiskussa olevasta tarkistusikkunasta:

Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.



Älä käytä ruiskua, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.



Vaihe 4: Odota 30 minuuttia

Aseta ruisku tasaiselle pinnalle vähintään 30 minuutiksi ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.



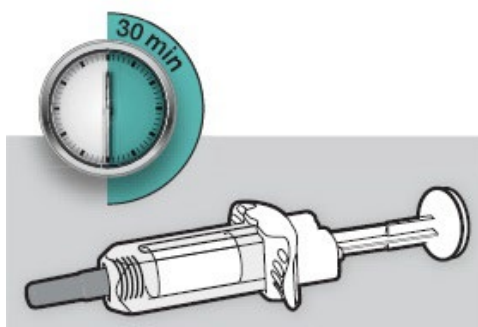
Älä lämmitä ruiskua mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.



Älä anna ruiskun olla suorassa auringonvalossa.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



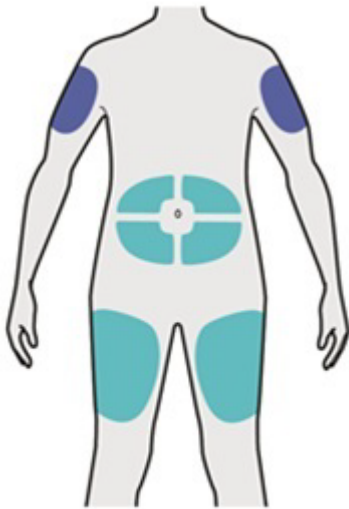
Vaihe 5: Valitse

Valitse pistoskohta.

- Voit pistää pistoksen reiteen tai vatsaan, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta.
- Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarteen.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.



Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



-  - Potilas itse tai toinen henkilö voi pistää
-  - Vain toinen henkilö voi pistää

Vaihe 6: Puhdista

Pese kädet.

Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.

Pistä ihon kuivua ennen kuin annat pistoksen.



Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



Vaihe 7: Vedä

Tartu ruiskuun sen rungon keskeltä siten, että neula osoittaa sinusta poispäin, ja poista neulan korkki.

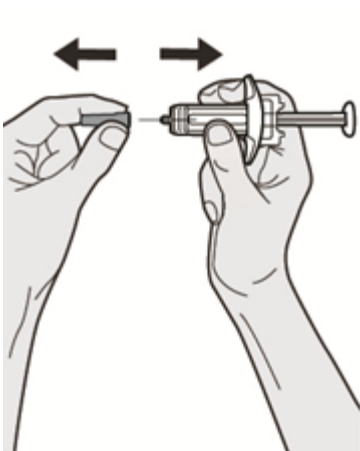


Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.



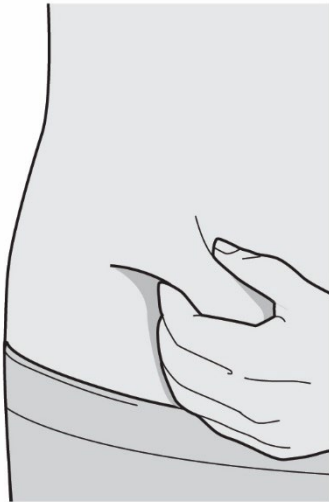
Älä koske neulaan.

Anna pistos välittömästi poistettuasi neulan korkin.



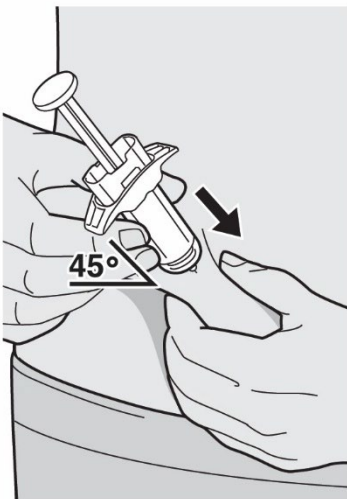
Vaihe 8: Purista

Purista pistoskohtaan ihopoimu kuvassa esitetyllä tavalla.



Vaihe 9: Pistä

Työnnä neula kokonaan ihopoimun sisään noin 45 asteen kulmassa.



Vaihe 10: Anna lääke

Hellitä hieman otetta ihopoimusta.

Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti alas niin pitkälle kuin se menee, kunnes ruisku on tyhjentynyt.

Huom.: Tunnet hieman vastusta. Tämä on normaalia.



Vaihe 11: Vapauta ja poista

Nosta peukalo ylös, jolloin mäntä vapautuu ja neulan suojausmekanismi peittää neulan. Poista ruisku pistoskohdasta.

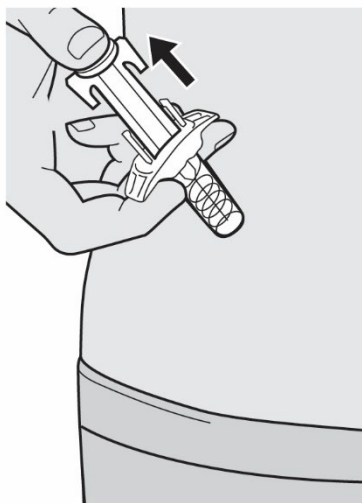
Jos näet verta, paina pistoskohtaa kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.



Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.



Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.



