

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Dupilumab 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml), egyszer használatos előretöltött fecskendőnként.

Dupilumab 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml), egyszer használatos előretöltött injekciós tollanként.

A dupilumab egy teljes egészében humán monoklonális antitest, amelyet kínaihőrcsög-ovarium-sejtekben állítanak elő, rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os dózisonként (2 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga steril oldat, amely látható részecskéktől mentes és pH-ja körülbelül 5,9.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Atopiás dermatitis

Felnőttek és serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A Dupixent súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

Asthma

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogén-monoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladással járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott (lásd 5.1 pont) olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogén-monoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladásal járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott (lásd 5.1 pont) olyan 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknél a közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

Krónikus rhinosinusitis orrpolipózissal (CRSwNP)

A Dupixent súlyos CRSwNP kiegészítő kezelésére javallott intranasalis kortikoszteroidokkal együtt alkalmazva olyan felnőtteknél, akiknél a szisztémás kortikoszteroidok és/vagy a műtét nem biztosítja a betegség megfelelő kontrollját.

Prurigo nodularis (PN)

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos prurigo nodularis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

Eosinophil oesophagitis (EoE)

A Dupixent eosinophil oesophagitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés nem biztosítja a betegség megfelelő kontrollját, nem tolerálják a konvencionális gyógyszeres kezelést vagy akiket konvencionális gyógyszeres kezelésre nem jelöltek (lásd 5.1 pont).

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A Dupixent emelkedett eosinophil-számmal járó, nem kontrollált, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott inhalációs kortikoszteroidokkal (ICS), hosszú hatású béta2-agonistával (long-acting beta2-agonist, LABA) és hosszú hatású muszkarinreceptor-antagonistával (long-acting muscarinic antagonist, LAMA); vagy ha az ICS nem megfelelő, akkor LABA-val és LAMA-val együtt alkalmazva felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Krónikus spontán urticaria (CSU)

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos, krónikus spontán urticaria kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és (2 éves vagy idősebb) gyermekeknél, akik nem reagálnak megfelelően a H1-receptor-antagonista antihisztaminokkal történő kezelésre, és akiknél még nem alkalmaztak anti-IgE terápiát a CSU kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie, amelyekben a dupilumab javallott (lásd 4.1 pont).

Adagolás

Atopiás dermatitis

Felnőttek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ, subcutan injekció formájában.

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők részére az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek részére a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg 4 hetente*, 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg kéthetente

*A kezelőorvos értékelése alapján a legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg testtömegű betegeknek a dózis kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek részére a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg 4 hetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg 4 hetente

A dupilumab topicalis kortikoszteroidokkal vagy nélkülük is alkalmazható. Topicalis kalcineurin-gátlókat lehet alkalmazni, ezeket azonban kizárólag az olyan problémás területekre kell fenntartani, mint például az arc, a nyak, a hajlatok és a nemi szervek tájéka.

Azoknál a betegeknek, akik 16 hetes, atopiás dermatitisre adott kezelésre nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. Ha a kezelést 16 héten túl folytatják, még javulhat egyes olyan betegek állapota, akiknél kezdetben csak részleges válasz alakul ki. Ha szükségessé válik a dupilumab-kezelés megszakítása, a betegek még továbbra is sikeresen újra kezelhetők.

Asthma

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknek és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknek és serdülőknek:

- A súlyos asztmában szenvedő és orális kortikoszteroidot szedő betegeknek vagy súlyos asztmában és társbetegségeként közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegeknek vagy társbetegségeként együttesen súlyos krónikus rhinosinuszitisben és orrpolipózisban szenvedő felnőtteknek kezdő dózisként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ, subcutan injekció formájában.
- Minden más betegnél kezdő dózisként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció), amelyet minden második héten 200 mg követ, subcutan injekció formájában.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek részére a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg kéthetente vagy 300 mg négyhetente
60 kg vagy több	200 mg kéthetente

Az elfogadott javallatnak megfelelően, az asthmában és társbetegséggént súlyos atopiás dermatitisben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a javasolt adagot a 2. táblázat mutatja.

Az egyidejűleg orális kortikoszteroiddal kezelt betegek szteroid-adagja csökkenthető, ha a dupilumab mellett klinikai javulás következett be (lásd 5.1 pont). A szteroid dózisát ajánlott fokozatosan csökkenteni (lásd 4.4 pont).

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál. A kezelés folytatásának szükségességét legalább évente felül kell vizsgálni, a kezelőorvos által az asthma, betegnél megállapított kontrolljának mértéke alapján.

Krónikus rhinosinusitis orrpolipózissal (CRSwNP)

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknél kezdő dózisként 300 mg, amelyet minden második héten 300 mg követ.

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál. Meg kell fontolni a kezelés felfüggesztését azoknál a CRSwNP miatt kezelt betegeknél, akik 24 hetes kezelést követően nem mutatnak választ. Néhány, kezdetben részleges választ mutató beteg javulhat a kezelés 24 héten túli folytatása esetén.

Prurigo nodularis (PN)

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknél kezdő dózisként 600 mg (2 db 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

A dupilumab topicalis kortikoszteroidokkal együtt vagy azok nélkül is alkalmazható.

A PN-re vonatkozó klinikai vizsgálati adatok legfeljebb 24 hétig kezelt betegekre vonatkozóan állnak rendelkezésre. Fontolóra kell venni a kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akik a PN 24 hetes kezelése után nem mutatnak terápiás választ.

Eosinophil oesophagitis (EoE)

A dupilumab ajánlott adagját felnőttek, és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek és serdülők részére az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, EoE-ben szenvedő felnőtteknél, és 1 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg	Adag
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg kéthetente
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg kéthetente
40 kg vagy több	300 mg hetente

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknél 300 mg minden második héten.

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál. 52 hétnél hosszabb ideig történő adagolást nem vizsgáltak. Fontolóra kell venni a kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akik a COPD 52 hetes kezelése után nem mutatnak terápiás választ.

Krónikus spontán urticaria (CSU)

Felnőttek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknél kezdő dózisként 600 mg (2 db 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Gyermekek és serdülők (6 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők részére a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, CSU-ban szenvedő, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél*

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg kéthetente
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg kéthetente

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknél az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Gyermekek (2 és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek részére a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, CSU-ban szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A dupilumab 24 hétnél hosszabb ideig történő adagolását nem vizsgáltak CSU-ban. 24 hétnél hosszabb ideig történő adagolás esetén a kezelés szükségességét rendszeresen ellenőrizni kell. Fontolóra kell venni a kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akik a CSU 24 hetes kezelése után nem mutatnak terápiás választ.

Kihagyott adag

Ha a hetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a lehető leghamarabb be kell adni a dózist, és új kezelési rendet kell indítani a kihagyott dózis beadásának dátumától.

Ha a kéthetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a kimaradt dózis után 7 napon belül adja be az injekciót, majd folytassa az adagolást az eredeti kezelési rend szerint. Ha a kimaradt dózis után nem adják be 7 napon belül a kihagyott dózist, akkor az eredeti kezelési rendnek megfelelő következő dózissal kell folytatni a kezelést.

Ha a négyhetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a kimaradt dózis után 7 napon belül adja be az injekciót, majd folytassa az adagolást az eredeti kezelési rend szerint. Ha a kimaradt dózis után nem adják be 7 napon belül a kihagyott dózist, akkor be kell adni a dózist, és új kezelési rendet kell indítani a kihagyott dózis beadásának dátumától.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknel (≥ 65 éves kor) nem javasolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincsenek rendelkezésre álló adatok májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Testtömeg

Nem javasolt az adag módosítása a testtömeg alapján 12 éves vagy idősebb, asthmában vagy EoE-ben szenvedő vagy felnőtt, atopiás dermatitisben vagy CRSwNP-ben, PN-ben, COPD-ben, vagy CSU-ban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitisben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, súlyos asthmában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták CRSwNP-ben szenvedő, 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták PN-ben szenvedő, 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták EoE-ben szenvedő, 1 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták COPD-ben szenvedő, 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták CSU-ban szenvedő, 2 év alatti gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő (subcutan) beadásra.

A dupilumab előretöltött injekciós toll felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

A dupilumab előretöltött fecskendő felnőtteknél és 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható. A dupilumab előretöltött injekciós toll nem a 2 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál.

A dupilumabot subcutan injekcióként kell beadni a combba vagy a hasba, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet. Ha valaki más adja be az injekciót, a felkar is használható.

Mindegyik előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Azon javallatok esetén, ahol 600 mg-os kezdő adagra van szükség (lásd Adagolás a 4.2 pontban), kettő 300 mg-os injekciót kell beadni egymás után, két különböző helyre.

Ajánlott az injekciót minden alkalommal más helyre beadni. A dupilumab beadásánál kerülni kell az érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrfelületeket.

A dupilumabot beadhatja a beteg saját maga, illetve a beteg gondozója is, amennyiben a beteget gondozó orvos ezt megfelelőnek találja. Az alkalmazása előtt a beteg tájékoztató végén lévő Használati útmutatóban leírtaknak megfelelő képzést kell nyújtani a betegnek és/vagy gondozójának a dupilumab előkészítéséről és beadásáról. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a dupilumabot vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. A 6 hónaposnál idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél javasolt, hogy a dupilumabot a gondozó adja be.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Asthma és a COPD akut exacerbációi

A dupilumab nem alkalmazható az asthma vagy a COPD akut tüneteinek vagy akut exacerbációinak kezelésére. A dupilumab nem alkalmazható akut bronchospasmus vagy status asthmaticus kezelésére.

Kortikoszteroidok

A dupilumab-kezelés elkezdésekor a szisztémás, topicalis vagy inhalációs kortikoszteroidok alkalmazását nem ajánlott hirtelen abbahagyni. Adott esetben a kortikoszteroid dózisát fokozatosan, közvetlen orvosi felügyelet mellett kell csökkenteni. A kortikoszteroid-dózis csökkentése szisztémás megvonási tünetekkel és/vagy az eddig a szisztémás kortikoszteroidok által elfedett betegségek megjelenésével járhat.

A 2. típusú gyulladás biomarkereit a szisztémás kortikoszteroid alkalmazás szupprimálhatja. Ezt az orális kortikoszteroidokat szedő betegek 2. típusú státuszának megállapításakor figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont).

Túlérzékenység

Szisztémás túlérzékenységi reakció (azonnali vagy késleltetett) kialakulása esetén a dupilumab alkalmazását haladéktalanul fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Anafilaxiás reakció, angiooedema és szérumbetegség/szérumbetegség-szerű reakció eseteiről számoltak be. Az anafilaxiás reakciók és az angiooedema kialakulását a dupilumab-injekció beadását követően 7 napon belül, de akár percekben belül is észlelték (lásd 4.8 pont).

Eosinophiliával járó állapotok

Eosinophil pneumonia és polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisnak (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) megfelelő vasculitis eseteit jelentették dupilumabbal az asthma fejlesztési programban részt vevő felnőtt betegeknek. EGPA-nak megfelelő vasculitis eseteit jelentették a dupilumabbal és a placebóval kapcsolatban a CRSwNP fejlesztési programban részt vevő, társbetegségként asthma-ban szenvedő felnőtt betegeknek. A kezelőorvosnak figyelnie kell az eosinophiliában szenvedő betegeket az esetlegesen megjelenő vasculitises kiütés, rosszabbodó pulmonalis tünetek, cardialis szövődmények és/vagy neuropathia tekintetében. Az asthma miatt kezelt betegeknek súlyos szisztémás eosinophilia jelentkezhethet, ami időnként olyan, gyakran szisztémás kortikoszteroiddal kezelt állapotok klinikai jellemzőit mutatja, mint az eosinophil pneumonia vagy a polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisnak megfelelő vasculitis. Ezek az események időnként, de nem mindig az orális kortikoszteroid-kezelés csökkentésével járhatnak együtt.

Féregfertőzés

Az ismerten féregfertőzésben szenvedő betegek nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban. A dupilumab az IL-4/IL-13 jelátvitel gátlása révén befolyásolhatja a féregfertőzésekre adott immunválaszt. A fennálló féregfertőzésben szenvedő betegeket a dupilumab alkalmazásának megkezdése előtt kezelni kell. Amennyiben a beteg a dupilumab-kezelés ideje alatt válik fertőzötté, és nem reagál a féreghajtó terápiára, a fertőzés megszűnéséig fel kell függeszteni a dupilumab-kezelést. Az asthma fejlesztési programban részt vevő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknek enterobiasis eseteit jelentették (lásd 4.8 pont).

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő események

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő eseményeket jelentettek a dupilumabbal kapcsolatban, elsősorban az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknek. Néhány beteg kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő látászavarokról (pl. homályos látás) számolt be (lásd 4.8 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy jelentsék a kezelőorvosuknak, ha újonnan fellépő, szemet érintő tüneteket tapasztalnak vagy a fennálló, szemet érintő tünetek rosszabbodnak. Szükség esetén szemészeti kivizsgálást kell végezni azoknál a dupilumabbal kezelt betegeknek, akiknél a szokásos kezelés hatására el nem múló kötőhártya-gyulladás alakul ki vagy akiknél szaruhártya-gyulladásra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Egyidejűleg fennálló asthma-ban szenvedő betegek

Azoknak a dupilumab-kezelést kapó betegeknek, akik egyidejűleg asthma-ban is szenvednek, a kezelőorvosukkal történt megbeszélés nélkül nem szabad az asthma-kezelésüket módosítani vagy abbahagyni. Az egyidejűleg fennálló asthma-ban is szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell a dupilumab-kezelés abbahagyása után.

Védőoltások

Élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások dupilumabbal egyidejűleg történő beadását kerülni kell, mivel a klinikai biztonságosságot és hatásosságot nem igazolták. Ajánlott, hogy a beteg a jelenlegi védőoltási irányelvek alapján megkapjon minden, élő, valamint élő, attenuált

kórokozót tartalmazó védőoltást a dupilumab-kezelés elkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre az élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások beadásával kapcsolatos, pontosabb iránymutatást alátámasztó klinikai adatok a dupilumabbal kezelt betegeknek. A Tdap- és meningococcus-poliszacharid eredetű védőoltásokra adott immunválaszokat értékelték (lásd 4.5 pont).

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 80 (E433)

Ez a gyógyszer 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os dózisonként (2 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vakcinációra adott immunválaszt egy olyan vizsgálatban értékelték, amelyben atopiás dermatitises betegeket kezeltek 16 hétig, hetente egyszer adott 300 mg dupilumabbal. A dupilumab 12 hétig tartó alkalmazását követően a betegek egy Tdap (T-sejt-dependens) oltást és egy meningococcus eredetű poliszacharid oltást (T-sejt-dependens) kaptak, majd 4 hét elteltével értékelték az immunválaszt. Mind a tetanus-vakcinára, mind a meningococcus eredetű poliszacharid vakcinára adott antitestválasz hasonló volt a dupilumabbal kezelt és a placebót kapó betegeknek. A vizsgálatban nem tapasztaltak nemkívánatos kölcsönhatásokat a dupilumab és az élő kórokozókat nem tartalmazó egyik vakcina között sem.

Következésképpen, a dupilumabbal kezelt betegek kaphatnak inaktivált vagy élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinát. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokra vonatkozó információkért lásd a 4.4 pontot.

Egy atopiás dermatitises betegeknek végzett klinikai vizsgálatban értékelték a dupilumabnak a CYP-szubsztrátok farmakokinetikájára gyakorolt hatásait. Az ebből a vizsgálatból nyert adatok nem mutattak arra, hogy a dupilumab klinikailag jelentős hatást fejtene ki a CYP1A2-, CYP3A-, CYP2C19-, CYP2D6- vagy CYP2C9-aktivitásra.

A dupilumab várhatóan nincs hatással az együtt alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikájára. Populációs vizsgálatok alapján a közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegeknek az együtt alkalmazott gyógyszerek nem voltak hatással a dupilumab farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dupilumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukció toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A dupilumab terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az alkalmazás várható előnyei nagyobbak a magzatot fenyegető potenciális kockázatoknál.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dupilumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a dupilumab-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az állatkísérletek nem mutattak ki fertilitás-károsodást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dupilumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások atopiás dermatitisben, aszmában vagy CRSwNP-ben szenvedő betegeknél az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (köztük az erythema, az oedema, a pruritus, a fájdalom, és a duzzanat), a kötőhártya-gyulladás, az allergiás kötőhártya-gyulladás, az arthralgia, az oralis herpes és az eosinophilia voltak. További mellékhatást, az injekció beadásának helyén fellépő véraláfutást vagy haematomát jelentettek EoE-ben, COPD-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél. További mellékhatásokat – az injekció beadásának helyén fellépő induratiót és dermatitist – jelentettek COPD-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél. További mellékhatást, az injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütést jelentettek COPD-ben szenvedő betegeknél. Szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció, anafilaxiás reakció és ulceratív keratitis ritka eseteiről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A dupilumab 8. táblázatban ismertetett biztonságossági adatai elsősorban az atopiás dermatitisben, aszmában és CRSwNP-ben szenvedő betegekkel végzett, 12 randomizált, placebokontrollos vizsgálatból származnak. Ezek a vizsgálatok, amelyekben 4206 beteg kapott dupilumabot és 2326 beteg kapott placebót a kontrollos időszakban, a dupilumab összesített biztonsági profilját reprezentálják.

A 8. táblázat szervrendszer és gyakoriság szerint ismerteti a klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatal után megfigyelt mellékhatásokat, a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

8. táblázat: A mellékhatások felsorolása

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>	Gyakori	Conjunctivitis* Oralis herpes*
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	Eosinophilia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem gyakori Ritka	Angiooedema [#] Anafilaxiás reakció Szerumbetegség Szerumbetegséghez hasonló reakciók
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	Gyakori Nem gyakori Ritka	Allergiás conjunctivitis* Keratitis* [#] Blepharitis* [†] Szemviszketés* [†] Szemszárazság* [†] Ulceratív keratitis* ^{#†}

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Nem gyakori	Kiütések az arcon [#]
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Gyakori	Arthralgia [#]
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (köztük az erythema, az oedema, a pruritus, a fájdalom, a duzzanat, és a véraláfutás)

*Szembetegségek, szemészeti tünetek és orális herpesz elsősorban az atopiás dermatitis vizsgálatokban jelentkezett.

[†]A szemviszketés, a blepharitis, és a szemszárazság gyakorisága gyakori, az ulceratív keratitisé pedig nem gyakori volt az atopiás dermatitis vizsgálatokban.

[#]Forgalomba hozatal utáni bejelentésekből.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Anafilaxiás reakció, angiooedema és szérumbetegség/szérumbetegség-szerű reakció eseteiről számoltak be a dupilumab alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő események

Kötőhártya-gyulladás és szaruhártya-gyulladás gyakrabban jelentkezett dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél, a placebót kapókkal összehasonlítva az atopiás dermatitis vizsgálatokban. A legtöbb, kötőhártya-gyulladásban vagy szaruhártya-gyulladásban szenvedő beteg meggyógyult vagy javult a kezelési időszak alatt. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett (OLE) hosszú távú atopiás dermatitis vizsgálatban (AD-1225) a kötőhártya-gyulladás és a keratitis gyakorisága az 5. év végén hasonló volt a placebokontrollos atopiás dermatitis vizsgálatokban a dupilumab-karon megfigyeltekhez. Az aszmában vagy COPD-ben szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás és a szaruhártya-gyulladás gyakorisága alacsony és hasonló volt a dupilumabnál és a placebónál. A CRSwNP-ben vagy PN-ben szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás gyakorisága magasabb volt a dupilumabnál mint a placebónál, ugyanakkor alacsonyabb volt az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél megfigyeltekhez képest. Az EoE-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás gyakorisága alacsony és hasonló volt a dupilumab- és a placebo-csoport között. A CRSwNP, a PN, az EoE és a CSU fejlesztési programban szaruhártya-gyulladást nem jelentettek (lásd 4.4 pont).

Eczema herpeticum

A felnőttekkel végzett, 16 hetes monoterápiás, atopiás dermatitis vizsgálatokban a dupilumabot alkalmazó csoportokban és a placebo-csoportban 1%-nál kevesebben számoltak be eczema herpeticumról. A felnőttekkel végzett, 52 hétig tartó dupilumab + TCS atopiás dermatitis vizsgálatban a dupilumab + TCS csoport 0,2%-ánál, míg a placebo + TCS csoport 1,9%-ánál számoltak be eczema herpeticumról. Ezek az gyakoriságok változatlanok voltak az 5. év végén a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

Eosinophilia

Atopiás dermatitis, asthma, CRSwNP, COPD, vagy CSU indikáció esetén a dupilumabbal kezelt betegeknél az eosinophil-szám kiindulási értékéhez viszonyított átlagos kezdeti emelkedése nagyobb volt, mint a placebót kapó betegeknél. Az eosinophil-szám a vizsgálati kezelés alatt megközelítőleg a kiindulási értékre csökkent, és az aszmában szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű, kiterjesztett, biztonságossági vizsgálatban (TRAVERSE) pedig visszatért a kiindulási értékre. Az eosinophil-szám átlagértéke a vérben a kiindulási érték alá csökkent a 20. hétre és az 5. év végéig ezen az értéken maradt a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225). PN-ben a vér-eosinophil-szám átlagértékének emelkedését nem figyelték meg a placebo-hoz képest (PRIME és PRIME2). Az eosinophil-szám átlagértéke és mediánja a vérben közel kiindulási értékre csökkent vagy

a kiindulási értékek alatt maradt EoE-ben vagy COPD-ben (BOREAS és NOTUS vizsgálat) szenvedő betegeknel a vizsgálati kezelés alatt.

Kezelés során kialakuló eosinophiliát (≥ 5000 sejt/ μ l) a dupilumabbal kezelt betegek $< 3\%$ -ánál és a placebót kapó betegek $< 0,5\%$ -ánál figyeltek meg (SOLO 1, SOLO 2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE; SINUS-24 és SINUS-52, PRIME és PRIME2 vizsgálat; TREET vizsgálat A és B rész, BOREAS és NOTUS vizsgálat, CUPID A, B és C vizsgálat).

Kezelés során kialakuló eosinophiliát (≥ 5000 sejt/ μ l) a dupilumabbal kezelt betegek $8,4\%$ -ánál és a placebót kapó betegek 0% -ánál figyeltek meg az AD-1539 vizsgálatban. Az eosinophil-szám medián értéke a kiindulási érték alá csökkent a kezelési időszak végére.

Fertőzések

A felnőttekkel végzett, 16 hetes monoterápiás, atopiás dermatitis klinikai vizsgálatokban a placebót kapó betegek $1,0\%$ -ánál, míg a dupilumabbal kezelt betegek $0,5\%$ -ánál számoltak be súlyos fertőzésekről. A felnőttekkel végzett, 52 hetes atopiás dermatitisszel kapcsolatos CHRONOS vizsgálatban a placebót kapó betegek $0,6\%$ -ánál, míg a dupilumabbal kezelt betegek $0,2\%$ -ánál számoltak be súlyos fertőzésekről. A súlyos fertőzések gyakorisága változatlan volt az 5. év végén a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, az asthmával kapcsolatos klinikai vizsgálatok összesített biztonságossági adatai alapján. A 24 hetes biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek $1,0\%$ -ánál, és a placebót kapó betegek $1,1\%$ -ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. Az 52 hetes QUEST vizsgálatban a dupilumabbal kezelt betegek $1,3\%$ -ánál, és a placebót kapó betegek $1,4\%$ -ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a CRSwNP-vel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az 52 hetes SINUS-52 vizsgálatban a dupilumabbal kezelt betegek $1,3\%$ -ánál, és a placebót kapó betegek $1,3\%$ -ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a PN-nel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az összesített biztonságossági adatok alapján súlyos fertőzést a dupilumabbal kezelt betegek $1,3\%$ -ánál és a placebót kapó betegek $1,3\%$ -ánál jelentettek.

A fertőzések összesített incidenciája számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében ($32,0\%$) a placebóval ($24,8\%$) összehasonlítva az EoE-ben szenvedő betegekkel végzett TREET vizsgálatok (A és B rész) 24 hetes, összesített biztonságossági adatai alapján. A fertőzések összesített incidenciája számszerűleg magasabb volt a placebo esetében ($41,2\%$) a dupilumabbal ($35,8\%$) összehasonlítva az EoE KIDS vizsgálatban (A rész). Az EoE TREET vizsgálatokban (A és B rész) a 24 hetes összesített biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek $0,5\%$ -ánál, míg a placebót kapó betegek 0% -ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. Az EoE KIDS vizsgálatban (A rész) nem jelentettek súlyos fertőzéseket. A számos kifejezés alatt jelentett (ideértve többek között a COVID-19-fertőzést, a sinusitist, és a felső légúti fertőzést) felső légúti fertőzések száma számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében ($17,2\%$) a placebóval ($10,3\%$) összehasonlítva az EoE TREET vizsgálatban (A és B rész) és számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében ($26,9\%$) a placebóval ($20,6\%$) összehasonlítva az EoE KIDS (A rész) vizsgálatban.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a COPD-vel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. A dupilumabbal kezelt betegek $4,9\%$ -ánál, és a placebót kapó betegek $4,8\%$ -ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

A CUPID (A, B, és C) vizsgálatból származó, összesített biztonságossági adatok alapján nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva,

a CSU-val kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az összesített biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek 0,5%-ánál, és a placebót kapó betegek 0,5%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. A PKM16982 vizsgálatban nem figyeltek meg súlyos fertőzéseket a dupilumabbal kezelt gyermekeknél.

Immunogenitás

Mint minden terápiás célra használt fehérje, úgy a dupilumab esetében is fennáll az immunogenitás lehetősége.

A gyógyszerellenes antitest (ADA) válaszok általában nem jártak a dupilumab expozíciójára, biztonságosságára vagy hatásosságára kifejtett hatással.

Az 52 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben, aszmában, vagy CRSwNP-ben szenvedő betegek körülbelül 5%-ánál alakult ki ADA a dupilumabbal szemben. Körülbelül 2%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 2%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 24 hétig kéthetente 300 mg dupilumabot kapó, PN-ben szenvedő felnőtt betegekénél, a 16 hétig kéthetente 200 mg, négyhetente 200 mg vagy négyhetente 300 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő (6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél és az 52 hétig kéthetente 100 mg vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, aszmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél. Hasonló ADA-választ figyeltek meg a legfeljebb 5 évig dupilumabbal kezelt, atopiás dermatitisben szenvedő felnőtt betegekénél a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

A 16 hétig, 2 hetente 300 vagy 200 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő serdülők körülbelül 16%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 5%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az 52 hétig, 2 hetente 200 mg dupilumabot kapó, aszmában szenvedő betegek körülbelül 9%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 4%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 4%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az 52 hétig, hetente 300 mg (testtömeg ≥ 40 kg), kéthetente 300 mg (≥ 30 kg – < 60 kg), kéthetente 200 mg (≥ 15 kg – < 30 kg), vagy kéthetente 100 mg (≥ 5 kg – < 15 kg) dupilumabot kapó, EoE-ben szenvedő, 1 éves vagy idősebb betegek körülbelül 1%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Tartósan fennálló ADA-válasz és neutralizálóantitest-termelődés nem jelentkezett.

Az 52 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, COPD-ben szenvedő betegek körülbelül 8%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 3%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

A 24 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő felnőtt betegek és a 2 hetente 300 mg vagy 200 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő serdülők körülbelül 4,7%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 0,5%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 1%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek. Nem jelentkezett pozitív ADA-válasz a dupilumabbal szemben a CSU-ban szenvedő, 24 héten át négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg, vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó 2 éves és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél.

Életkortól és betegpopulációtól függetlenül, a placebo csoportok betegeinek legfeljebb 7%-a mutatott dupilumab-ellenes antitestre való pozitivitást. Legfeljebb 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és legfeljebb 2%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az elfogadott adagolási rendnek megfelelően dupilumabot kapó betegek kevesebb mint 1%-ánál tapasztaltak magasabb titerű, csökkent expozícióval és hatásossággal társuló ADA-választ. Emellett a magas ADA-titerrel összefüggésben egy betegnél jelentkezett szérumbetegség és egy betegnél szérumbetegség-szerű reakció ($< 0,1\%$) (lásd 4.4 pont)

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát egy 250, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1526) értékelték. A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél hasonló volt az atopiás dermatitises felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát egy 367, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1652) értékelték. A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél hasonló volt az atopiás dermatitises serdülő és felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab biztonságosságát egy 161, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1539) értékelték. A vizsgálat egy 124, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegből álló alcsoportot is tartalmazott. A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél hasonló volt az atopiás dermatitises felnőtt és 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülő beteggel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitis

A dupilumab biztonságosságát 27, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos, kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitisben szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték (AD-1924). A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél összhangban volt a közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitises felnőtt és 6 hónapos vagy idősebb gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Asthma

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, asthmában szenvedő gyermek és serdülő vett részt az 52 hetes QUEST vizsgálatban. A megfigyelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt.

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát 89, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték, őket vonták be egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba (TRAVERSE). A vizsgálatban a betegeket legfeljebb 96 hétig követték. A dupilumab TRAVERSE vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a kulcsfontosságú (pivótális) asthma-vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profillal, melyekben a kezelést 52 hétig alkalmazták.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

Közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél (VOYAGE vizsgálat) további mellékhatásként enterobiasist jelentettek a dupilumabot kapó csoport 1,8%-ánál (5 beteg), míg a placebót kapó csoportnál nem jelentettek ilyen mellékhatást. Minden enterobiasis eset enyhe vagy közepesen súlyos volt és a betegek féregellenes kezelés mellett meggyógyultak, a dupilumab-kezelés felfüggesztése nélkül.

Közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél eosinophiliát (eosinophil-szám a vérben: ≥ 3000 sejt/ μ l vagy a vizsgálóorvos megítélése szerint nemkívánatos esemény) a dupilumabot kapó csoport 6,6%-ánál és a placebót kapó csoport 0,7%-ánál jelentettek. Az eosinophilia esetek többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt és nem járt klinikai

tünetekkel. Az esetek átmenetiek voltak, idővel enyhültek és dupilumab-kezelés felfüggesztésére nem került sor.

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION) értékelték közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti olyan gyermekeknél, akik korábban részt vettek a VOYAGE vizsgálatban. Az EXCURSION vizsgálatba belépő 365 betegből 350-en fejezték be az 52 hetes kezelést, és 228 beteg pedig az összesen 104 hetes kezelési időszakot (VOYAGE és EXCURSION). A dupilumab EXCURSION vizsgálatban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja az 52 hetes kezelési időszakban összhangban volt a kulcsfontosságú (pivótális) asthma-vizsgálatban (VOYAGE) megfigyelt biztonságossági profillal.

EoE

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

Összesen 99, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő gyermek és serdülő vett részt a TREET vizsgálatban (A és B rész). A megfigyelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt.

1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A dupilumab biztonságosságát egy klinikai vizsgálatban értékelték 101, 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő gyermeknél (EoE KIDS A rész). A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél összhangban volt az EoE-ben szenvedő felnőtt és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

A vizsgálat A részét teljesítő, összesen 98 betegnek lehetősége volt részt venni egy 36 hetes, aktív kezelést alkalmazó, kiterjesztett vizsgálatban (EoE KIDS B rész). A dupilumab 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Krónikus spontán urticaria

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát a CUPID (A, B, és C) vizsgálatban értékelték 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeknél és serdülőknél. Egy, dupilumabbal kezelt serdülőnél jelentettek nemkívánatos eseményt.

Gyermekek (2 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát a PKM16982 és a CUPID (A és C) vizsgálatokba bevont 18, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeknél értékelték. Ezek az adatok általánosságban összhangban voltak a dupilumabbal kezelt, CSU-ban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profillal.

Hosszú távú biztonságosság

Atopiás dermatitis

A dupilumab+TCS-nek az atopiás dermatitisben szenvedő felnőtt betegekkel végzett CHRONOS vizsgálatban 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal. A dupilumab hosszú távú biztonságossági profilját, egy, 6 hónapos és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegekkel végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték. A dupilumab 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja hasonló volt, mint az AD-1526, az AD-1652, és az AD-1539 vizsgálatokban a 16. héten megfigyelt biztonságosság profil. A dupilumab gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja összhangban volt az atopiás dermatitisben szenvedő felnőtteknél tapasztaltakkal.

A dupilumab ismételt dózisainak hosszú távú biztonságosságát értékelték egy 3. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, kiterjesztett (OLE) vizsgálatban (AD-1225) 2677, közepesen súlyos vagy súlyos AD-ben szenvedő felnőtt betegnél, köztük 179 olyan betegnél, akik legalább 260 hétig részt vettek a vizsgálatban. A betegek 300 mg dózist kaptak hetente (99,7%). A dupilumab ebben a vizsgálatban 5 évig megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja általánosságban összhangban volt a kontrollált vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profillal.

Asthma

A dupilumabnak a 96 hetes hosszú távú biztonságossági vizsgálatban (TRAVERSE) megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a kulcsfontosságú (pivotális) asthma-vizsgálatokban (melyekben a kezelést legfeljebb 52 hétig alkalmazták) megfigyelt biztonságossági profillal.

A dupilumabnak az 52 hetes hosszú távú (EXCURSION) vizsgálatban részt vevő, asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profilja az 52 hetes kezelési időszakban összhangban volt a kulcsfontosságú (pivotális) asthma-vizsgálatban (VOYAGE) megfigyelt biztonságossági profillal.

CRSwNP

A dupilumabnak a CRwNP-ben szenvedő betegeknél 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 24. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Eosinophil oesophagitis

A dupilumabnak a felnőtteknél, a 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél (TREET C rész) és az 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél (EoE KIDS B rész) az 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja általánosságban összhangban volt a TREET vizsgálat A és B részében a 24. héten és az EoE KIDS vizsgálat A részében a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A dupilumab túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Túlادagolás esetén a beteget a mellékhatások okozta jelek vagy tünetek esetleges kialakulása tekintetében monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb bőrgyógyászati készítmények, dermatitis készítményei, corticosteroidok kivételével
ATC kód: D11AH05

Hatásmechanizmus

A dupilumab egy, az interleukin-4- és az interleukin-13-jelátvitelt gátló, rekombináns, humán IgG4 monoklonális antitest. A dupilumab az I. típusú receptoron (IL-4R α / γ c) keresztül gátolja az IL-4 jelátvitelt, a II. típusú receptoron (IL-4R α /IL-13R α) keresztül pedig az IL-4 és az IL-13 jelátvitelt egyaránt. Az IL-4-nek és az IL-13-nek jelentős szerepe van a 2. típusú gyulladásos betegségek, mint az atopiás dermatitis, az asthma, a CRSwNP, a PN, az EoE, a COPD, és a CSU patomechanizmusában. A betegekben az IL-4/IL-13 útvonal dupilumabbal való gátlása csökkenti számos, 2. típusú gyulladásos mediátor szintjét.