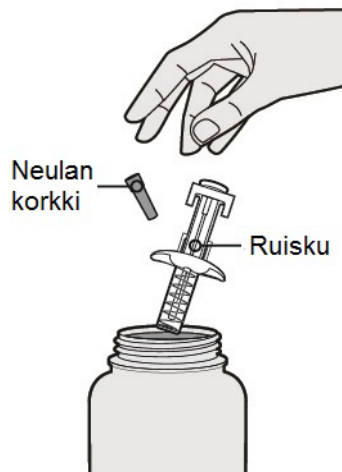
Vaihe 12: Hävitä

Hävitä ruisku ja neulan korkki terävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa.



Älä laita neulan korkkia takaisin paikoilleen.

Pidä astia aina poissa lasten ulottuvilta.



Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta
3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dupixent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Dupixent on

Dupixent-valmisteen vaikuttava aine on dupilumabi.

Dupilumabi on monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen erikoistunut proteiini), joka estää interleukiineiksi (IL-4- ja IL-13) kutsuttujen proteiinien toimintaa. Näillä molemmilla on suuri merkitys atooppisen ihottuman, astman, eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ja kroonisen spontaanin urtikarian oireiden kehittämisessä.

Mihin Dupixent-valmistetta käytetään

Dupixent-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman eli atooppisen ekseeman hoitoon. Dupixent-valmistetta käytetään myös 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille vaikean atooppisen ihottuman hoitoon (ks. kohta Lapset ja nuoret). Dupixent-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Dupixent-valmistetta käytetään myös yhdessä muiden astmalääkkeiden kanssa aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille vaikean astman ylläpitohoidossa, jos astmaa ei ole saatu hallintaan siihen mennessä käytössä olleilla astmalääkkeillä (kuten kortikosteroideilla).

Dupixent-valmistetta käytetään myös aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on keskivaikea tai vaikea krooninen spontaani urtikaria, jota ei ole saatu hallintaan antihistamiinilääkityksellä ja jota ei ole hoidettu immunoglobuliini E:tä salpaavilla lääkkeillä.

Miten Dupixent toimii

Dupixent-valmisteen käyttö atooppisen ihottuman (atooppisen ekseeman) hoitoon voi parantaa ihon tilaa ja vähentää kutinaa. Dupixent-valmisteen on myös osoitettu parantavan atooppiseen ihottumaan liittyviä kipu-, ahdistus- ja masennusoireita. Lisäksi Dupixent auttaa parantamaan unihäiriöitä ja yleistä elämänlaatua.

Dupixent auttaa ehkäisemään vaikeita astmakohtauksia (pahenemisvaiheita) ja voi helpottaa hengittämistä. Dupixent saattaa myös auttaa vähentämään astman hoitotasapainon ylläpitoon

tarvitsemiesi muihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden eli suun kautta annettavien kortikosteroidien määrää niin, että vaikeita astma-kohtauksia ennaltaehkäisevä ja hengittämistä helpottava vaikutus edelleen säilyy.

Dupixent-valmisteen käyttö kroonisen spontaanin urtikarian hoitoon voi parantaa ihon tilaa vähentämällä kutinaa ja nokkosihottumaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta

Älä käytä Dupixent-valmistetta

- jos olet allerginen dupilumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen tai et ole varma, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen Dupixent-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Dupixent **ei ole avaava lääke** eikä sitä pidä käyttää äkillisen astma-kohtauksen hoitoon.

Aina kun otat uuden Dupixent-pakkauksen, on tärkeää, että kirjoitat muistiin lääkkeen nimen, lääkkeenottopäivän ja eränumeron (joka on pakkauksessa ”Lot”-sanän jälkeen) ja säilytät nämä tiedot turvallisessa paikassa.

Allergiset reaktiot

- Dupixent voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita (yliherkkyysreaktioita), anafylaktisen reaktion tai angioedeeman. Näiden reaktioiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa muutamasta minuutista seitsemään päivään Dupixent-annostelun jälkeen. Sinun täytyy kiinnittää huomiota tällaisten reaktioiden oireisiin (joita ovat hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen, pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine), kuume, yleinen huonovointisuus, turvonneet imusolmukkeet, nokkosihottuma, kutina, nivelkipu ja ihottuma) Dupixent-hoidon aikana. Tällaiset oireet on lueteltu kohdassa 4 ”vakavat haittavaikutukset”.
- Lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja käänny lääkärin puoleen tai hakeudu hoitoon välittömästi, jos huomaat oireita, jotka viittaavat allergiseen reaktioon.

Eosinofiiliset sairaudet

- Astmalääkkeitä käyttäville potilaille saattaa harvoin kehittyä verisuonten tai keuhkojen tulehdus, joka johtuu tiettyjen valkosolujen lisääntymisestä (eosinofiliasta).
- Ei tiedetä, aiheutuuko tämä Dupixent-valmisteesta. Yleensä, mutta ei aina, tällaista ilmenee ihmisillä, jotka käyttävät myös steroidilääkettä, jonka käyttöä ollaan lopettamassa tai jonka annosta pienennetään.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu samanaikaisesti useita oireita, joita voivat olla flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma.

Loisinfektiot (suolistoloisten aiheuttamat infektiot)

- Dupixent saattaa heikentää vastustuskykyäsi loisten aiheuttamia infektioita kohtaan. Jos sinulla on jo ennestään loistartunta, se on hoidettava ennen Dupixent-hoidon aloittamista.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on ripulia, ilmavaivoja, vatsavaivoja, rasvaisia ulosteita tai nestevajetta. Nämä voivat olla merkkejä loistartunnasta.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos asut alueella, jossa tällaiset infektiot ovat yleisiä, tai jos aiot matkustaa tällaiselle alueelle.