Farmakodinámiás hatások

Atopiás dermatitisszel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a dupilumab-kezelés a 2. típusú immunbiomarkerek, például a thymus- és aktiváció által szabályozott kemokin (TARC/CCL17), a teljes szérumban IgE és a szérumban található allergénspecifikus IgE koncentrációjának a kiindulási értékhez viszonyított csökkenésével járt. A laktát-dehidrogenáz (LDH), az AD (atopiás dermatitis)-betegség aktivitásával és súlyosságával összefüggő biomarker csökkenését figyelték meg a dupilumab-kezelés kapcsán atopiás dermatitisben szenvedő felnőtteknél és serdülőknél.

Az asthma-ban szenvedő felnőtteknél és serdülőknél a dupilumab-kezelés a placebohoz képest jelentősen csökkentette a klinikai vizsgálatokban értékelt 2. típusú biomarkereket, azaz a FeNO-t és az eotaxin-3, az össz-IgE, az allergénspecifikus IgE, a TARC és a periosztin keringésben mérhető koncentrációit. A 2. típusú gyulladásos biomarkereknek ez a csökkenése összehasonlítható volt a 2 hetente 200 mg és a 2 hetente 300 mg adagolási rend esetén. Az asthma-ban szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a dupilumab-kezelés a placebohoz képest jelentősen csökkentette a FeNO-t és a klinikai vizsgálatokban értékelt 2. típusú biomarkereket, azaz az össz-IgE, az allergénspecifikus IgE, és a TARC keringésben mérhető koncentrációit. 2 hetes kezelés után ezeknek a markereknek a gátlása, a lassabban csökkenő IgE kivételével, közel maximális volt. Ez a hatás a kezelés teljes időtartama alatt fennállt.

A COPD-ben szenvedő betegeknek a dupilumab-kezelés a placebóval összehasonlítva csökkentette a 2. típusú biomarkereket, köztük a FeNO-t és az össz-IgE-t. A FeNO 4 hét alatt csökkent. Ez a 2. típusú biomarkerekre gyakorolt hatás a dupilumab-kezelés teljes időtartama alatt fennállt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság atopiás dermatitis esetében

Atopiás dermatitisben szenvedő felnőttek

A monoterápiában, illetve topicalis kortikoszteroidokkal együtt alkalmazott dupilumab hatásosságát és biztonságosságát három kulcsfontosságú (pivotális), randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (SOLO 1, SOLO 2 és CHRONOS) értékelték 2119, legalább 18 éves vagy idősebb olyan betegnél, akik a Vizsgálók általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerint ≥ 3 -as pontszámú, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedtek, az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző indexük (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 , a testfelület (body surface area, BSA) érintettségük pedig legalább $\geq 10\%$ volt. A feltételeknek megfelelő, a három vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően a topicalisan alkalmazott gyógyszerekre.

A betegek mindhárom vizsgálatban a következő dupilumab-dózisokat kapták subcutan (sc.) injekcióban: 1) dupilumab 600 mg-os kezdő dózist (két 300 mg-os injekciót) az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 300 mg adag követett; vagy 2) dupilumab 600 mg-os kezdő dózist, amelyet hetente egyszer (QW) 300 mg adag követett; vagy 3) az ezeknek megfelelő placebót. Amennyiben szükség volt az atopiás dermatitis elviselhetetlen tüneteinek kezelésére, a betegek kiegészítő kezelést kaphattak (amely magasabb potenciájú topicalis szteroidokat vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket tartalmazott) a vizsgálóorvos döntése szerint. A kiegészítő kezelést kapó betegeket nem reagálónak tekintették.

Végpontok

Az elsődleges kompozit végpont mindhárom kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy ez a szám ≥ 2 ponttal csökkent a 0 és 4 közötti IGA-skálán, illetve azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább 75%-kal javult az EASI (EASI-75). A fő másodlagos és az egyéb, klinikailag releváns másodlagos végpontokat az 9. táblázat ismerteti.

Kiindulási adatok

A monoterápiás vizsgálatokban (SOLO 1 és SOLO 2) valamennyi kezelési csoportban az átlagéletkor 38,3 év, az átlag testtömeg pedig 76,9 kg volt. A résztvevők 42,1%-a nő volt, 68,1%-a fehérbőrű, 21,8%-a ázsiai, 6,8%-a pedig feketebőrű. Ezekben a vizsgálatokban a betegek 51,6%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 3 (közepesen súlyos AD), 48,3%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 4 (súlyos AD) volt, továbbá a betegek 32,4%-a kapott korábban szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket. A kiindulási átlag EASI-pontszám 33,0, a pruritus-numerikus értékelő skála (Numerical Rating Scale, NRS) hetente átlagolt kiindulási értéke 7,4, a kiindulási átlagos betegorientált eczema-skála (POEM) pontszám 20,5, a kiindulási átlagos dermatológiai életminőségi index (DLQI) 15,0, a kiindulási átlagos kórházi szorongásra és depresszióra vonatkozó skála (HADS) összpontszám pedig 13,3 volt.

Az együttesen TCS-t is alkalmazó vizsgálatban (CHRONOS) valamennyi kezelési csoportban az átlagéletkor 37,1 év, az átlag testtömeg pedig 74,5 kg volt. A résztvevők 39,7%-a nő volt, 66,2%-a fehérbőrű, 27,2%-a ázsiai, 4,6%-a pedig feketebőrű. Ebben a vizsgálatban a betegek 53,1%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 3 (közepesen súlyos AD), 46,9%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 4 volt, továbbá a betegek 33,6%-a kapott korábban szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket. A kiindulási átlag EASI-pontszám 32,5, a pruritus-NRS hetenkénti kiindulási értéke 7,3, a kiindulási átlagos POEM-pontszám 20,1, a kiindulási átlagos DLQI 14,5, a kiindulási átlagos HADS-összpontszám pedig 12,7 volt.

Klinikai válasz

16 hetes monoterápiás vizsgálatok (SOLO 1 és SOLO 2) és 52 hetes, TCS-ekkel együtt alkalmazott kezelés (CHRONOS)

A SOLO 1, a SOLO 2, és a CHRONOS vizsgálatban, a kezelés megkezdésétől a 16. hétig, a dupilumab-kezelésre randomizált betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el az IGA 0 vagy 1-et, az EASI-75-öt és/vagy a pruritus-NRS ≥ 4 pontos javulását (fő másodlagos végpont), mint azok, akik placebót kaptak (lásd 9. táblázat).

A kizárólag dupilumabra vagy dupilumab + TCS kezelésre randomizált betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a pruritus-NRS gyors javulását, mint azok, akik placebót vagy placebo + TCS kezelést kaptak (meghatározása: ≥ 4 pontos javulás már a 2. héten; p-értékek rendre: $p < 0,01$ és $p < 0,05$).

A CHRONOS vizsgálatban a dupilumab-kezelés hatásának tartós fennmaradását figyelték meg az 52. hétig (lásd 9. táblázat).

A három vizsgálat elsődleges kompozit végpontjainak, valamint a fő másodlagos és az egyéb, klinikailag releváns másodlagos végpontjainak hatásossági eredményeit a 9. táblázat ismerteti.

9. táblázat: A dupilumab-monoterápia hatásossági eredményei a 16. héten (teljes csoportanalízis, full analysis set – FAS), valamint a TCS-ekkel együtt alkalmazott kezelés hatásossági eredményei a 16. és az 52. héten

	SOLO 1 a 16. héten (FAS) ^b		SOLO 2 a 16. héten (FAS) ^b		CHRONOS a 16. héten (FAS) ^h		CHRONOS az 52. héten (FAS az 52. héten) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg kéthetente	Placebo	Dupilumab 300 mg kéthetente	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg kéthetente + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg kéthetente + TCS
Randomizált betegek	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 or 1 ^c , reagálók %-a ^d	10,3%	37,9% ^g	8,5%	36,1% ^g	12,4%	38,7% ^g	12,5%	36,0% ^g
EASI-50, reagálók %-a ^d	24,6%	68,8% ^g	22,0%	65,2% ^g	37,5%	80,2% ^j	29,9%	78,7% ^j
EASI-75, reagálók %-a ^d	14,7%	51,3% ^g	11,9%	44,2% ^g	23,2%	68,9% ^g	21,6%	65,2% ^g
EASI-90, reagálók %-a ^d	7,6%	35,7% ^g	7,2%	30,0% ^g	11,1%	39,6% ^j	15,5%	50,6% ^j
Pruritus NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/- 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)
Pruritus NRS (≥ 4 pontos javulás), reagálók %-a ^{d, e, f}	12,3% (26/212)	40,8% ^g (87/213)	9,5% (21/221)	36,0% ^g (81/225)	19,7% (59/299)	58,8% ^g (60/102)	12,9% (32/249)	51,2% ^g (44/86)

LS = legkisebb négyzetek; SE= standard hiba

^aAz összes beteg egyidejű topicalis kortikoszteroid bázisterápiában részesült és a betegek topicalis kalcineurin-gátlókat is alkalmazhattak.

^bA teljes csoportanalízis (full analysis set, FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^cA reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy ≥ 2 ponttal csökkent a 0-4 közötti IGA-skálán.

^dA kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették.

^eA nevezőben a ≥ 4-es kiindulási pruritus-NRS értékkel rendelkező betegek száma szerepel.

^fA dupilumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb arányánál következett be a pruritus NRS ≥4 pontos javulása a 2. héten, mint a placebocsoportban (p < 0,01).

^gp-érték < 0,0001, multiplicitás-korrekción után statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest.

^hA teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza. Az 52. heti FAS az összes olyan beteget tartalmazza, akit az elsődleges elemzés határideje előtt legalább egy évvel randomizáltak.

ⁱnévleges p-érték = 0,0005

^jnévleges p-érték < 0,0001

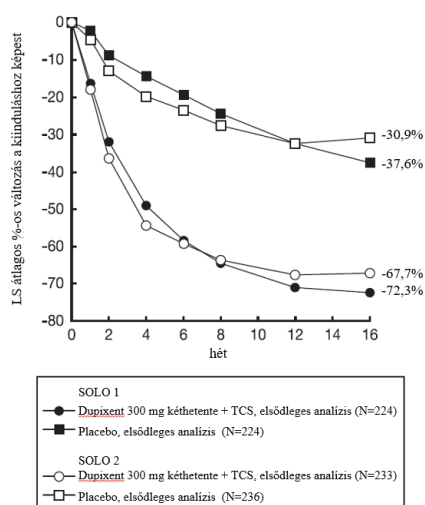
A SOLO 1, a SOLO 2 és a CHRONOS vizsgálatban a hetente 300 mg dupilumabot kapó betegeknél is hasonló eredményeket figyeltek meg.

Az 1a. ábra az EASI átlagos százalékos változását mutatja a kiinduláshoz képest, a 1b. ábra pedig az NRS átlagos százalékos változását mutatja a kiinduláshoz képest a 16. hétig a SOLO 1 és a SOLO 2 vizsgálatban.

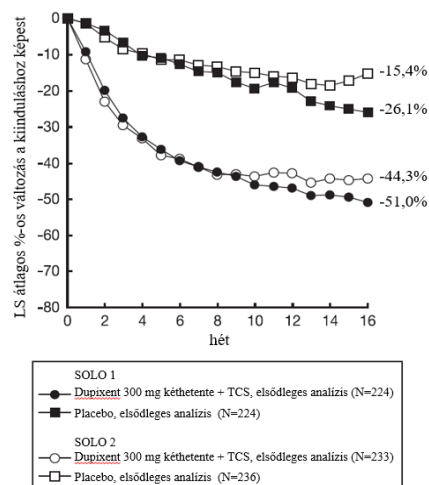
Az 2a. ábra az EASI átlagos százalékos változását mutatja a kiinduláshoz képest, a 2b. ábra pedig az NRS átlagos százalékos változását mutatja a kiinduláshoz képest az 52. hétig a CHRONOS vizsgálatban.

1. ábra: Az EASI (1a. ábra) és az NRS (1b. ábra) átlagos százalékos változása a kiinduláshoz képest a SOLO 1^a és SOLO 2^a vizsgálatban (FAS)^b

1a. ábra: SOLO 1 és SOLO 2 EASI



1b. ábra: SOLO 1 és SOLO 2 NRS



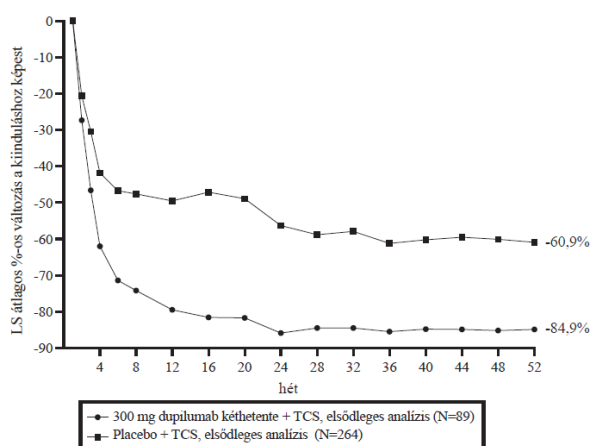
LS = legkisebb négyzetek

^a A hatásossági végpontok elsődleges elemzésében a kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették.

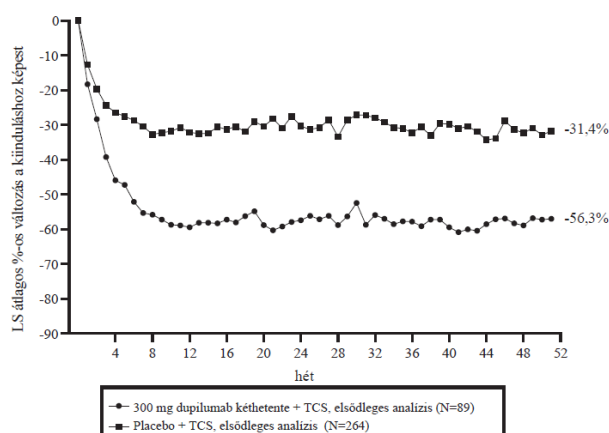
^b A teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

2. ábra: Az EASI és az NRS átlagos százalékos változása a kiinduláshoz képest a CHRONOS^a vizsgálatban (FAS az 52. héten)^b

2a. ábra: CHRONOS EASI



2b. ábra: CHRONOS NRS



LS = legkisebb négyzetek

^a A hatásossági végpontok elsődleges elemzésében a kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették.

^b Az 52. heti FAS az összes olyan beteget tartalmazza, akit az elsődleges elemzés határideje előtt legalább egy évvel randomizáltak.

A kezelés hatásai a SOLO 1, a SOLO 2, és a CHRONOS vizsgálatok alcsoportjaiban (testtömeg, életkor, nem, rassz, illetve bázisterápia, az immunszuppresszív gyógyszereket is beleértve) összhangban voltak a teljes vizsgálati populáció eredményeivel e vizsgálatok mindegyikében.

Klinikai válasz a ciklosporin-terápiával nem megfelelő eredménnyel kezelt, vagy azt nem toleráló betegeknél, illetve akik számára a ciklosporin kezelés nem volt javasolt (CAFE vizsgálat)

A CAFE vizsgálatban a TCS-sel együttesen alkalmazott dupilumab hatásosságát értékelték placebóhoz viszonyítva egy 16 hetes kezelési időszak során olyan AD-s felnőtt betegeknél, akiket nem megfelelő eredménnyel kezeltek *per os* ciklosporinnal, vagy akik nem tolerálták azt, illetve akiknél ez a kezelés aktuálisan ellenjavallott, vagy orvosilag nem ajánlott volt.

Összesen 325, olyan beteget vontak be, akik közül 210 beteg korábban már kapott ciklosporint, 115 pedig még soha nem kapott ciklosporint, számukra ugyanis ezt a kezelést orvosilag nem javasolták. Az átlag életkor 38,4 év volt. A betegek 38,8%-a nő volt, a kiindulási átlagos EASI-pontszám 33,1, az átlagos BSA 55,7, a kiindulási heti átlagos pruritus-NRS 6,4, a kiindulási átlagos DLQI pedig 13,8 volt.

A 16 hetes CAFE vizsgálat elsődleges végpontját (EASI-75-öt elért betegek aránya) és másodlagos végpontjait a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat: Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményei a CAFE vizsgálatban

	Placebo + TCS	300 mg dupilumab kéthetente + TCS	300 mg dupilumab hetente + TCS
Randomizált betegek	108	107	110
EASI-75, reagálók %-a	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
DLQI, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(minden p-érték < 0,0001, multiplicitás-korrektúra után statisztikailag szignifikáns a placebóhoz képest)

Az 52 hetes CHRONOS vizsgálat azon alcsoportjában, amelynek betegei a CAFE vizsgálati populációra hasonlítottak, a kéthetente 300 mg dupilumabbal kezelt betegek 69,6%-a érte el az EASI-75-öt a 16. héten, a placebót kapó betegek 18,0%-ával szemben, míg ugyanez az arány az 52. héten 52,4% volt a kéthetente 300 mg dupilumabbal kezelt betegeknél, illetve 18,6% volt a placebót kapó betegeknél. Ebben az alcsoportban a pruritus-NRS kiinduláshoz képest bekövetkezett százalékos változása -51,4% volt a -30,2%-hoz képest a 16. héten, és -54,8% volt a -30,9%-kal szemben az 52. héten, a kéthetente 300 mg dupilumabot, illetve a placebót kapó csoportnál.

A válasz fenntartása és tartóssága (SOLO CONTINUE vizsgálat)

A válasz fenntartásának és tartósságának értékeléséhez a SOLO 1 és a SOLO 2 vizsgálatban 16 hétig dupilumabbal kezelt, IGA 0 vagy 1 értéket vagy EASI-75-öt sikeresen elért betegeket újra randomizálták a SOLO CONTINUE vizsgálatba, amelyben további 36 heti dupilumab vagy placebokezelést kaptak. Ezzel összesen 52 hetes vizsgálati kezelésben részesültek. A végpontokat az 51. és az 52. héten értékelték.

Az elsődleges kompozit végpontok a következők voltak: az EASI százalékos változása a kiindulás (0. hét) és a 36. hét között, a SOLO 1 és SOLO 2 vizsgálatok kiindulási értékeihez képest, valamint a 36. héten EASI-75 értéket elért betegek százalékos aránya a vizsgálat elkezdésekor EASI-75 értékkel rendelkező betegek között.

Azoknál a betegeknél mutatkozott a klinikai választ fenntartó optimális hatás, akik ugyanazt az adagolási rendet folytatták, mint amit a SOLO 1 és SOLO 2 vizsgálatokban kaptak (300 mg kéthetente vagy 300 mg hetente), miközben a hatásosság az egyéb adagolási rend mellett dózisfüggő módon csökkent.

Az 52 hetes SOLO CONTINUE vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjait a 11. táblázat összegzi.

11. táblázat: Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményei a SOLO CONTINUE vizsgálatban

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N = 83	8 hetente N = 84	4 hetente N = 86	2 hetente/hetente N = 169
Kompozit elsődleges végpontok				
LS átlagos %-os változása (SE) az EASI értékben a vizsgálat elkezdése és a 36. hét között az eredeti vizsgálatok kiindulási értékéhez képest	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
A 36. héten EASI-75 értéket elért betegek %-os aránya a vizsgálat elkezdésekor EASI-75 értékkel rendelkező betegekhez viszonyítva, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Lényeges másodlagos végpontok				
Azon betegek százalékos aránya, akiknél az IGA válasz a 36. héten kiindulási értékhez képes 1 ponton belül maradt a vizsgálat elkezdésekor IGA (0,1) válaszá betegek alcsoportjában n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
A 36. héten IGA (0,1) pontszámot elért betegek százalékos aránya a vizsgálat elkezdésekor IGA (0,1) pontszámú betegek alcsoportjában, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Azon betegek százalékos aránya, akiknél a pruritus-csúcsérték-NRS ≥ 3 ponttal emelkedett a kezelés megkezdésétől a 35. hétig, a vizsgálat elkezdésekor ≤ 7 pruritus csúcsérték NRS –sel rendelkező betegek alcsoportjában, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p-érték < 0,05, *p-érték < 0,01, **p-érték < 0,001, ***p-érték $\leq 0,0001$ (multiplicitás-korrekció után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

A SOLO CONTINUE vizsgálatban az adagolási időközök növelésének eredményeként egy kezelésből eredő, fokozott ADA-pozitivitásra irányuló tendenciát figyeltek meg. A kezelésből eredő ADA-válaszok: hetente történő adagolás: 1,2%; kéthetente történő adagolás: 4,3%; négyhetente történő adagolás: 6,0%; nyolchetente történő adagolás: 11,7%. A 12 hétnél tovább fennálló ADA-válaszok: hetente történő adagolás: 0,0%; kéthetente történő adagolás: 1,4%; négyhetente történő adagolás: 0,0%; nyolchetente történő adagolás: 2,6%.

Életminőség/beteg által jelentett kimenetek atopiás dermatitis esetében

Mindkét, monoterápiával végzett vizsgálatban (SOLO 1 és SOLO 2) a kéthetente 300 mg dupilumabot és a hetente 300 mg dupilumabot kapó csoportban is szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és DLQI-összpontszámában kifejezett, alvásra, a

HADS-pontszámmal mért szorongásos és depressziós tünetekre, és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai a 16. hétre a placebóval összehasonlítva (lásd 12. táblázat).

Ugyanígy, az együttesen TCS-t is alkalmazó CHRONOS vizsgálatban a kéthetente 300 mg dupilumab + TCS kezelés és a hetente 300 mg dupilumab + TCS kezelés hatására szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és DLQI-összpontszámában kifejezett, alvási és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai az 52. hétre a placebóval összehasonlítva (lásd 12. táblázat).

12. táblázat A dupilumab-monoterápia további másodlagos végpontjainak eredményei a 16. héten, valamint a TCS-ekkel együtt alkalmazott dupilumab-kezelés további másodlagos végpontjainak eredményei a 16. és az 52. héten

	SOLO 1 a 16. héten (FAS)		SOLO 2 a 16. héten (FAS)		CHRONOS a 16. héten (FAS)		CHRONOS az 52. héten (FAS az 52. héten)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg kéthetente	Placebo	Dupilumab 300 mg kéthetente	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg kéthetente + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg kéthetente + TCS
Randomizált betegek	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS átlagos változása a kiindulási értékhez képest (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, LS átlagos változása a kiindulási értékhez képest (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, LS átlagos változása a kiindulási értékhez képest (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 pontos javulás), reagálók %-os aránya ^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 pontos javulás), reagálók %-os aránya ^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)
A 8 alatti HADS- szorongás és HADS- depresszió pontszámot elérő betegek, % ^d	12,4% (12/97)	41,0% ^f (41/100)	6,1% (7/115)	39,5% ^f (51/129)	26,4% (39/148)	47,4% ^g (73/154)	18,0% (24/133)	43,4% ^g (23/53)

LS = legkisebb négyzetek; SE= standard hiba

^ap-érték < 0,0001, ^bp-érték < 0,001, ^cp-érték < 0,05 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^dA nevezőben a kiindulási pruritus DLQI, POEM, és HADS értékkel rendelkező betegek száma szerepel.

^enévleges p-érték < 0,05, ^fnévleges p-érték < 0,0001, ^gnévleges p-érték < 0,001

A SOLO 1, a SOLO 2 és a CHRONOS vizsgálatban a hetente 300 mg dupilumabot kapó betegeknél is hasonló eredményeket figyeltek meg.

Atopiás dermatitisben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél monoterápiában alkalmazott dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1526) értékelték 251 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél és serdülőnél, akik közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedtek, a következők alapján definiálva: a vizsgálok általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerinti ≥ 3 -as összesített pontszám a 0-tól 4-ig terjedő, atopiás dermatitis tünetekre vonatkozó súlyossági skálán; az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) értéke ≥ 16 egy 0-tól 72-ig terjedő skálán és a testfelület (BSA) érintettsége pedig legalább $\geq 10\%$. Ebbe a vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik korábban nem reagáltak megfelelően a topicalis kezelésre.

A betegek a következő dupilumab-dózisokat kapták subcutan (sc.) injekcióban: 1) a kiinduláskor 60 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén 400 mg-os dupilumab kezdő dózist (két 200 mg-os injekciót) az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 200 mg-os adag követett; vagy, 60 kg-nál nagyobb kiindulási testtömegű betegek esetén 600 mg-os dupilumab kezdő dózist (két 300 mg-os injekciót) az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 300 mg-os adag követett; vagy 2) dupilumab 600 mg-os kezdő dózist (két 300 mg-os injekció) az 1. napon, amelyet négyhetente egyszer (4QW) 300 mg adag követett, a kiindulási testtömegtől függetlenül; vagy 3) az ezeknek megfelelő placebót. Amennyiben szükség volt az atopiás dermatitis elviselhetetlen tüneteinek kezelésére, a betegek kiegészítő kezelést kaphattak a vizsgálóorvos döntése szerint. A kiegészítő kezelést kapó betegeket nem reagálóknak tekintették.

Ebben a vizsgálatban az átlagéletkor 14,5 év, a testtömeg mediánja pedig 59,4 kg volt. A résztvevők 41,0%-a nő volt, 62,5%-a fehérbőrű, 15,1%-a ázsiai, 12,0%-a pedig feketebőrű. Kiinduláskor a betegek 46,2%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 3 (közepesen súlyos AD), 53,8%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 4 (súlyos AD) volt, az átlagos testfelület-érintettségük 56,5% volt és a betegek 42,4%-a kapott korábban szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) 35,5, a pruritus-NRS hetenként átlagolt kiindulási értéke 7,6, a betegorientált eczema-skála (POEM) kiindulási átlagos pontszáma 20,1 és a gyermekekre vonatkozó dermatológiai életminőségi index (CDLQI) kiindulási átlagos értéke 13,6 volt. Összességében a betegek 92,0%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 65,6% allergiás rhinitisben, 53,6% asthmában és a 60,8% ételallergiában szenvedett.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy ez a szám legalább 2 ponttal csökkent, illetve azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább 75%-kal javult az EASI (EASI-75) a kezelés megkezdésétől a 16. hétig.

Klinikai válasz

A gyermekeknél és serdülőknél végzett atopiás dermatitis vizsgálat 16. heti hatásossági eredményeit a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat: A dupilumab hatásossági eredményei a gyermekeknél és serdülőknél végzett atopiás dermatitis vizsgálatban a 16. héten (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg testtömeg esetén) és 300 mg (≥ 60 kg testtömeg esetén) kéthetente
Randomizált betegek	85^a	82^a
IGA 0 vagy 1 ^b , reagálók %-a ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, reagálók %-a ^c	12,9%	61,0% ^d
EASI-75, reagálók %-a ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, reagálók %-a ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
Pruritus-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
Pruritus-NRS (javulás: ≥ 4 pont), reagálók %-a ^c	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	19,7%	60,6% ^e
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	9,5%	63,4% ^e

^a A teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^b A reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy > 2 ponttal csökkent a 0-4 közötti IGA-skálán.

^c A kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették (58,8% a placebo- és 20,7% a dupilumab-karon).

^d minden p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrektció után statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^e névleges p-érték < 0,0001

A placebo-ra randomizált betegek magasabb százaléka (58,8%) igényelt kiegészítő kezelést (topicalis kortikoszteroidokat, szisztémás kortikoszteroidokat vagy szisztémás, nem-szteroid immunszuppresszív gyógyszereket) a dupilumab-csoporttal (20,7%) összehasonlítva.

A dupilumab-csoportba randomizált betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a pruritus-NRS gyors javulását (meghatározása: ≥ 4 pontos javulás már a 4. héten; p < 0,001), mint azok, akik placebót kaptak, és a pruritus-NRS alapján a reagáló betegek aránya tovább emelkedett a kezelési időszakban.

A dupilumabot kapó csoportban szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és CDLQI-összpontszámában kifejezett, alvási és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai a 16. hétre a placeboval összehasonlítva.

A dupilumab hosszú távú biztonságossági profilját egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő serdülőknél, akik részt vettek a korábbi, dupilumab vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennáll.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1652) értékelték 367,

6 és betöltött 12 éves kor közötti, atopiás dermatitisben szenvedő, olyan betegnél, akik a vizsgálók (0-4 pontos) általános értékelése (IGA) szerint 4-es pontszámú súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedtek, az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző indexük (EASI, 0-72 skála) ≥ 21 , a minimális testfelület (BSA) érintettségük pedig $\geq 15\%$ volt. A feltételeknek megfelelő, a három vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően a topicalisan alkalmazott gyógyszerekre. A bevont betegeket a kiindulási testtömeg (<30 kg; ≥ 30 kg) alapján rétegezték.

A kéthetente dupilumabot + TCS-t kapó, a kiinduláskor 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek 200 mg kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 100 mg adag követett a 2. héttől a 14. hétig; a legalább 30 kg-os kiindulási testtömegű betegek 400 mg kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 200 mg adag követett a 2. héttől a 14. hétig. A négyhetente dupilumabot+TCS-t kapó csoport betegek testtömegüktől függetlenül 600 mg-os kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet négyhetente egyszer 300 mg követett a 4. héttől a 12. hétig.

Ebben a vizsgálatban az átlagéletkor 8,5 év volt, a medián testtömeg pedig 29,8 kg. A betegek 50,1%-a volt nő, 69,2%-a fehérbőrű, 16,9%-a feketebőrű és 7,6%-a pedig ázsiai. Kiinduláskor az átlagos testfelület érintettség (BSA) 57,6% volt, és a betegek 16,9%-a kapott korábban szisztémás nem-szteroid immunszuppresszáns kezelést. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) átlagértéke 37,9 volt, a legsúlyosabb viszketés hetenként átlagolt kiindulási értéke pedig 7,8 volt egy 0 és 10 közötti skálán, a SCORAD-pontszám kiindulási átlagos értéke 73,6, a betegorientált eczema-skála (POEM) kiindulási átlagos pontszáma 20,9 és a gyermekekre vonatkozó dermatológiai életminőségi index (CDLQI) kiindulási átlagos értéke pedig 15,1 volt. Összességében a betegek 91,7%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 64,4% ételallergiában, 62,7% egyéb allergiában, 60,2% allergiás rhinitisben és 46,7% pedig asztmában szenvedett.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt legalább 2 pontos javulás mellett és az EASI-75 betegek aránya (akiknél az EASI legalább 75%-kal javult), a 16. héten a kiinduláshoz képest.

Klinikai válasz

A kiindulási testtömeg alapján rétegzett, az elfogadott adagolási rend szerinti eredményeket a 14. táblázat mutatja.

14. táblázat: A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásossági eredményei az AD-1652 vizsgálatban a 16. héten (FAS)^a

	300 mg dupilumab négyhetente^d +TCS	Placebo +TCS	200 mg dupilumab kéthetente^e +TCS	Placebo +TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 vagy 1 ^b , reagálók %-a ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, reagálók %-a ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, reagálók %-a ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, reagálók %-a ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
Pruritus-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
Pruritus-NRS (javulás: ≥ 4 pont), reagálók %-a ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%

	300 mg dupilumab négyhetente^d +TCS	Placebo +TCS	200 mg dupilumab kéthetente^e +TCS	Placebo +TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
CDLQI, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	81,7% ^g	32,0%	79,3% ^g	31,1%

^a A teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^b A reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”).

^c A kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették.

^d Az 1. napon a betegek 600 mg dupilumabot kaptak (lásd 5.2 pont).

^e Az 1. napon a betegek 400 mg (kiindulási testtömeg: ≥ 30 kg) dupilumabot kaptak.

^f p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekció után statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^g névleges p-érték < 0,0001

^h névleges p-érték = 0,0002

A dupilumab+TCS-csoportba randomizált betegek nagyobb arányban érték el a pruritus-NRS csúcserértékének javulását (meghatározása: ≥ 4 pontos javulás már a 4. héten), mint azok, akik placebót kaptak.

A dupilumabot kapó csoportban szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és CDLQI-összpontszámában kifejezett, alvásra és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai a 16. hétre a placebóval összehasonlítva.

A dupilumab+TCS hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél, akik részt vettek a korábbi, dupilumab+TCS vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennáll. Néhány, négyhetente 300 mg dupilumabot+TCS-t kapó betegnél további klinikai előny jelentkezett, ha az adagot kéthetente 200 mg dupilumab+TCS-re emelték. A dupilumab biztonságossági profilja az 52 héten át utánkövetett betegeknél hasonló volt az AD-1526 és AD-1652 klinikai vizsgálatokban a 16. héten megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab+TCS hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1539) értékelték 162, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, olyan betegnél, akik a vizsgálók általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerint (egy 0 és 4 közötti skálán) ≥ 3 -as pontszámú, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedtek (ITT populáció), az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző indexük (Eczema Area and Severity Index, EASI) (egy 0 és 72 közötti skálán) ≥ 16 , a testfelület (body surface area, BSA) érintettségük pedig legalább $\geq 10\%$ volt. A 162 betegből 125 szenvedett súlyos AD-ben, amelyben az IGA pontszám 4 volt. A feltételeknek megfelelő, ebbe a vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően a topicalisan alkalmazott gyógyszerekre. A bevont betegeket a kiindulási testtömeg ($\geq 5 - < 15$ kg és $\geq 15 - < 30$ kg) alapján rétegezték.

A négyhetente alkalmazott dupilumab+TCS csoport betegeinél, akiknél a kiindulási testtömeg $\geq 5 - < 15$ kg volt, kezdő dózisként 200 mg dupilumabot alkalmaztak az 1. napon, amelyet négyhetente 200 mg dózis követett a 4. héttől a 12. hétig. A $\geq 15 - < 30$ kg kiindulási testtömegű betegeknél pedig kezdő dózisként 300 mg dupilumabot alkalmaztak az 1. napon, amelyet négyhetente 300 mg dózis

követett a 4. héttől a 12. hétig. A betegek kaphattak kiegészítő kezelést a vizsgálóorvos döntése szerint. A kiegészítő kezelést kapó betegeket nem reagálónak tekintették.