Astma

Jos sinulla on astma ja käytät astmalääkkeitä, älä muuta niiden annostusta tai lopeta niiden käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Dupixent-valmisteen käytön tai jos astmasi ei ole hoitotasapainossa tai pahenee tämän lääkehoidon aikana.

Silmävaivat

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia tai pahenevia silmävaivoja, kuten silmä särkyä tai näkömuutoksia.

Lapset ja nuoret

- Esitetyttyä Dupixent-kynää ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle **2-vuotiaille lapsille**.
- Jos kyseessä on 6 kuukauden iän saavuttanut, mutta vielä alle 2-vuotias lapsi, ota yhteys lääkäriin, joka voi määrätä soveltuvan esitetytyn Dupixent-ruiskun.
- 6 kuukauden iästä alkaen alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava dupilumabipistos.
- Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että dupilumabipistoksen antaa aikuinen tai pistos annetaan aikuisen valvonnassa.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä atooppista ihottumaa sairastavien alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 6-vuotiaiden astmaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.
- Dupixent-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä alle 12-vuotiaiden kroonista spontaania urtikariaa sairastavien lasten hoidossa ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Dupixent

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus.

Muut astmalääkkeet

Älä lopeta tai vähennä astmalääkkeiden käyttöä, ellei lääkäri ole neuvonut sinua tekemään niin.

- Näiden lääkkeiden (erityisesti kortikosteroideiksi kutsuttujen valmisteiden) käyttö täytyy lopettaa asteittain.
- Tämä on tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa ja sen perusteella, miten elimistösi on reagoanut Dupixent-hoitoon.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämän lääkkeen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa välttää Dupixent-valmisteen käyttöä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.
- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Dupixent-valmistetta. Et voi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dupixent ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Dupixent sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 200 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dupixent sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,28 mg polysorbaatti 80:tä per 200 mg:n (1,14 ml:n) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Dupixent-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Dupixent-valmistetta sinulle annetaan

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos sinulle.

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset (kahden viikon välein)
alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg

Atooppista ihottumaa sairastaville 6–11-vuotiaille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 60 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos) päivänä 1 ja sitten 300 mg päivänä 15	300 mg neljän viikon välein* alkaen 4 viikon kuluttua päivänä 15 annetusta annoksesta
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

* Annos voidaan lääkärin arvion perusteella suurentaa kahden viikon välein annettavaan 200 mg:n annokseen.

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu annos

Atooppista ihottumaa sairastaville 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 5 kg mutta alle 15 kg	200 mg (yksi 200 mg:n pistos)	200 mg neljän viikon välein
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg (yksi 300 mg:n pistos)	300 mg neljän viikon välein

Suosittu annos astmaa sairastaville aikuisille ja nuorille potilaille (vähintään 12-vuotiaat)

Useimmille potilaille, joilla on vaikea astma, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloituseros 400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 200 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Potilaille, joilla on vaikea astma ja joita hoidetaan suun kautta annettavilla kortikosteroideilla, tai potilaille, joilla on vaikea astma ja lisäksi keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, tai aikuisille, joilla on lisäksi vaikea krooninen polypoottinen nenä- ja sivuontelotulehdus, suositeltu Dupixent-annos on:

- aloituseros 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)
- tämän jälkeen 300 mg joka toinen viikko ihonalaisena pistoksena annosteltuna.

Astmaa sairastaville lapsille suositeltu annos

Astmaa sairastaville lapsille (6–11-vuotiaille) suositeltu Dupixent-annos perustuu painoon:

Potilaan paino	Aloituseros ja seuraavat annokset
vähintään 15 kg mutta alle 30 kg	300 mg 4 viikon välein
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	200 mg 2 viikon välein tai 300 mg 4 viikon välein
vähintään 60 kg	200 mg 2 viikon välein

Lääkäri päättää, mikä on oikea Dupixent-annos 6–11-vuotiaille lapsille, joilla on astma ja samanaikainen vaikea atooppinen ihottuma.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville aikuisille

Suosittelut Dupixent-annos aikuisille potilaille on 600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta) aluksi, minkä jälkeen annetaan 300 mg joka toinen viikko.

Suosittelut annos kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille

Kroonista spontaania urtikariaa sairastaville nuorille (12–17-vuotiaille) suositellut Dupixent-annos perustuu painoon:

Paino	Aloituseros	Seuraavat annokset
vähintään 30 kg mutta alle 60 kg	400 mg (kaksi 200 mg:n pistosta)	200 mg kahden viikon välein
vähintään 60 kg	600 mg (kaksi 300 mg:n pistosta)	300 mg kahden viikon välein

Dupixent-valmisteen pistäminen

Dupixent annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisesti). Päättät yhdessä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, voitko pistää Dupixent-pistokset itse.

Ennen kuin voit pistää Dupixent-pistoksia itse, lääkärin tai hoitajan on neuvottava sinua. Huoltaja voi myös antaa sinulle Dupixent-pistoksen sen jälkeen, kun lääkäri tai hoitaja on neuvonut hänelle oikean pistämistavan.

Yksi esitötetty kynä sisältää yhden annoksen Dupixent-valmistetta (200 mg). Älä ravista esitötettyä kynää.

Lue huolellisesti esitötetyn kynän käyttöohjeet, jotka löytyvät pakkausselosteen lopusta, ennen kuin käytät Dupixent-valmistetta.