Az AD-1539 vizsgálatban az átlagéletkor 3,8 év volt, a medián testtömeg 16,5 kg, a betegek 38,9%-a volt lány, 68,5% volt fehérbőrű, 18,5% feketebőrű, 6,2% pedig ázsiai. Kiinduláskor az átlagos testfelület-érintettség 58,4% volt, és a betegek 15,5%-a kapott korábban szisztémás, nem-szteroid immunszuppresszáns kezelést. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) átlagértéke 34,1 volt, a napi legsúlyosabb viszketés hetenként átlagolt kiindulási értéke pedig 7,6 volt egy 0 és 10 közötti skálán. Összességében a betegek 81,4%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 68,3% ételallergiában, 52,8% egyéb allergiában, 44,1% allergiás rhinitisben és 25,5% pedig asztmában szenvedett.

A kiindulási betegségjellemzők összehasonlíthatóak voltak a közepesen súlyos és a súlyos AD-ben szenvedő populációban.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt legalább 2 pontos javulás mellett, és az EASI-75 betegek aránya (akiknél az EASI legalább 75%-kal javult), a 16. héten a kiinduláshoz képest. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt a 16. héten.

Klinikai válasz

Az AD-1539 vizsgálat hatásossági adatait a 16. héten a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat: A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásossági eredményei az AD-1539 vizsgálatban a 16. héten (FAS)^a

	200 mg (5 – < 15kg) vagy 300 mg (15 – < 30 kg) dupilumab négyhetente^d+ TCS (ITT populáció)(N=83)^a	Placebo + TCS (ITT populáció) (N=79)	200 mg (5 – < 15kg) vagy 300 mg (15 – < 30 kg) négyhetente^d+ TCS (súlyos AD populáció) (N=63)	Placebo + TCS (súlyos AD populáció) (N=62)
IGA 0 vagy 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, reagálók %-a ^e	68,7% ^e	20,2%	60,3% ^g	19,2%
EASI-75 ^e	53,0% ^e	10,7%	46,0% ^g	7,2%
EASI-90 ^e	25,3% ^e	2,8%	15,9% ^h	0%
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
A legrosszabb viszketés-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
A legrosszabb viszketés-NRS (legalább 4 pontos javulása) ^e *	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
Alvásminőség-NRS, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7% ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Bőrfájdalom-NRS, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)*	-3,9% ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4% ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)*	-12,9% ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6% ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aA teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^bA reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”).

^cA kiegészítő kezelést kapó betegeket (a placebokaron lévő betegek 62%-a és a dupilumab-karon lévő betegek 19%-a), illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálóknak tekintették.

^dAz 1. napon a betegek 200 mg (5 – <15 kg) vagy 300 mg (15 – <30 kg) dupilumabot kaptak

^ep-érték < 0,0001, ^fnévleges p-érték < 0,05, ^gnévleges p-érték < 0,0001, ^hnévleges p-érték < 0,005, ⁱnévleges p-érték < 0,001

*Gondozó által jelentett kimenetel

A dupilumab+TCS-kezelésre randomizált betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el gyors javulást a legrosszabb viszketés-NRS tekintetében a placebo+TCS kezeléshez képest (≥ 4 pontos javulás már a 3. héten, névleges p-érték < 0,005) és a legrosszabb viszketés-NRS tekintetében reagáló betegek aránya tovább növekedett a kezelési időszak alatt.

Ebben a vizsgálatban a dupilumab szignifikánsan javította (85, 4 és betöltött 6 éves kor közötti betegnél) a CDLQI és (77, 6 hónapos és betöltött 4 éves kor közötti betegnél pedig) az IDQOL (Infants' Dermatitis Quality of Life Index, csecsemőkre vonatkozó, dermatitis életminőségi kérdőív) pontszámában kifejezett, egészséggel összefüggő életminőséget. Az ITT populációban a CDLQI és IDQOL pontszámok LS átlagainak változása a kiinduláshoz képest a 16. héten nagyobb volt a dupilumab+TCS csoportban (CDLQI: -10,0; IDQOL: -10,9) a placebo+TCS csoporthoz (CDLQI: -2,5; IDQOL: -2,0) képest. A CDLQI és IDQOL pontszámok hasonló javulását figyelték meg a súlyos AD-ben szenvedő populációnál is.

A dupilumab+TCS hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél, akik részt vettek a korábbi dupilumab+TCS vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennállt. A dupilumab biztonságossági profilja az 52 héten át utánkövetett betegeknél hasonló volt az AD-1539 klinikai vizsgálatban a 16. héten megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitis (felnőttek, gyermekek és serdülők)

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy 16 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1924) értékelték 133 felnőttél és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél és serdülőnél, akik kezet és lábfejet érintő, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedtek, a következők alapján definiálva: (a kézre és lábfejre vonatkozóan) a vizsgálok általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerinti ≥ 3 -as pontszám (0-tól 4-ig terjedő skálán) és a kéz és lábfej viszketésének maximális súlyosságára vonatkozó pruritus-NRS csúcsérteke ≥ 4 a pruritus-numerikus értékelő (0-tól 10-ig terjedő) skálán (Numerical Rating Scale, NRS). A vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően vagy intoleranciát mutattak a kezet és lábfejet érintő dermatitisre alkalmazott topicalis atopiás dermatitis-gyógyszerekre.

Az AD-1924 vizsgálatban a betegek 38%-a férfi, 80%-a fehérbőrű volt. Az alanyok 72%-ánál a kiindulási IGA-pontszám 3 (kezet és lábfejet érintő, közepesen súlyos dermatitis), 28%-ánál pedig 4 (kezet és lábfejet érintő, súlyos dermatitis). A pruritus-NRS csúcsértekek heti átlaga kiinduláskor 7,1 volt az NRS skálán.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a kézre és lábfejre vonatkozó IGA-pontszám a 0 (nem érintett) vagy 1 (majdnem nem érintett) volt a 16. héten. A fő másodlagos végpont a viszketés csökkenése volt, amit a kézen és lábfejen jelentkező pruritus-NRS csúcsértékével (≥ 4 pontos javulás) mérték. Az egyéb, beteg által jelentett kimenetek a következők értékelését foglalták magukba: kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszám (0-tól 10-ig terjedő skálán), alvásminőség NRS pontszám (0-tól 10-ig terjedő skálán), életminőségi kérdőív kézeczema esetén (0-tól 117-ig terjedő skálán) (Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire, QoLHEQ),

munkaképesség- és aktivitás-csökkenésre (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) vonatkozó kérdőív (0-tól 100%-ig terjedő skálán).

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a (kézre és lábfejre vonatkozó) IGA pontszám 0 vagy 1 volt a 16. héten, 40,3% volt a dupilumab és 16,7% a placebo esetében (kezelések közti különbség 23,6%; 95%-os CI: 8,84; 38,42). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezet és lábfejet érintő pruritus-NRS csúcserőérték heti átlagának javulása (csökkenése) ≥ 4 pont volt a 16. héten, 52,2% volt a dupilumab és 13,6% a placebo esetében (kezelések közti különbség 38,6%; 95%-os CI: 24,06; 53,15).

A kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszáma, az alvásminőség NRS pontszáma, a QoLHEQ pontszám, és a WPAI kérdőív munkaképességre és mindennapi tevékenységekre vonatkozó értéke a kiinduláshoz képest a 16. hétre nagyobb mértékben javult a dupilumab-csoportban a placebocsoporttal összehasonlítva (LS átlagos változása dupilumab vs. placebo: kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszám esetén -4,66 vs. -1,93 [$p < 0,0001$]; alvásminőség NRS pontszám esetén 0,88 vs. -0,00 [$p < 0,05$], a QoLHEQ pontszám esetén -40,28 vs. -16,18 [$p < 0,0001$]; munkaképességre vonatkozó WPAI esetén -38,57% vs. -22,83% [névleges $p < 0,001$] és a mindennapi tevékenységekre vonatkozó WPAI esetén pedig -36,39% vs. -21,26% [névleges $p < 0,001$]).

Klinikai hatásosság és biztonságosság asthma esetében

Az asthma fejlesztési program 3 randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, 24–52 hetes kezelési időtartamú, multicentrikus vizsgálatból állt (DRI12544, QUEST és VENTURE), amibe összesen 2888 (12 éves vagy idősebb) beteget vontak be. A betegek vizsgálatba történő bevonásakor nem volt követelmény egy minimális kiindulási eosinophil-szám a vérben vagy más 2. típusú gyulladásos biomarkerek (pl. FeNO vagy IgE) vérszintje. Az asthma kezelési irányelvek a 2. típusú gyulladást ≥ 150 sejt/ μ l-es eosinophiliaként és/vagy ≥ 20 ppb-s FeNO-ként határozzák meg. A DRI12544 és QUEST vizsgálatokban az előzetesen meghatározott alcsoportelemzések között szerepelt a ≥ 150 sejt/ μ l-es és a ≥ 300 sejt/ μ l-es eosinophil-szám a vérben, és a ≥ 25 ppb-s és a ≥ 50 ppb-s FeNO.

A DRI12544 egy 24 hetes dóziskereső vizsgálat volt, amiben 776 (18 éves vagy idősebb) beteg vett részt. A dupilumabot a placebohoz képest, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő, közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta agonistával kezelt felnőtt betegeknek értékelték. Az elsődleges végpont a FEV₁ (l) változása volt a kiinduláshoz képest a 12. héten. A súlyos asthma-exacerbációval kapcsolatos események évenkénti arányát is meghatározták a 24 hetes, placebokontrollos kezelési időszakban. Az eredményeket a teljes populációban (a minimális kiindulási eosinophil-számmra vagy egyéb 2. típusú gyulladásos biomarkerekre vonatkozó korlátozás nélkül) és az alcsoportokban a vér kiindulási eosinophil-száma alapján értékelték.

A QUEST egy 52 hetes megerősítő vizsgálat volt, amiben 1902 (12 éves vagy idősebb) beteg vett részt. A dupilumabot a placebohoz képest értékelték, 107 gyermek és serdülő, valamint 1795 felnőtt, perzisztáló asthmában szenvedő, közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroiddal (ICS) és egy második kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést kapó betegnél. Harmadik kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést igénylő betegek is részt vehettek a vizsgálatban. Az elsődleges végpont az 52 hetes, placebokontrollos időszak alatti súlyos exacerbációs események évesített aránya és a bronchodilatátor adása előtti FEV₁-nek a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása volt a teljes populációban (a minimális kiindulási eosinophil-számmra vagy egyéb 2. típusú gyulladásos biomarkerekre vonatkozó korlátozás nélkül) és az alcsoportokban, a kiindulási, vérben lévő eosinophil-szám és a FeNO alapján.

A VENTURE egy 24 hetes orális kortikoszteroid-redukciós vizsgálat volt, 210, asthmában szenvedő betegnél, kiindulási 2. típusú biomarkerszintekre vonatkozó korlátozás nélkül, akik a rendszeres, nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid-kezelés és egy további kontrolláló gyógyszerrel végzett asthma-kezelés mellé naponta orális kortikoszteroid-kezelést igényeltek. Az orális kortikoszteroid (OCS) adagját a szűrési időszak során optimalizálták. A betegek az addigi asthma-kezelésüket továbbra is kapták a vizsgálat alatt, ugyanakkor az orális kortikoszteroid dózisékat, az orális kortikoszteroid-redukciós fázis alatt, 4 hetente csökkentették, mindaddig, amíg az asthma-kontroll biztosítva volt. Az

elsődleges végpont a teljes populációra vonatkoztatott orális kortikoszteroid-adagnak, a 20–24. héten mért, az asthma-kontrollt biztosító orális kortikoszteroid-dózisok és a korábban optimalizált (kiindulási) orális kortikoszteroid-dózisok összehasonlítása alapján számított százalékos csökkenése volt.

A 3 vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 16. táblázat mutatja:

16. táblázat: Az asthma-vizsgálatok demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	DRI12544 (N = 776)	QUEST (N = 1902)	VENTURE (N = 210)
Átlagéletkor (év) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% nő	63,1	62,9	60,5
% fehérbőrű	78,2	82,9	93,8
Asthma fennállása (év), átlag ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Soha nem dohányzott, (%)	77,4	80,7	80,5
Átlagos exacerbatio az előző évben ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Nagy dózisú ICS alkalmazása (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Adagolás előtti, kiindulási FEV ₁ ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
A várt FEV ₁ átlag százaléka a vizsgálat megkezdésekor (%) ± SD	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Reverzibilitás %-ban (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Átlag ACQ-5 pontszám (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Átlag AQLQ pontszám (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamnézisben szereplő atopiás dermatitis össz %-a (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)
Átlag FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
≥ 25 ≥ 50 FeNO ppb értékű betegek %-a	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Átlag össz-IgE NE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Átlag, kiindulási eosinophil-szám (± SD) sejt/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
≥ 150 sejt/μl ≥ 300 sejt/μl EOS szintű betegek %-a	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalációs kortikoszteroid; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogat; ACQ-5 = asthma-kontroll kérdőív-5 (Asthma Control Questionnaire-5); AQLQ = asthma életminőségi kérdőív (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atopiás dermatitis; NP = nasalis polyposis; AR = allergiás rhinitis; FeNO = kilégzett nitrogén-monoxid-frakció; EOS = eosinophil-szám a vérben

^a A dupilumabbal kapcsolatos asthma-vizsgálatokat közepes és nagy dózisú ICS-kezelést kapó betegpopulációval végezték. A közepes dózisú ICS-t 500 μg/nap flutikazon vagy ezzel egyenértékű napi adagban határozták meg.

Exacerbatiók

A teljes, DRI12544 és QUEST vizsgálati populációban, a kéthetente 200 mg vagy 300 mg dupilumabot kapó betegeknek a súlyos asthma-exacerbatiók aránya szignifikánsan csökkent a placebohoz képest. A csökkenés nagyobb mértékű volt azoknál a betegeknek, akiknél magasabb volt a 2. típusú aktivitást jelző markerek, mint például a vér-eosinophil-számok és FeNO kiindulási szintje (17. táblázat és 18. táblázat).

17. táblázat: A súlyos exacerbatiók aránya a DRI12544 és QUEST vizsgálatban (≥ 150 és ≥ 300 sejt/ μ l-es kiindulási eosinophil vérszintek)

Kiindulási eosinophil-szám a vérben								
Kezelés	≥150 sejt/μl				≥300 sejt/μl			
	Exacerbatio per év			% -os csökkenés	Exacerbatio per év			% -os csökkenés
	N	Arány y (95% -os CI)	Arányhányad os (95%-os CI)		N	Arány y (95% -os CI)	Arányhányad os (95%-os CI)	
Minden súlyos exacerbatio								
DRI12544 vizsgálat								
200 mg dupilumab 2 hetente	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%
300 mg dupilumab 2 hetente	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST vizsgálat								
200 mg dupilumab 2 hetente	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^f (0,34,0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^f (0,24,0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
300 mg dupilumab 2 hetente	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31,0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23,0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^a p-érték = 0,0003, ^b p-érték = 0,0001, ^c p-érték = 0,0116, ^d p-érték = 0,0024, ^e p-érték < 0,0001 (multiplicitáskorrekció után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest), ^f névleges p-érték < 0,0001

18. táblázat: A súlyos exacerbatiók aránya a QUEST vizsgálatban, a kiindulási FeNO alcsoportok szerint meghatározva

Kezelés	Exacerbatio per év			Százalékos csökkenés
	N	Arány (95%-os CI)	Arányhányados (95%-os CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				

200 mg dupilumab kéthetente	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
300 mg dupilumab kéthetente	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
200 mg dupilumab kéthetente	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
300 mg dupilumab kéthetente	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^a névleges p-érték: < 0,0001

A DRI12544 és a QUEST összesített elemzésében, a hospitalizációhoz és/vagy sürgősségi ellátáshoz vezető súlyos exacerbatiók aránya 25,5%-kal csökkent a kéthetente 200 mg dupilumabot és 46,9%-kal a 300 mg dupilumabot kapóknál.

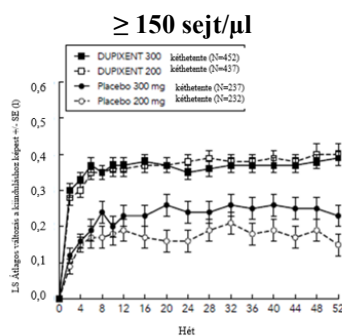
Tüdőfunkció

A DRI12544 és QUEST vizsgálatokban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ klinikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg. A javulás nagyobb mértékű volt a magasabb kiindulási 2. típusú gyulladásos biomarker (mint például az eosinophil-szám a vérben vagy a FeNO) szintű betegeknek (19. táblázat és 20. táblázat).

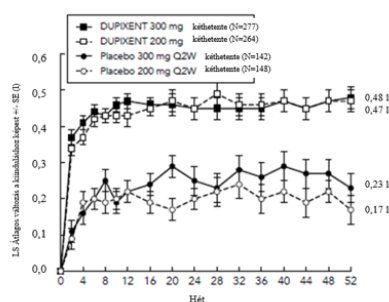
A FEV₁ szignifikáns javulását figyelték meg már 2 héttel a 200 mg és a 300 mg dupilumab első adagja után is, ami a DRI1244 vizsgálat 24., és a QUEST vizsgálat 52. hetéig fennállt (lásd 3. ábra)

3. ábra: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest, az idő függvényében (≥ 150 sejt/μl és ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil-szám esetén) a QUEST vizsgálatban

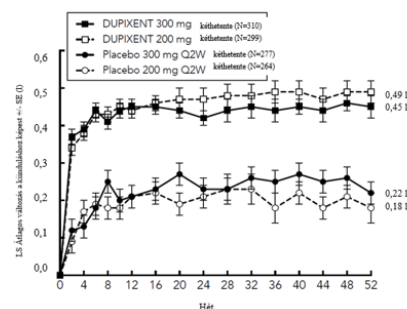
QUEST: eosinophil-szám a vérben
≥ 150 sejt/μl



QUEST: eosinophil-szám a vérben
≥ 300 sejt/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



19. táblázat: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten (≥ 150 sejt/μl-es és ≥ 300 sejt/μl-es vér-eosinophil-szám esetében) a DRI12544 és a QUEST vizsgálatban

Kezelés	Kiindulási eosinophil-szám a vérben					
	≥150 sejt/μl			≥300 sejt/μl		
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
DRI12544 vizsgálat						
200 mg dupilumab kéthetente	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
300 mg dupilumab kéthetente	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST vizsgálat						
200 mg dupilumab kéthetente	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
dupilumab 300 mg kéthetente	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a p-érték < 0,0001, ^b p-érték = 0,0004, ^c p-érték = 0,0008, ^d p-érték = 0,0063, ^e p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest), ^f névleges p-érték < 0,0001

20. táblázat: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten és az 52. héten a kiindulási FeNO alcsoportoknál a QUEST vizsgálatban

Kezelés	12. héten			52. héten	
	N	LS átlagos Δ a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	LS átlagos Δ a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
200 mg dupilumab kéthetente	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
300 mg dupilumab kéthetente	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
200 mg dupilumab kéthetente	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
300 mg dupilumab kéthetente	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^a névleges p-érték < 0,0001

Életminőség/beteg által jelentett kimenetek asthma esetében

Az előre definiált másodlagos végpontokat, az ACQ-5-ben, az AQLQ(S)-ben választ mutatók arányát elemezték a 24. (DRI12544 és VENTURE) és az 52. héten (QUEST, 21. táblázat). A választ mutatók arányát a 0,5-ös vagy afeletti pontszám javulás alapján definiálták (a skála szélsőértékei 0-6 az ACQ és 1-7 az AQLQ(S) esetén). ACQ-5 és AQLQ(S) már a 2. héten javulást mutatott, ami a DRI12544 vizsgálatban 24 hétig, a QUEST vizsgálatban 52 hétig fennállt. A VENTURE vizsgálatban is hasonló eredményeket figyeltek meg.

21. táblázat: ACQ-5 és AQLQ(S) választ mutatók aránya az 52. héten a QUEST vizsgálatban

Betegek által jelentett eredmények	Kezelés	EOS ≥150 sejt/μl		EOS ≥300 sejt/μl		FeNO ≥25 ppb	
		n	Választ mutatók aránya (%)	n	Választ mutatók aránya (%)	n	Választ mutatók aránya (%)
ACQ-5	200 mg dupilumab kéthetente	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	300 mg dupilumab kéthetente	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	200 mg dupilumab kéthetente	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	300 mg dupilumab kéthetente	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oralis kortikoszteroid-redukciós vizsgálat (VENTURE)

A VENTURE vizsgálatban a dupilumabnak a fenntartó orális kortikoszteroid-dózis csökkentésére gyakorolt hatását értékelték. A kiindulási értékeket a 16. táblázat mutatja. Minden beteg orális kortikoszteroidot alkalmazott a vizsgálat elkezdése előtt legalább 6 hónapig. A kiindulási orális kortikoszteroid dózis 11,75 mg volt a placebocsoportban, és 10,75 mg a dupilumabot kapó csoportban.

Ebben a 24 hetes vizsgálatban az asthma-exacerbációk (amit az orális kortikoszteroid-dózis legalább 3 napon át történő, átmeneti emelése alapján definiáltak) aránya 59%-kal csökkent a dupilumabot kapó betegeknel a placebót kapókhoz képest (az évesített arány a dupilumab- és a placebocsoportban rendre 0,65 és 1,60; arányhányados 0,41 [95%-os CI 0,26, 0,63]), és a placebót kapókhoz képest a dupilumabot kapó betegeknel a bronchodilatátor adása előtti FEV₁ nagyobb mértékben javult a kiinduláshoz képest a 24. héten (LS átlagos különbség a placebóhoz képest 0,22 l [95%-os CI: 0,09-0,34 l]). A tüdőfunkcióra, az orális szteroid és az exacerbatio csökkentésére gyakorolt hatások hasonlóak voltak, a kiindulási 2. típusú gyulladásos biomarkerektől (pl. eosinophil-szám, FeNO) függetlenül. Az ACQ-5 és AQLQ(S) kérdőíveket is értékelték a VENTURE vizsgálatban, és ezek a QUEST-ben tapasztalt javulásokat mutatták.

A VENTURE vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredményeket a 22. táblázat tartalmazza.

22. táblázat: A dupilumab hatása az orális kortikoszteroid (OCS) dózis csökkenésére, VENTURE (kiindulási ≥ 150 és ≥ 300 sejt/ μ l-es eosinophil-számok a vérben és ≥ 25 ppb-s FeNO)

	Kiindulási eosinophil-szám a vérben ≥ 150 sejt/ μ l		Kiindulási eosinophil-szám a vérben ≥ 300 sejt/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	300 mg dupilumab kéthetente n = 81	Placebo n = 69	300 mg dupilumab kéthetente n = 48	Placebo n = 41	300 mg dupilumab kéthetente n = 57	Placebo n = 57
Elsődleges végpont (24. hét)						
Az OCS százalékos csökkenése a kiinduláshoz képest						
Az össz százalékos csökkenés átlaga a kiinduláshoz képest (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Különbség (%) [95%-os CI] (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
A napi OCS %-os medián csökkenése a kiinduláshoz képest	100	50	100	50	100	50
Százalékos csökkenés a kiinduláshoz képest						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	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
Az OCS adagja nem csökkent; emelkedett; vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Másodlagos végpont (24. hét)^b						
Az OCS dózisának 5 mg alá csökkenését elérő betegek aránya	77	44	84	40	79	34
Esélyhányados (95%-os CI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Modell paraméterek logisztikus regresszió alapján becsülve; ^b névleges p-érték $< 0,0001$; ^c névleges p-érték = 0,0001; ^d névleges p-érték = 0,0002

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat (TRAVERSE)

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (TRAVERSE) értékelték 2193 felnőttél és 89 gyermeknél és serdülőnél, akik közepesen súlyos és

súlyos asthmában szenvedtek, köztük 185, oráliskortikoszteroid-dependens asthmában szenvedő olyan felnőttél, akik korábban már részt vettek dupilumab-vizsgálatokban (DRI12544, QUEST, és VENTURE) (lásd 4.8 pont). A másodlagos végpontként mért hatásossági eredmények hasonlóak voltak a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelt eredményekkel és a 96. hétig fennálltak. Az oráliskortikoszteroid-dependens asthmában szenvedő felnőtteknél, az orális kortikoszteroid dózisének csökkentése vagy alkalmazásának leállítása ellenére az exacerbatiók száma tartósan csökkent és a légzésfunkció javult a 96. hétig.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között, VOYAGE vizsgálat)

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (VOYAGE) értékelték, 408, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegnél, akik közepes és nagy dózisú ICS-kezelést és egy kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést, vagy önmagában nagy dózisú ICS-kezelést kaptak. A betegeket a testtömegük (≤ 30 kg vagy > 30 kg) alapján kéthetente egyszer alkalmazott dupilumabra (N=273) vagy a megfelelő placebóra (N=135) randomizálták. A hatásosságot a ≥ 150 sejt/ μ l-es eosinophil szinttel vagy ≥ 20 ppb-s FeNO értékkel definiált 2. típusú gyulladásban szenvedő populációnál értékelték.

Az elsődleges végpont az 52 hetes, placebokontrollos időszak alatti súlyos exacerbatiós események évesített aránya volt, a lényeges másodlagos végpont pedig a bronchodilatátor adása előtti várt FEV₁ százalékos értékének a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása. További másodlagos végpontok közé tartozott az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA értékek átlagos változása a kiinduláshoz képest, és az ezen értékek alapján választ mutatók aránya.

A VOYAGE vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 23. táblázat tartalmazza.

23. táblázat: A VOYAGE vizsgálat demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	EOS ≥ 150 sejt/ μ l vagy FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 sejt/ μ l (N = 259)
Átlagéletkor (év) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% nő	34,3	(32,8)
% fehérbőrű	88,6	87,3
Átlagos testtömeg (kg)	36,09	35,94
Átlagos exacerbatio az előző évben $\pm$ SD	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS dózis (%)		
Közepes	55,7	54,4
Nagy	43,4	44,4
Adagolás előtti FEV ₁ kiinduláskor (l) ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
A várt FEV ₁ átlag százaléka (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
%-ban kifejezett reverzibilitás átlaga ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Átlag ACQ-7-IA pontszám ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Átlag PAQLQ(S)-IA pontszám ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)

Anamnézisben szereplő atopiás dermatitis össz %-a (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Átlag össz-IgE NE/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Átlag FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
≥ 20 ppb FeNO értékű betegek %-a	58	64,1
Átlag, kiindulási eosinophil-szám ($\pm$ SD) sejt/ μ l	570 (380)	710 (360)
≥ 150 sejt/ μ l ≥ 300 sejt/ μ l EOS szintű betegek %-a	94,6 74	0 100

ICS = inhalációs kortikoszteroid; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfog; ACQ-7-IA = a kérdező által rögzített asthma-kontroll kérdőív-7 (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = a kérdező által rögzített, gyermekekre vonatkozó asthma életminőségi kérdőív standard tevékenységek esetén (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered); AD = atopiás dermatitis; AR = allergiás rhinitis; EOS = eosinophil-szám a vérben; FeNO = kilégzett nitrogén-monoxid-frakció

A dupilumab, a placebóval összehasonlítva, szignifikánsan csökkentette az 52 hetes kezelési időszak alatti súlyos exacerbatiós események évesített arányát a 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban és a ≥ 300 sejt/ μ l kiindulási vér eosinophil-szám vagy ≥ 20 ppb kiindulási FeNO alapján meghatározott populációban. A 12. héten a bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ százalékának klinikailag szignifikáns javulását figyelték meg. Az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA javulását ugyancsak megfigyelték a 24. héten, mely még az 52. héten is fennállt. Az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA választ mutatók aránya nagyobb volt a placebóval összehasonlítva a 24. héten. A VOYAGE vizsgálat hatásossági eredményeit a 24. táblázat mutatja.

A 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten 0,22 l volt a dupilumab-csoportban és 0,12 l a placebocsoportban, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest pedig 0,10 l volt (95%-os CI: 0,04; 0,16). A kezelés hatása az 52 hetes kezelési időszak alatt végig fennállt, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest az 52. héten pedig 0,17 l volt (95%-os CI: 0,09; 0,24).

A ≥ 300 sejt/ μ l-es kiindulási vér eosinophil-szám alapján meghatározott populációban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten 0,22 l volt a dupilumab-csoportban és 0,12 l a placebocsoportban, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest pedig 0,10 l volt (95%-os CI: 0,03; 0,17). A kezelés hatása az 52 hetes kezelési időszak alatt végig fennállt, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest az 52. héten pedig 0,17 l volt (95%-os CI: 0,09; 0,26).

Mindkét elsődleges hatásossági populációban gyorsan javultak a FEF_{25-75%} és FEV₁/FVC értékek (a különbséget már a 2. héten megfigyelték) és a javulás tartós maradt az 52 hetes kezelési időszakban, lásd 24. táblázat.

24. táblázat: A súlyos exacerbatiók aránya, a FEV₁ értékek átlagos változása a kiinduláshoz képest és az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA választ mutatók aránya a VOYAGE vizsgálatban.

Kezelés	EOS ≥ 150 sejt/ μ l vagy FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 sejt/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
Az 52 hét során jelentkező, súlyos exacerbatiók évesített aránya									
	N	Arány (95%-os CI)	Arányhánya dos (95%-os CI)	N	Arány (95%-os CI)	Arányhánya dos (95%-os CI)	N	Arány (95%-os CI)	Arányhánya dos (95%-os CI)

100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Várt FEV₁ százalék átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Várt FEF 25-75% százalék átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV₁/FVC % átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥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)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA a 24. héten^a									
	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente	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)

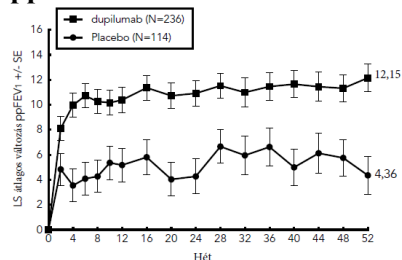
(≥30 kg)									
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA a 24. héten^a									
	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	
^a A választ mutatók arányát az érték 0,5-es vagy afeletti javulásaként definiálták (a skála szélsőértékei 0-6 az ACQ-7-IA és 1-7 az PAQLQ(S) esetén). ^b p-érték < 0,0001; ^c p-érték < 0,001, ^d p-érték < 0,01 (multiplicitás-korrekció után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest); ^e névleges p-érték < 0,0001, ^f névleges p-érték < 0,01, ^g névleges p-érték < 0,05									

A várt FEV₁ százalékos szignifikáns javulását figyelték meg már a 2. héten, ami a VOYAGE vizsgálat 52. hetéig fennállt.

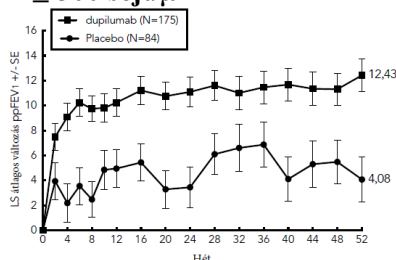
A várt FEV₁ százalékos javulását a VOYAGE vizsgálatban az idő függvényében az 4. ábra mutatja

4. ábra: Bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest, az idő függvényében a VOYAGE vizsgálatban (kiindulási ≥ 150 sejt/μl-es eosinophil-szám vagy ≥ 20 ppb-s FeNO, kiindulási ≥ 300 sejt/μl-es eosinophil-szám vagy kiindulási ≥ 20 ppb-s FeNO)

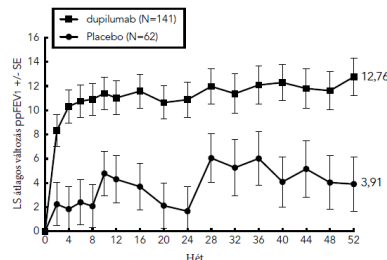
**Kiindulási eosinophil-szám
≥ 150 sejt/μl vagy FeNO ≥ 20
ppb**



**Kiindulási eosinophil-szám a
vérben
≥ 300 sejt/μl**



**Kiindulási
FeNO ≥ 20 ppb**



A VOYAGE vizsgálatban a 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban, az asthma miatt alkalmazott szisztémás kortikoszteroid-kezelési ciklusok évesített teljes számának átlaga 59,3%-kal csökkent a placebóval összehasonlítva (0,350 [95%-os CI: 0,256; 0,477] versus 0,860 [95%-os CI: 0,616; 1,200]). A ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási vér eosinophil-szám alapján meghatározott populációban, az asthma miatt alkalmazott szisztémás kortikoszteroid-kezelési ciklusok évesített teljes számának átlaga 66,0%-kal csökkent a placebóval összehasonlítva (0,274 [95%-os CI: 0,188; 0,399] versus 0,806 [95%-os CI: 0,563; 1,154]).

A dupilumab javított az 5 egészségszdimenziót értékelő, európai életminőségi vizuális analóg skálával (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS) mért általános egészségi státuszban, mind a 2. típusú gyulladásban szenvedő, mind pedig a vérben lévő ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil-számú populációban az 52. héten. Az LS átlagos különbsége a placebóval összehasonlítva az előbbinél 4,73 (95%-os CI: 1,18; 8,28), míg az utóbbinál 3,38 (95%-os CI: -0,66; 7,43) volt.

A dupilumab csökkentette a gyermekkori asthma életminőségi kérdőívvel (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) mért, az asthma-ban szenvedő gyermekek gondozóinak életminőségére gyakorolt hatást is, mind a 2. típusú gyulladásban szenvedő, mind pedig a vérben lévő ≥ 300 sejt/ μ l-es kiindulási eosinophil-számú populációban az 52. héten. Az LS átlagos különbsége a placebóval összehasonlítva az előbbinél 0,47 (95%-os CI: 0,22; 0,72), míg az utóbbinál 0,50 (95%-os CI: 0,21; 0,79) volt.

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat (EXCURSION)

A dupilumab másodlagos végpontként mért hatásosságát 365, asthma-ban szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermeknél értékelték egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION). A hospitalizációt és/vagy sürgősségi ellátást igénylő exacerbatiók számának tartós csökkenését és a szisztémás orális kortikoszteroidok expozíciójának csökkenését figyelték meg. A tüdőfunkció több paraméterének tartós javulását figyelték meg, köztük a várt FEV₁ százalék, a várt FVC százalék, a FEV₁/FVC hányados és a várt FEF 25-75% százalék javulását. Továbbá, a betegek 75%-ánál normalizálódott és/vagy normál szinten maradt a tüdőfunkció, azaz a bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ százalék $>80\%$ volt az EXCURSION vizsgálat végére. A hatásosság fennmaradt az összesen legfeljebb 104 hetes kumulatív kezelési időszak (VOYAGE és EXCURSION vizsgálat) alatt.