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Dupixent-valmistetta kuin sinun pitäisi tai annos on annettu sinulle liian aikaisin, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat käyttää Dupixent-valmistetta

Jos olet unohtanut pistää Dupixent-pistoksen, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Lisäksi

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **kerran viikossa** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos mahdollisimman pian ja aloita uusi viikoittainen annosaikataulu siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka toinen viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, pistä Dupixent-pistos vasta, kun on alkuperäisen aikataulun mukaan aika pistää seuraava annos.

jos sinun pitäisi ottaa Dupixent-annos **joka neljäs viikko** ja annos jää väliin:

- pistä Dupixent-pistos 7 vuorokauden kuluessa siitä, kun väliin jäänyt annos olisi pitänyt ottaa, ja jatka tämän jälkeen alkuperäisen annosaikataulun mukaan.
- jos väliin jäänyttä annosta ei pistetä 7 vuorokauden kuluessa, aloitetaan uusi annosaikataulu neljän viikon välein siitä päivästä laskien, jona muistit pistää myöhästyneen Dupixent-pistoksen.

Jos lopetat Dupixent-valmisteen käytön

Älä lopeta Dupixent-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Dupixent voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten harvinaisia allergisia reaktioita (yliherkkyyssreaktioita), joita voivat olla anafylaktinen reaktio, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio. Näiden oireita voivat olla

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- pyörtyminen, huimaus, heikotuksen tunne (matala verenpaine)
- kuume
- yleinen huonovointisuus
- turvonneet imusolmukkeet
- nokkosihottuma
- kutina
- nivelkipu
- ihottuma.

Jos sinulle kehittyy allerginen reaktio, lopeta Dupixent-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- pistoskohdan reaktiot (esim. paikallinen punoitus, turvotus, kutina, kipu, mustelma)
- silmien punoitus ja kutina
- silmätulehdus
- yskänrokko (huulessa tai iholla)
- tiettyjen valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- nivelkipu (artralgia)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- kasvojen, huulten, suun, nielun tai kielen turpoaminen (angioedeema)
- silmäluomien kutina, punoitus ja turvotus
- silmän pinnan tulehdus, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä (sarveiskalvotulehdus)
- kasvohottuma tai kasvojen punoitus
- silmien kuivuminen

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (yliherkkyyssreaktiot)

- silmän kirkkaan ulkokerroksen haavaumat, joiden yhteydessä saattaa ilmetä näön hämärtymistä (haavainen sarveiskalvotulehdus)

Muut haittavaikutukset 6–11-vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla

Yleiset: kihomadot (kihomatotauti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dupixent-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Esitäytettyä kynää voidaan tarvittaessa säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen pakkauksessaan enintään 14 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C) valolta suojattuna. Päivämäärä, jolloin pakkaus on otettu jääkaapista, on kirjoitettava muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan. Pakkaus täytyy hävittää, jos se on ollut poissa jääkaapista pidempään kuin 14 vuorokautta tai jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dupixent sisältää

- Vaikuttava aine on dupilumabi.
- Yksi esitäytetty kynä sisältää 200 mg dupilumabia 1,14 ml:ssa injektionestettä, liuos (injektioneste).
- Muut aineet ovat L-arginiinimonohydrokloridi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo (E260), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dupixent on kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos esitäytetyssä kynässä.

Esitäytetyssä kynässä voi olla joko pyöreä korkki ja soikea tarkistusikkuna, jonka ympärillä on nuoli, tai siinä voi olla nelikulmainen korkki, jossa on uurteita ja soikea tarkistusikkuna ilman nuolta. Vaikka nämä kaksi esitäytettyä kynää näyttävät hieman erilaisilta, ne toimivat samalla tavalla.

Dupixent-valmistetta on saatavilla 1, 2 tai 6 esitäytetyn 200 mg:n kynän pakkauksissa tai pakkauksissa, joissa on 6 (2 kpl 3 kynän pakkauksia) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
RANSKA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
SAKSA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

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

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

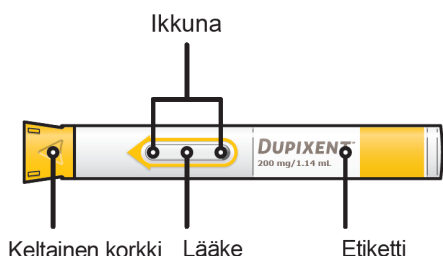
<----->

Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

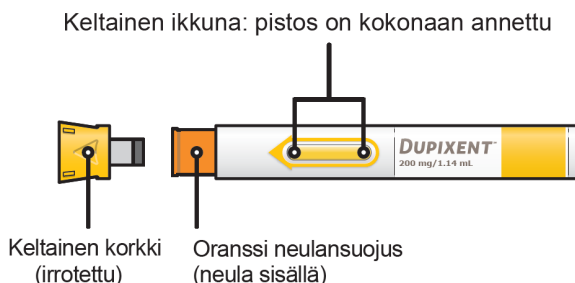
Käyttöohjeet

Esitäytetyn Dupixent-kynän osat on esitetty tässä kuvassa.

Ennen pistoksen antamista



Pistoksen antamisen jälkeen



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty kynä. Se sisältää 200 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos pistetään aikuisen valvonnassa. Alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava Dupixent-pistos. Esitäytetty Dupixent-kynä on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn kynän käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on vahingoittunut.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos siinä ei ole keltaista korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** paina tai koske sormilla oranssia neulansuojusta.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** poista keltaista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** yritä laittaa keltaista korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä esitäytetyt kynät ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.
- Säilytä käyttämättömät esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- **Älä** säilytä esitäytettyjä kyniä huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** lämmitä esitäytettyä kynää.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän jäätyä.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

A: Valmiste

A1. Ota esille tarvikkeet

Varmista, että sinulla on:

- Dupixent esitäytetty kynä
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe D)

** Ei toimiteta pakkauksen mukana*

A2. Katso etikettiä

- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.