Forgalomba hozatal utáni hatásossági vizsgálat (Post-marketing efficacy study) (VESTIGE)

A dupilumab hatásosságát 109, asthma-ban szenvedő olyan betegnél értékelték, akiknél az eosinophil-szám ≥ 300 sejt/ μ l, a FeNO érték pedig ≥ 25 ppb volt, és közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid-kezelést, és egy további kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést igényeltek a 4. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, több országban végzett vizsgálatban (VESTIGE).

A betegeket 2:1 arányban randomizálták kéthetente 300 mg dupilumabra (az 1. napon alkalmazott 600 mg-os telítő dózis után) vagy placebóra.

A VESTIGE vizsgálat elsődleges végpontja a <25 ppb-s FeNO értéket elérő betegek aránya volt a 24. héten.

Ebben a 24 hetes vizsgálatban az átlagéletkor 50,4 év volt, a betegek 62,4%-a volt nő, 89,9%-a pedig fehérbőrű. Az kiindulási átlag FeNO (ppb) érték 52,7 volt a placebót kapó és 63,1 a dupilumabot kapó csoportban, a kiindulási átlag eosinophil-szám pedig 603,1 sejt/ μ l volt a placebót kapó és 582,0 sejt/ μ l a dupilumabot kapó csoportban.

A kéthetente 300 mg dupilumabbal kezelt betegek nagyobb aránya ért el <25 ppb-s FeNO értéket a 24. héten a placebót kapókhoz képest (56,9 vs 10,8; OR: 9,81 [3,13; 30,82]). A kezelésre reagáló betegek száma a dupilumab-csoportban 41, a placebocsoportban 4 volt, ez az arány 46,1%-os különbséget jelent a kezelések között.

Klinikai hatásosság krónikus rhinosinuszitis orrpolipózissal (CRSwNP) esetében

A krónikus rhinosinuszitis orrpolipózissal (CRSwNP) fejlesztési program 2 randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatból állt (SINUS-24 és SINUS-52), amibe 724, 18 éves vagy idősebb, bázisterápiaként intranasalis kortikoszteroidokat (INCS) alkalmazó beteget vontak be. Ezekben a vizsgálatokban a megelőző 2 évben történt sinonasalis műtét vagy szisztémás kortikoszteroid-kezelés ellenére súlyos CRSwNP-ben szenvedő, vagy olyan CRSwNP-ben szenvedő betegek vettek részt, akik nem kaphattak szisztémás kortikoszteroid-kezelést. Szisztémás kortikoszteroiddal végzett vagy műtéti kiegészítő kezelés, a vizsgálóorvos döntése szerint, megengedett volt a klinikai vizsgálatok alatt. Minden betegnél CT vizsgálattal bizonyított sinus lefedettség állt fent a Lund–MacKay-féle (LMK) pontrendszer alapján, és a betegek 73-90%-ánál a lefedettség mindegyik sinust érintette. A betegeket az anamnézisben szereplő korábbi műtétek, és társbetegségeként fennálló asthma/nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer által kiváltott légúti betegség (nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD) alapján rétegezték.

Az elsődleges kompozit hatásossági végpont az orrpolipózis kétoldali endoszkópos pontszámának (nasal polyps score, NPS) változása volt a kiinduláshoz képest a 24. héten, központi, vakosított értékelés alapján, és az orrdugulásra/elzáródásra vonatkozó, 28 napra átlagolt pontszám (nasal congestion/obstruction, NC) változása volt a kiinduláshoz képest a 24. héten, a betegek által naponta vezetett napló alapján meghatározva. Az NPS alapján az orrpolipózist az orr mindkét oldalán egy skála alapján osztályozták (0 = nincs polip; 1 = a középső orrkagyló alsó határát el nem érő kis polipok a középső orrjáratban; 2 = a középső orrjáratot meghaladó polipok; 3 = az alsó orrjárat alsó határát meghaladó, vagy a középső orrjáratához képest mediális, nagy polipok; 4 = teljes elzáródást okozó, nagy polipok az orrüreg alsó részén). Az összpontszámot a jobb és bal oldali pontszámok összege adta. Az orrdugulást az alanyok naponta értékelték egy 1-től 3-ig terjedő súlyossági skálán (0 = nincsenek tünetek; 1 = enyhe tünetek; 2 = közepesen súlyos tünetek; 3 = súlyos tünetek).

Ennek a 2 vizsgálatnak a demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 25. táblázat tartalmazza.

25. táblázat: A CRSwNP-vizsgálatok demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Átlagéletkor (év) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% férfi	57,2	62,3
CRSwNP fennállása (év) átlag (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Legalább 1 korábbi műtéten átesett betegek (%)	71,7	58,3
Az előző 2 évben szisztémás kortikoszteroidot alkalmazó betegek (%)	64,9	80,1
Átlag, kétoldali, endoszkópos NPS ^a (SD), tartomány: 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Átlag, orrdugulásra (NC) vonatkozó pontszám ^a (SD) tartomány: 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Átlag, sinus-CT-vizsgálati LMK-összpontszám ^a (SD), tartomány: 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Átlag, szaglásteszt-pontszám ^a (UPSIT) (SD), tartomány: 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Átlag, napi szaglászökkenésre vonatkozó pontszám ^a (R), (SD) tartomány: 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Átlag, SNOT-22-összpontszám ^a (SD), tartomány: 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Átlag, rhinosinusitis súlyossági skála ^a (VAS), (SD) 0-10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Átlag, eosinophil-szám a vérben (sejt/μl)(SD)	437 (333)	431 (353)
Átlag, össz-IgE (NE/ml) (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Anamnézisben szereplő atopiás (2. típusú gyulladásos) betegség Össz %	75,4%	82,4%
Asthma (%)	58,3	59,6
Átlag FEV ₁ (l)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
A FEV ₁ átlag százaléka (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Átlag ACQ-6 pontszám ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^aA magasabb pontszámok súlyosabb betegséget jeleznek, kivéve az UPSIT-pontszám esetében, ahol a magasabb pontszámok enyhébb betegséget jeleznek; SD = szórás (standard deviation); R = reggel; NPS = orrpolipózis-pontszám (nasal polyps score); UPSIT = UPSIT szaglásteszt (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = az orr- és melléküregek állapotát felmérő, 22 pontos teszt (22-item Sino-Nasal Outcome Test); VAS = vizuális analóg skála; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfog; ACQ-6 = asthma-kontroll kérdőív-6 (Asthma Control Questionnaire-6); NSAID-ERD = aszpirin /nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer által kiváltott légúti betegség (asthma/nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease)

Klinikai válasz (SINUS-24 and SINUS-52)

A CRSwNP vizsgálatok elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredményeket a 26. táblázat mutatja.

26. táblázat: A CRSwNP vizsgálatok elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredmények

	SINUS-24					SINUS-52				
	Placebo (n = 133)	300 mg dupilumab 2 hetente (n = 143)	LS átlagos változá sa a placeb óhoz képest (95%- os CI)			Placebo (n = 153)	300 mg dupilumab 2 hetente (n = 295)	LS átlagos változá sa a placeb óhoz képest (95%- os CI)		
Elsődleges végpontok a 24. héten										
Pontsz ám	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása		Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	
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)
Lényeges másodlagos végpontok a 24. héten										
Pontsz ám	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása		Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	Kiindu lási átlag	LS átlago s változ ása	
Sinus CT vizsgá lati LMK- pontsz ám	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)
Tünete ket értékel ő összes ített pontsz ám	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)
Szaglá s csökke nés	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	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93

					(-3,79, -2,60)					(-3,45, -2,40)
--	--	--	--	--	-------------------	--	--	--	--	-------------------

A pontszámok csökkenése javulást jelez, kivéve az UPSIT-pontszám esetében, ahol a növekedés jelzi a betegség javulását.

A tüneteket értékelő összpontszám egy súlyosságra vonatkozó összpontszám, amely a következőkből áll: az orrdugulás (NC), a szaglászökkenés és az anterior/posterior rhinorrhoea napi tünetpontszámának összege.

NC = orrdugulás (nasal congestion), NPS = orrpolipózis-pontszám (nasal polyposis score); LMK = Lund–MacKay-féle, CT vizsgálati összpontszám; UPSIT = UPSIT szaglásteszt (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = az orr- és melléküregek állapotát felmérő, 22 pontos teszt (22-item Sino-Nasal Outcome Test; TSS = tüneteket értékelő összesített pontszám (total symptom score); VAS = rhinosinuszis vizuális analóg skála

(minden p-érték < 0,0001 [multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest]; VAS-ra névlegesítve)

A SINUS-52 vizsgálat hatásossági eredményeit az 52. héten a 27. táblázat mutatja.

27. táblázat: A SINUS-52 vizsgálat hatásossági eredményei az 52. héten

	Placebo (n = 153)		300 mg dupilumab 2 hetente (n = 150)		LS átlagos változása a placebóho z képest (95%-os CI)	300 mg dupilumab 4 hetente (n = 145)		LS átlagos változása a placebóho z képest (95%-os CI)
	Kiindulás i átlag	LS átlagos változás a	Kiindulás i átlag	LS átlagos változás a		Kiindulás i átlag	LS átlagos változás a	
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)
Sinus- CT- vizsgálati LMK- pontszám	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)
Tüneteke t értékelő összesítet t pontszám	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)
Szaglász csökkené s	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 ^b (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 ^b (-1,51, -1,09)
SNOT- 22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 ^a (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 ^b (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 ^b (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 ^b (-4,10, -2,81)

A pontszámok csökkenése javulást jelez, kivéve az UPSIT-pontszám esetében, ahol a növekedés jelzi a betegség javulását.

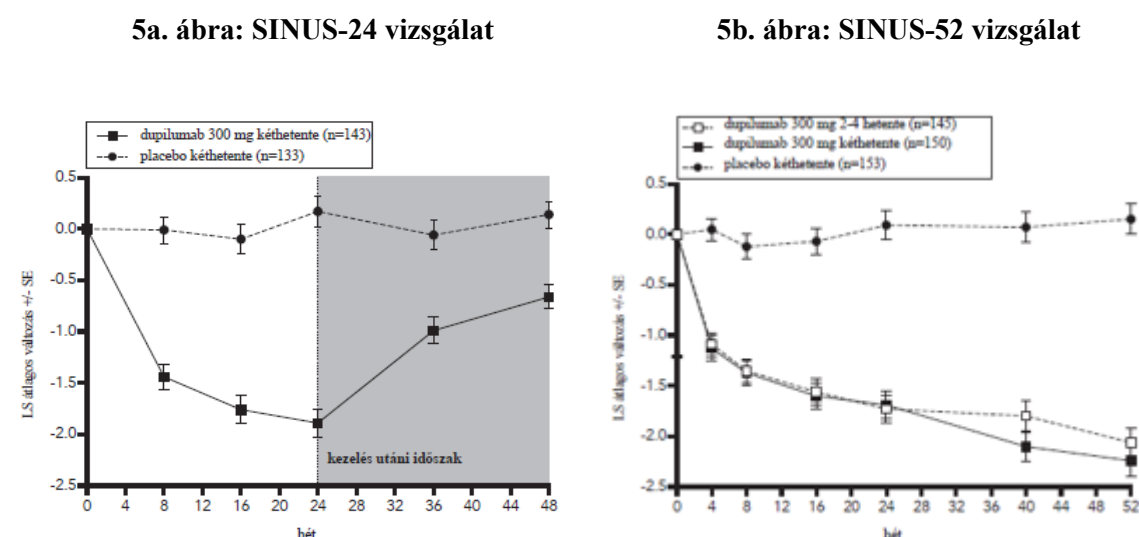
A tüneteket értékelő összpontszám egy súlyosságra vonatkozó összpontszám, amely a következőkből áll: az orrdugulás (NC), a szaglászscsökkenés és az anterior/posterior rhinorrhoea napi tünetpontszámának összege. NC = orrdugulás (nasal congestion), NPS = orrpolipózis-pontszám (nasal polyposis score); LMK = Lund–MacKay-féle, CT vizsgálati összpontszám; UPSIT = UPSIT szaglásteszt (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = az orr- és melléküregek állapotát felmérő, 22 pontos teszt (22-item Sino-Nasal Outcome Test; TSS = tüneteket értékelő összesített pontszám (total symptom score); VAS = rhinosinusitis vizuális analóg skála

^ap-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest);

^bnévleges p-érték <0,0001

Statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős hatásosságot figyeltek meg a SINUS-24 vizsgálatban a kétoldali NPS-pontszám javulását illetően a 24. héten. A kezelés utáni időszakban, amikor a betegek már nem kaptak dupilumabot, a kezelés hatása idővel csökkent (lásd 5a. ábra). Hasonló eredményeket figyeltek meg a SINUS-52 vizsgálatban a 24. és az 52. héten is, fokozatos, időbeli javulással (lásd 5b. ábra).

5. ábra: A kétoldali orrpolipózis pontszámra (NPS) vonatkozó LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a SINUS-24 és SINUS-52 vizsgálatban – a beválasztás szerinti (intent to treat, ITT) populáció.



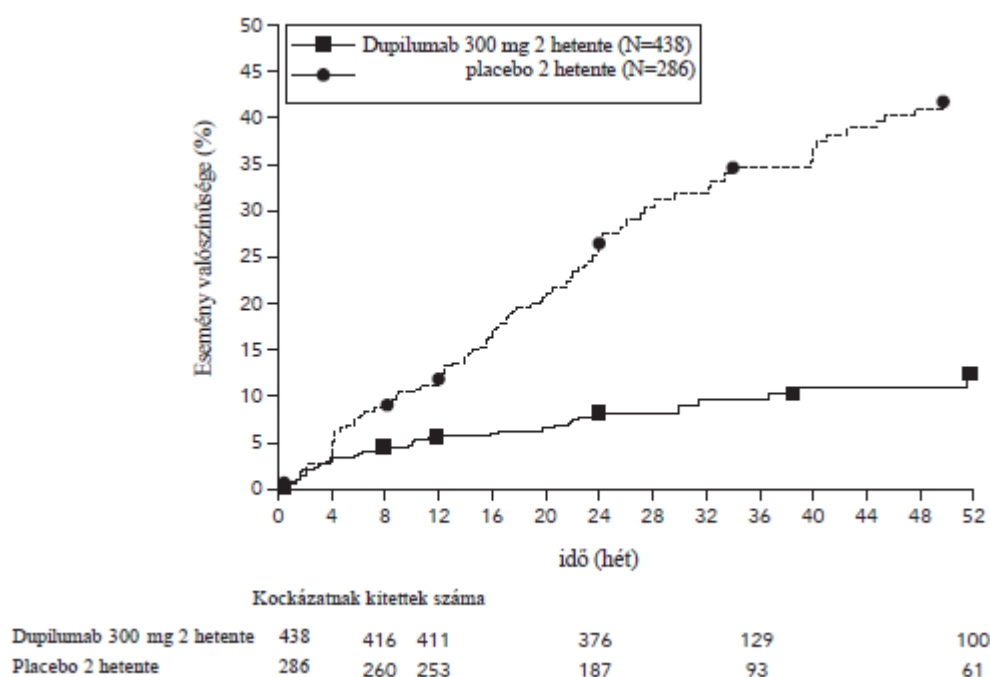
Mindkét vizsgálatban az NC és a napi szaglászscsökkenés súlyosságának szignifikáns javulását figyelték meg már a 4. héten. Az LS átlagos változása NC esetében a 4. héten -0,41 (95%-os CI: -0,52, -0,30) volt a dupilumab-csoportban a placebohoz képest a SINUS-24 vizsgálatban, és -0,37 (95%-os CI: -0,46, -0,27) a SINUS-52 vizsgálatban. Az LS átlagos változása a szaglászscsökkenés esetében a 4. héten -0,34 (95%-os CI: -0,44, -0,25) volt a dupilumab-csoportban a placebohoz képest a SINUS-24 vizsgálatban, és -0,31 (95%-os CI: -0,41, -0,22) a SINUS-52 vizsgálatban.

Az anosmiás betegek arányának csökkenését figyelték meg a SINUS-24 és SINUS-52 vizsgálatban. A kiinduláskor a betegek 74-79%-a szenvedett anosmiában, ami a SINUS-24 vizsgálatban 24%-ra és a SINUS-52 vizsgálatban 30%-ra csökkent a 24. héten, a placebóval összehasonlítva, ahol nem történt változás. A nasalis belégzési csúcsáramlás (nasal peak inspiratory flow, NPIF) javulását figyelték meg a SINUS-24 és SINUS-52 vizsgálatban a 24. héten. Az LS átlagos változása a dupilumab-csoportban a placebohoz képest 40,4 l/perc (95%-os CI: 30,4, 50,4) volt a SINUS-24 vizsgálatban, és 36,6 l/perc (95%-os CI: 28,0, 45,3) volt a SINUS-52 vizsgálatban.

A 7-nél magasabb kiindulási rhinosinusitis-VAS-pontszámmal rendelkező betegek nagyobb százalékának VAS-pontszáma csökkent 7-re vagy ez alá a dupilumab-csoportban a placebo-csoporthoz képest (83,3% vs. 39,4% a SINUS-24 vizsgálatban, és 75,0% vs. 39,3% a SINUS-52 vizsgálatban) a 24. héten.