Katso etikettiä



A3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.

 Älä käytä esitäytettyä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

 Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.

Viimeinen käyttöpäivämäärä



A4. Tarkista lääke

Katso lääkettä esitäytetyssä kynässä olevasta ikkunasta.

Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.

 Älä käytä esitäytettyä kynää, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.

 **Älä käytä esitäytettyä kynää, jos ikkuna on keltainen.**



A5: Odota 30 minuuttia

Aseta esitäytetty kynä tasaiselle pinnalle ja anna sen lämmetä itseksensä huoneenlämmössä (alle 25 °C) vähintään 30 minuuttia.

 **Älä lämmitä esitäytettyä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.**

 **Älä anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.**

 **Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.**



B. Valitse pistoskohta

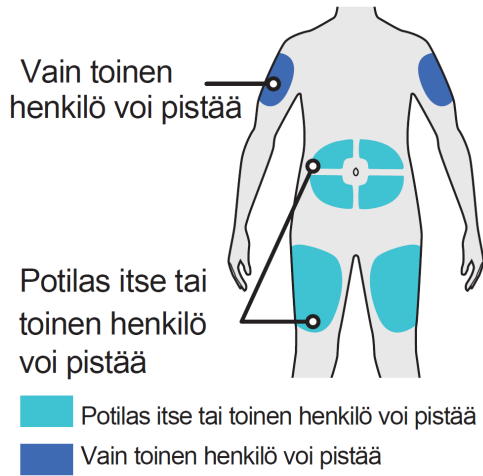
B1. Suositellut pistoskohdat ovat:

- **reisi**
- **vatsa**, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- **olkavarsi**. Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosivuun.

Pistä Dupixent-pistos aina eri kohtaan.

⚠ Älä pistä pistosta vaatteiden läpi.

⚠ Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



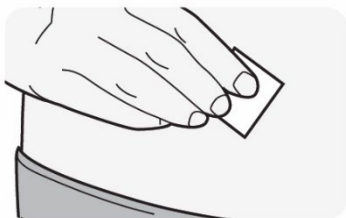
B2. Pese kädet



B3. Valmistele pistoskohta

- Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua ennen kuin pistät pistoksen.

⚠ Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



C. Pistä pistos

C1. Poista keltainen korkki

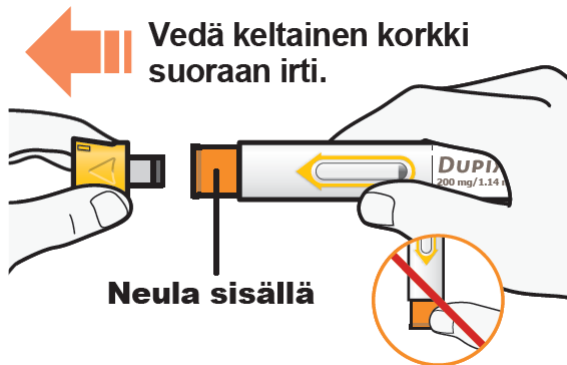
Vedä keltainen korkki suoraan irti.

Älä kierrä korkkia irti.

Älä poista keltaista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Älä paina tai kosketa sormilla oranssia neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

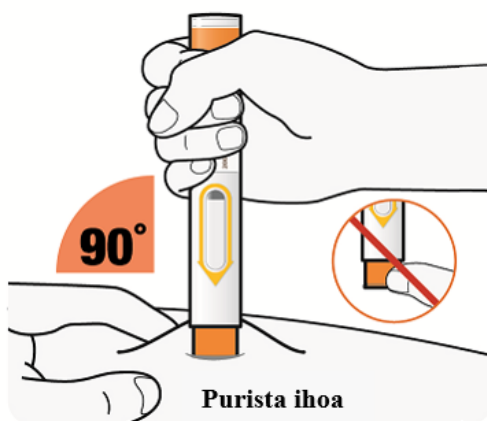
⚠ Älä laita keltaista korkkia takaisin esitäytettyyn kynään korkin irrottamisen jälkeen.



C2. Purista ihoa ja aseta

- Purista ihoa ennen injeksiota ja sen aikana.
- Puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.
- Aseta oranssi neulansuojus ihoa vasten. Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet ikkunan.
- Aseta oranssi neulansuojus ihoa vasten noin 90 asteen kulmassa.

⚠ Älä paina tai kosketa sormilla oranssia neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

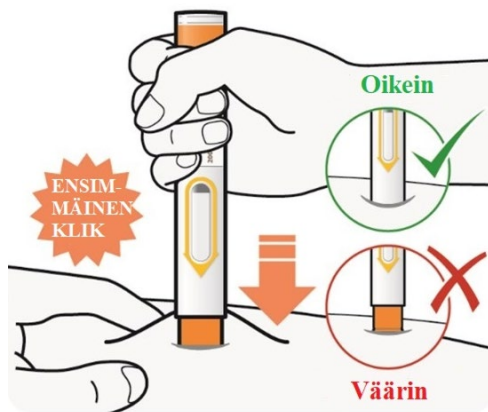


C3. Paina

Paina esitäytettyä kynää tiiviisti ihoa vasten niin, että et enää näe oranssia neulansuojusta, ja pidä kynää paikoillaan.

- Kuulet naksahduksen, kun pistoksen antaminen alkaa.
- Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.

Pistoksen antaminen saattaa kestää jopa 20 sekuntia.



Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

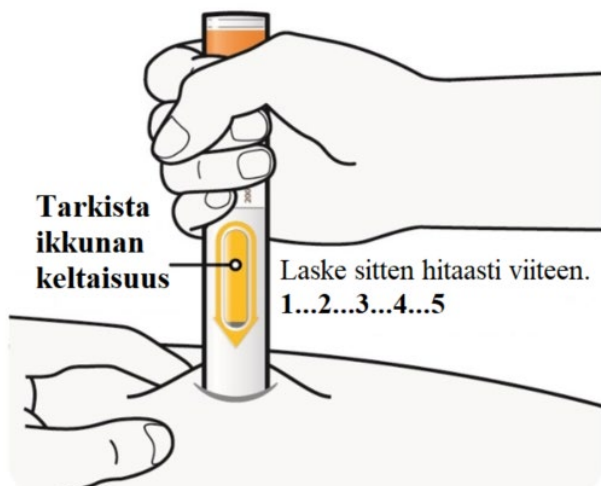
C4. Tukeva ote

Pidä esitäytetty kynä edelleen tiiviisti ihoa vasten.

- Saatat kuulla toisen naksahduksen.
- Varmista, että ikkuna on muuttunut kokonaan keltaiseksi.
- Laske sitten hitaasti viiteen.
- Nosta kynä iholta. Pistos on nyt annettu.

Jos ikkuna ei muutu kokonaan keltaiseksi, poista kynä iholta ja ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

⚠ Älä anna itsellesi toista annosta, ennen kuin olet keskustellut terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.



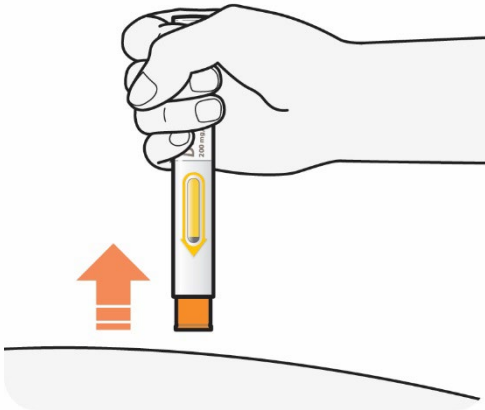
Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

C5. Poista

- Kun olet antanut pistoksen, poista esitäytetty kynä iholta nostamalla se suoraan ylös ja hävitä se välittömästi kohdassa D kuvatulla tavalla.

- Jos näet pistoskohdassa verta, paina sitä kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.

 **Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.**

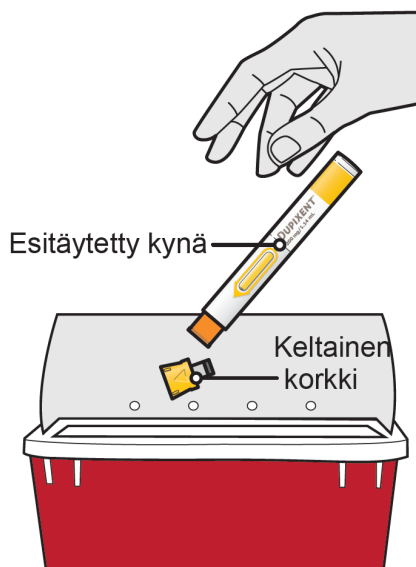


D. Hävitä

- Laita esitäytetyt kynät (neula sisällä) ja keltaiset korkit terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen.

Älä hävitä (tai heitä pois) esitäytettyjä kyniä (neula sisällä) ja keltaisia korkkeja talousjätteen mukana.

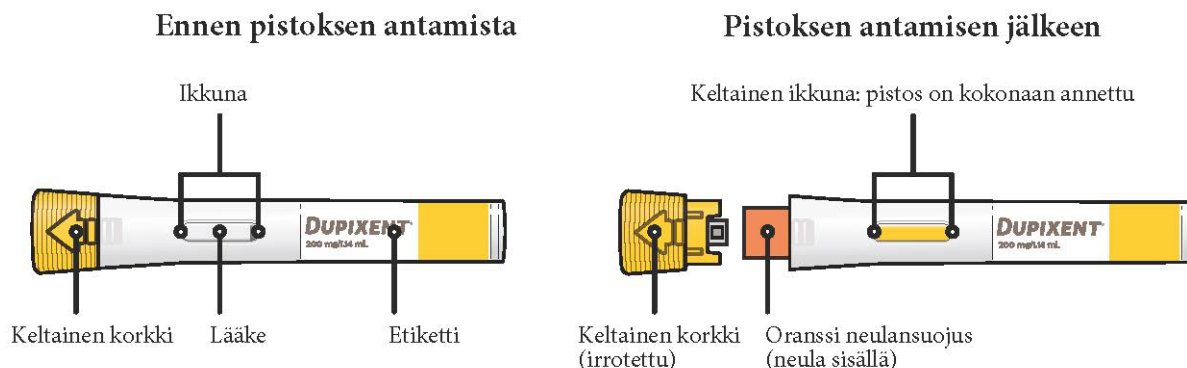
 **Älä laita keltaista korkkia takaisin paikoilleen.**



Dupixent 200 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä dupilumabi

Käyttöohjeet

Esitäytetyn Dupixent-kynän osat on esitetty tässä kuvassa.



Tärkeää tietoa

Laite on kertakäyttöinen esitäytetty kynä. Se sisältää 200 mg Dupixent-valmistetta ihon alle annettavaa pistosta varten (subkutaaninen injektio).

Et saa pistää itse tai antaa pistosta toiselle henkilölle, ellei terveydenhuollon ammattilainen ole antanut siihen opastusta. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan, että Dupixent-pistoksen antaa aikuinen tai pistos pistetään aikuisen valvonnassa. Alle 12-vuotiaille lapsille huoltajan on annettava Dupixent-pistos. Esitäytetty Dupixent-kynä on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn kynän käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, kuinka usein sinun pitää pistää lääkettä.
- Pistä pistos aina eri kohtaan.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on vahingoittunut.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos siinä ei ole keltaista korkkia tai korkki ei ole kunnolla kiinni.
- **Älä** paina tai koske sormilla oranssia neulansuojusta.
- **Älä** pistä pistosta vaatteiden läpi.
- **Älä** poista keltaista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** yritä laittaa keltaista korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.

Dupixent-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä esitäytetyt kynät ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.
- Säilytä käyttämättömät esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- **Älä** säilytä esitäytettyä kynää huoneenlämmössä (< 25 °C) yli 14:ää vuorokautta. Jos sinun on otettava pakkaus pois jääkaapista pysyvästi, kirjoita kyseinen päivämäärä muistiin ulkopakkauksessa sille varattuun tilaan ja käytä Dupixent 14 vuorokauden kuluessa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** lämmitä esitäytettyä kynää.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän jäätyä.
- **Älä** anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

A: Valmistele

A1. Ota esille tarvikkeet

Varmista, että sinulla on:

- Dupixent esitäytetty kynä
- 1 antiseptinen pyyhe*
- 1 vanutuppo tai sideharsotaitos*
- terävälle jätteelle tarkoitettu astia* (katso vaihe D)

** Ei toimiteta pakkauksen mukana*

A2. Katso etikettiä

- Varmista, että sinulla on oikea valmiste ja oikea annos.



A3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä

- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.



Älä käytä esitäytettyä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.



Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



A4. Tarkista lääke

Katso lääkettä esitäytetyssä kynässä olevasta ikkunasta.

Tarkista, että neste on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Huom.: Saatat havaita ilmakuplan. Tämä on normaalia.



Älä käytä esitäytettyä kynää, jos sen sisältämä neste on värjäytynyttä tai sameaa tai jos siinä näkyy hiutaleita tai hiukkasia.



Älä käytä esitäytettyä kynää, jos ikkuna on keltainen.



A5: Odota 30 minuuttia

Aseta esitäytetty kynä tasaiselle pinnalle ja anna sen lämmetä itseksensä huoneenlämmössä (alle 25 °C) vähintään 30 minuuttia.

⚠ Älä lämmitä esitäytettyä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

⚠ Älä anna esitäytetyn kynän olla suorassa auringonvalossa.

⚠ Älä säilytä Dupixent-valmistetta huoneenlämmössä yli 14:ää vuorokautta.



B. Valitse pistoskohta

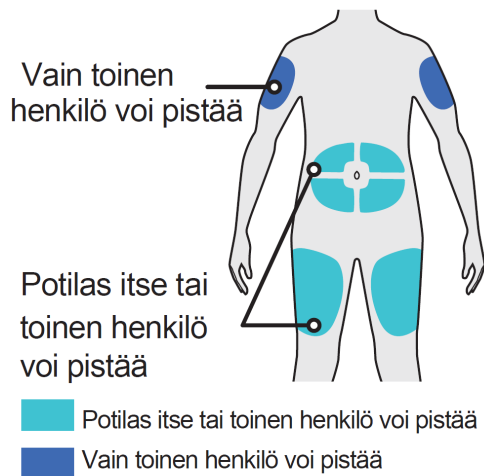
B1. Suositellut pistoskohdat ovat:

- **reisi**
- **vatsa**, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydelle navasta
- **olkavarsi**. Jos toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, se voidaan antaa myös olkavarren ulkosivuun.

Pistä Dupixent-pistos aina eri kohtaan.

⚠ Älä pistä pistosta vaatteiden läpi.

⚠ Älä pistä aristavaan tai vaurioituneeseen ihoon tai ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.



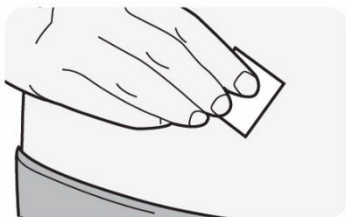
B2. Pese kädet



B3. Valmistele pistoskohta

- Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Anna ihon kuivua ennen kuin pistät pistoksen.

⚠ Älä koske pistoskohtaan äläkä puhalla siihen ennen pistoksen antamista.



C. Pistä pistos

C1. Poista keltainen korkki

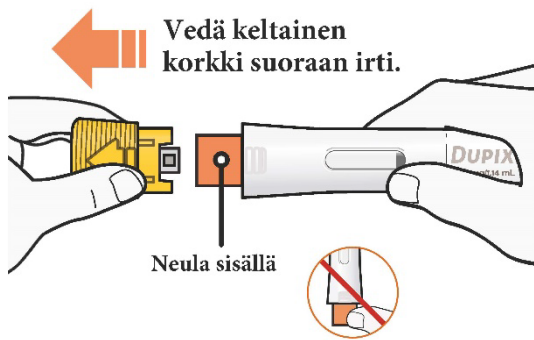
Vedä keltainen korkki suoraan irti.

Älä kierrä korkkia irti.

Älä poista keltaista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.

Älä paina tai kosketa sormilla oranssia neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

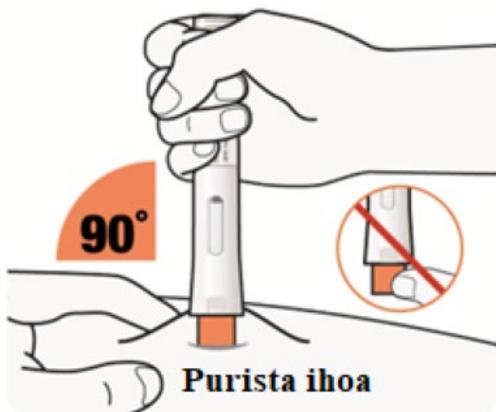
⚠ Älä laita keltaista korkkia takaisin esitäytettyyn kynään korkin irrottamisen jälkeen.



C2. Purista ihoa ja aseta

- Purista ihoa ennen injeksiota ja sen aikana.
- Puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.
- Aseta oranssi neulansuojus ihoa vasten. Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet ikkunan.
- Aseta oranssi neulansuojus ihoa vasten noin 90 asteen kulmassa.

⚠ Älä paina tai kosketa sormilla oranssia neulansuojusta. Neula on sen sisällä.

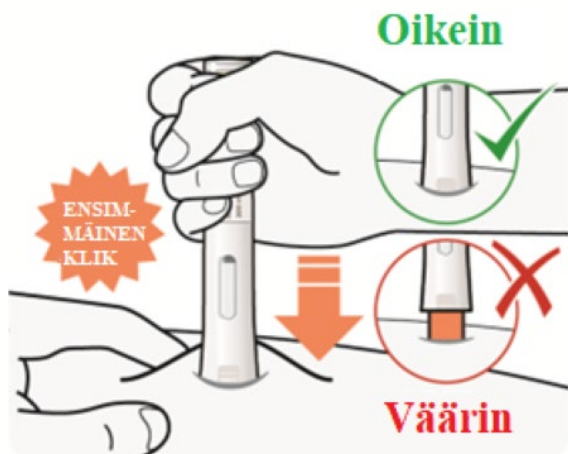


C3. Paina

Paina esitäytettyä kynää tiiviisti ihoa vasten niin, että et enää näe oranssia neulansuojusta, ja pidä kynää paikoillaan.

- Kuulet naksahduksen, kun pistoksen antaminen alkaa.
- Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.

Pistoksen antaminen saattaa kestää jopa 15 sekuntia.



Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

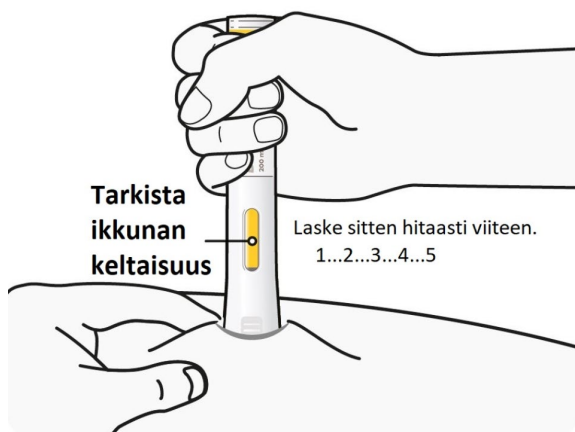
C4. Tukeva ote

Pidä esitäytetty kynä edelleen tiiviisti ihoa vasten.

- Saatat kuulla toisen naksahduksen.
- Varmista, että ikkuna on muuttunut kokonaan keltaiseksi.
- Laske sitten hitaasti viiteen.
- Nosta kynä iholta. Pistos on nyt annettu.

Jos ikkuna ei muutu kokonaan keltaiseksi, poista kynä iholta ja ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

⚠ Älä anna itsellesi toista annosta, ennen kuin olet keskustellut terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

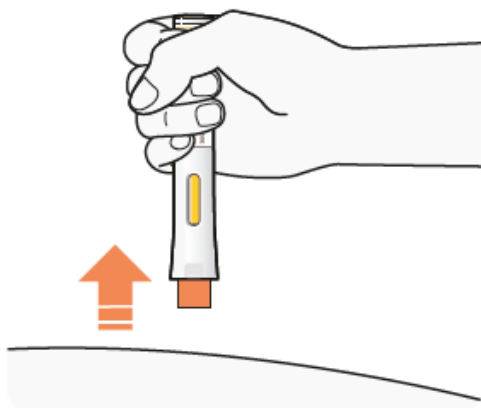


Ihon puristamista ei tarvita aikuisille eikä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.

C5. Poista

- Kun olet antanut pistoksen, poista esitäytetty kynä iholta nostamalla se suoraan ylös ja hävitä se välittömästi kohdassa D kuvatulla tavalla.
- Jos näet pistoskohdassa verta, paina sitä kevyesti vanutupolla tai sideharsotaitoksella.

 **Älä hiero ihoa pistoksen jälkeen.**



D. Hävitä

- Laita esitäytetyt kynät (neula sisällä) ja keltaiset korkit terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen.

Älä hävitä (tai heitä pois) esitäytettyjä kyniä (neula sisällä) ja keltaisia korkkeja talousjätteen mukana.

 **Älä laita keltaista korkkia takaisin paikoilleen.**