A két vizsgálat előre meghatározott, multiplicitásnak megfelelően korrigált, összesített adatai alapján a dupilumab a szisztémás kortikoszteroid-alkalmazás és a sinonasalis műtét szükségességének szignifikáns csökkenését eredményezte a placebohoz képest (RH: 0,24; 95%-os CI: 0,17, 0,35) (lásd 6. ábra). A szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelést igénylő betegek aránya 74%-kal csökkent (RH: 0,26; 95%-os CI: 0,18, 0,38). A szisztémás kortikoszteroid-kezelési ciklusok évenkénti száma 75%-kal csökkent (RR: 0,25; 95%-os CI: 0,17, 0,37). A felírt szisztémás kortikoszteroidok éves dózisének egyénre számolt átlaga (mg-ban) a kezelési időszakban 71%-kal alacsonyabb volt a teljes dupilumab-csoportban a teljes placebocsoporthoz képest (rendre 60,5 [531,3] mg vs. 209,5 [497,2] mg). A műtétet igénylő betegek aránya 83%-kal csökkent (RH: 0,17; 95%-os CI: 0,07, 0,46).

6. ábra: Kaplan–Meier-féle görbe: a kezelési időszak alatt a szisztémás kortikoszteroid első alkalmazásáig és/vagy az első sinonasalis műtétig eltelt idő – ITT populáció [összesített, SINUS-24 és SINUS-52 vizsgálat]



A dupilumab hatásai az NPS-sel és az orrdugulással kapcsolatos elsődleges végpontokra és a sinus-CT-vizsgálati LMK-pontszámmal kapcsolatos, lényeges másodlagos végpontokra, megegyeztek a korábban műtött és korábban nem műtött betegek között.

A társbetegségként asztmában szenvedő betegeknél, a FEV₁ és az ACQ-6 szignifikáns javulását figyelték meg a 24. héten, a vér kiindulási eosinophil-számától függetlenül. Az FEV₁ összesített LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 24. héten 0,14 l volt a 2 hetente 300 mg dupilumab esetében a placebónál megfigyelt -0,07 l-hez képest. A kettő különbsége 0,21 l (95%-os CI: 0,13, 0,29) volt. Ezenkívül a kiindulás utáni első értékeléskor a FEV₁ javulását figyelték meg a 8. héten a SINUS-24, és a 4. héten a SINUS-52 vizsgálatban. Az ACQ-6 javulását figyelték meg a társbetegségként asztmában szenvedő betegeknél mindkét vizsgálatban. A választ a pontszám 0,5 vagy ennél nagyobb javulása alapján határozták meg. Az LS átlagos változása a 24. héten a dupilumab-csoportban a placebohoz képest -0,76 (95%-os CI: -1,00-tól -0,51-ig) volt a SINUS-24 vizsgálatban és -0,94 (95%-os CI: -1,19, -0,69) a SINUS-52 vizsgálatban.

Az ACQ-6 reagálók aránya a SINUS-24 vizsgálatban 56% volt a 2 hetente 300 mg dupilumabot kapók csoportjában a 24. héten, a placebónál megfigyelt 28%-hoz képest (esélyhányados 3,17; 95%-os CI: 1,65, 6,09). Az ACQ-6 reagálók aránya a SINUS-52 vizsgálatban 46% volt a 2 hetente 300 mg dupilumab-csoportban az 52. héten, a placebónál megfigyelt 14%-hoz képest (esélyhányados 7,02; 95%-os CI: 3,10, 15,90).

A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer által kiváltott légúti betegségben (nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD) szenvedő betegeknek a dupilumab hatásai az NPS-sel és az orrdugulással kapcsolatos elsődleges végpontokra és a sinus-CT-vizsgálati LMK-pontszámmal kapcsolatos, lényeges másodlagos végpontokra összhangban voltak a CRSwNP-ben szenvedő, teljes populációnál megfigyelt hatásokkal.

Klinikai hatásosság prurigo nodularis (PN) esetében

A prurigo nodularis (PN) fejlesztési program két, 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatból állt (PRIME és PRIME2), amiben 311, 18 éves vagy idősebb, közepesen súlyos vagy súlyos PN-ben – melyet súlyos viszketés (WI-NRS ≥ 7 , a legsúlyosabb viszketés numerikus értékelő, 0-10 pontos skála [Worst Itching-Numerical Rating Scale] szerint) és legalább 20 nodularis laesio fennállásaként definiáltak – szenvedő beteg vett részt, akiknél a betegség vényköteles topicalis kezeléssel nem megfelelően volt kontrollált, vagy ha ezek alkalmazása nem volt javasolt. A PRIME és a PRIME2 vizsgálatban a dupilumabnak a viszketés javulására, valamint a PN laesiókra, a dermatológiai életminőségi indexre (DLQI), a kórházi szorongásra és depresszióra vonatkozó skálára (HADS), és a bőrfájdalomra gyakorolt hatását értékelték.

Ebben a 2 vizsgálatban a betegek vagy 600 mg (2 db 300 mg-os injekció) subcutan alkalmazott dupilumabot kaptak az 1. napon, majd kéthetente 300 mg-ot a 24. hétig, vagy a megfelelő placebót.

Ezekben a vizsgálatokban az átlagéletkor 49,5 év volt, a medián testtömeg 71,3 kg, a betegek 65,3%-a volt nő, 56,6%-a fehérbőrű, 6,1%-a feketebőrű, 34,1%-a pedig ázsiai. Kiinduláskor a WI-NRS átlagpontszám 8,5 volt, 66,3%-nál volt jelen 20–100 csomó (közepesen súlyos), 33,7%-nál pedig több mint 100 csomó (súlyos), 99,7% kapott korábban topicalis kezelést, 12,5% kapott korábban szisztémás kortikoszteroidokat, 20,6% kapott korábban szisztémás nem-szteroid immunszuppresszánsokat és 4,5% pedig gabapentinoidokat. A betegek 11%-a szedett stabil dózisban antidepresszánsokat a kiinduláskor, őket arra utasították, hogy tovább folytassák ezt a kezelést a vizsgálat alatt. 43,4%-uk anamnézisében szerepelt atopia (melyet az anamnézisben szereplő AD-ként, allergiás rhinitisként/rhinoconjunctivitisként, asthmaként vagy ételallergiaként definiáltak).

A WI-NRS egy elemből áll, amit 0-tól („nincs viszketés”) 10-ig („az elképzelhető legrosszabb viszketés”) terjedő skálán értékelték. A résztvevőket arra kérték, hogy az elmúlt 24 órában tapasztalt legsúlyosabb fokú viszketést értékeljék ezen a skálán. Az IGA PN-S (Investigator's Global Assessment PN-Stage, egy a prurigo nodularis stádiumot a vizsgáló általános megítélése szerint értékelő skála) a csomók hozzávetőleges számát méri egy 5 fokozatú, 0-tól (nem érintett) 4-ig (súlyos) terjedő skálán.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegeknek az aránya volt, akiknél a WI-NRS pontszám javulása (csökkenése) ≥ 4 volt. A fő másodlagos végpontok közé tartozott a 0–1 IGA PN-S pontszámú (0–5 csomónak felel meg) betegek aránya.

A PRIME és PRIME2 vizsgálat hatásossági eredményeit a 28. táblázat, illetve a 7. és a 8. ábra mutatja.

28. táblázat: Az elsődleges és a másodlagos végpontok eredményei a PRIME és a PRIME2 vizsgálatban

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	300 mg dupilumab kéthetente (N=75)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. placebo	Placebo (N=82)	300 mg dupilumab kéthetente (N=78)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. placebo
Azon betegeknek az aránya, akiknél a WI-NRS pontszám javulása (csökkenése) ≥ 4 volt a 24. héten a kiinduláshoz képest (elsődleges végpont a PRIME vizsgálatban) ^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)

Azon betegeknek az aránya, akiknél a WI-NRS pontszám javulása (csökkenése) ≥ 4 volt a 12. héten a kiinduláshoz képest (elsődleges végpont a PRIME2 vizsgálatban) ^b	15,8% ^a	44,0% ^a	29,2% (14,49; 43,81) ^a	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Azon betegek aránya, akiknél az IGA PN-S pontszám 0 vagy 1 volt a 24. héten ^b	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Azon betegeknek az aránya, akiknél a WI-NRS pontszám javulása (csökkenése) ≥ 4 volt a 24. héten a kiinduláshoz képest és akiknél az IGA PN-S pontszám 0 vagy 1 volt a 24. héten ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
A WI NRS pontszám %-os változása a kiinduláshoz képest a 24. héten (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)
A DLQI változása a kiinduláshoz képest a 24. héten (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)
A bőrfájdalomra vonatkozó NRS változása a kiinduláshoz képest a 24. héten (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)
A HADS változása a kiinduláshoz képest a 24. héten (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 A PRIME vizsgálatban nem végeztek multiplicitás-korrekciót

^b A korábban kiegészítő kezelést kapó alanyokat vagy akiknél ez az adat hiányzott, nem reagálónak tekintették.

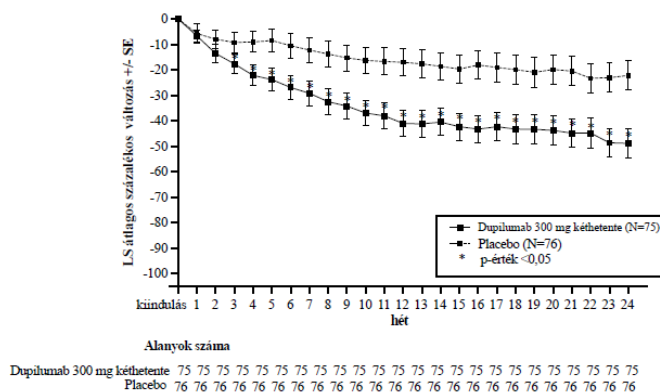
^c A korábban kiegészítő kezelést kapó alanyoknál vagy akiknél hatástalanság miatt leállították a kezelést, a hiányzó adatokat az alanyok által megadott legrosszabb értékkel pótolták; az egyéb hiányzó adatokat többszörös imputációval (multiple imputation) adták meg.

SE=másodlagos végpont (secondary endpoint)

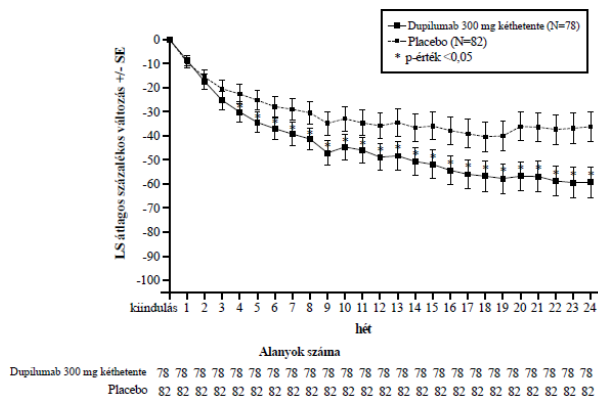
A WI-NRS pontszám kiinduláshoz képest történt változására gyakorolt hatás kezdetének azt az időpontot tekintették, amikor a napi WI-NRS pontszámok heti átlagára vonatkozó különbség a placebohoz képest először lett és maradt szignifikáns (nominális p-érték $<0,05$). Ez a PRIME vizsgálatban a 3. héten (7a. ábra) a PRIME2 vizsgálatban pedig a 4. héten (7b. ábra) következett be.

7. ábra: A WI-NRS pontszámra vonatkozó LS átlag százalékos változása a kiinduláshoz képest a 24. hétig a PRIME és a PRIME2 vizsgálatban

7a. ábra PRIME

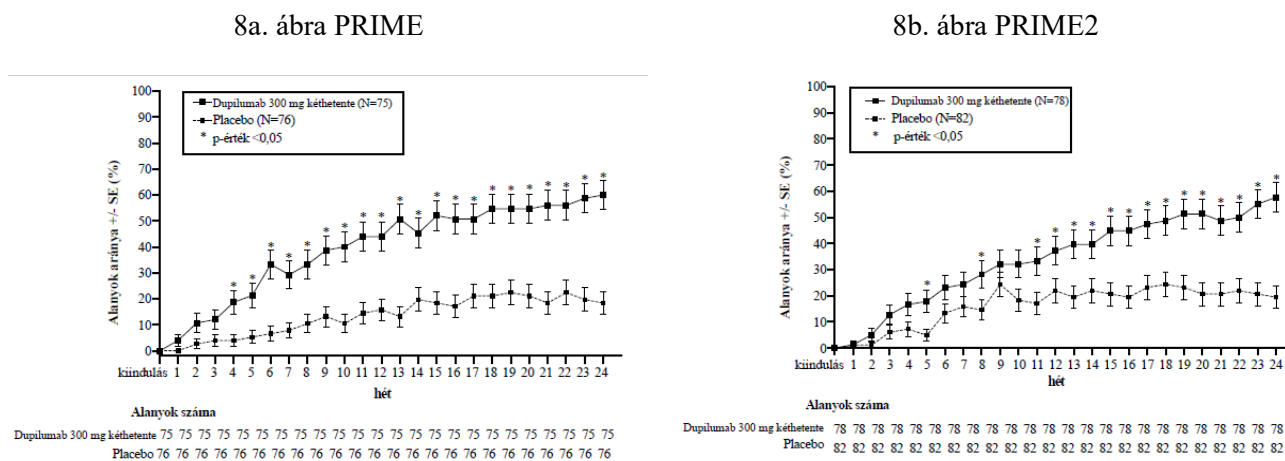


7b. ábra PRIME2



A betegek nagyobb arányánál következett be a WI-NRS pontszám ≥ 4 pontos javulása (csökkenése) a dupilumab-csoportban a placebohoz képest a PRIME vizsgálatban a 4. hétre (8a. ábra, nominális p-érték $<0,007$), a PRIME2 vizsgálatban pedig a 11. hétre (8b. ábra, nominális p-érték $<0,013$); ez a különbség a kezelési időszakban végig szignifikáns maradt.

8. ábra: Az idő múlásával a WI-NRS pontszám ≥ 4 pontos javulását mutató betegek aránya a PRIME és a PRIME2 vizsgálatban



A kezelés hatásai a PRIME és PRIME2 vizsgálatok alcsoportjaiban (életkor, nem, atopia megléte vagy hiánya az anamnézisben, illetve bázisterápia, az immunszuppresszív gyógyszereket is beleértve) összhangban voltak a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

A kezelés 24 hét utáni abbahagyását követő 12 hetes utánkövetési időszak alatt a jelek és tünetek visszatérését figyelték meg.

Klinikai hatásosság eosinophil oesophagitisben (EoE)

EoE-ben szenvedő felnőttek és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülők

Az eosinophil oesophagitis (EoE) fejlesztési program egy háromrészes, legfeljebb 52 hetes protokollt (TREET vizsgálat) tartalmazott, amely két külön randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos, 24 hetes vizsgálatból (TREET vizsgálat A és B rész) és ezt követően egy, aktív kezeléssel végzett, 28 hetes kiterjesztett vizsgálatból állt (TREET vizsgálat C rész), amelyeket felnőtt és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülő betegeknek végeztek. 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A TREET vizsgálat A és B részében is olyan betegek vehettek részt, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés (protonpumpagátló) nem volt sikeres; a vizsgálatba való bevonás előtt 74%-uk részesült egyéb konvencionális gyógyszeres kezelésben (orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidok). A TREET vizsgálat B részében, a betegek 49%-ánál nem volt megfelelően kontrollált a betegség, vagy pedig nem tolerálták az orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelést vagy az ellenjavallt volt. Mindkét részben a betegek intraepithelialis eosinophil granulocytaszámának el kellett érnie vagy meg kellett haladnia a 15 eosinophil/nagy nagyítású látótér (eos/hpf) értéket egy, a szűrés előtti vagy alatti, legalább 8 hetes nagy dózisú protonpumpagátló (proton pump inhibitor, PPI) kezelést követően, a dysphagia tünet kérdőív (Dysphagia Symptom Questionnaire, DSQ) pontszámuk pedig ≥ 10 kellett, hogy legyen egy 0–84 pontos skálán. A betegeket a szűrővizitkori életkoruk (12–betöltött 18 év alatti vs. 18 éves vagy idősebb) és a randomizációkori PPI-alkalmazás alapján rétegezték. A TREET vizsgálat A részét folytatták le először. A TREET vizsgálat B részét akkor nyitották meg, amikor a betegek beválasztását a TREET vizsgálat A részébe már lezárták. Az A és B rész 24 hetes, kettős vak kezelési időszakát befejező betegeknek lehetőségük volt részt venni egy 28 hetes, aktív kezelést alkalmazó, kiterjesztett vizsgálatban (TREET vizsgálat C rész).

Az A részben összesen 81 beteget – 61 felnőttet és 20, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt randomizáltak, akik hetente 300 mg dupilumabot (N=42) vagy placebót (N=39) kaptak. A B részben összesen 240 beteget – 161 felnőttet és 79, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt – randomizáltak, akik hetente 300 mg duplimabot (N=80), kéthetente 300 mg dupilumabot (N=81; a kéthetente 300 mg adagolási rend nincs engedélyezve EoE kezelésére), vagy placebót (N=79) kaptak. A C részben minden, korábban az A részben részt vevő beteg hetente 300 mg duplimabot kapott (N=77). A korábban a B részben részt vevő betegek közül 111 beteg kapott hetente 300 mg dupilumabot a C részben. Szisztémás, vagy orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidokkal végzett kiegészítő kezelés vagy sürgősségi nyelőcsőtágítás a vizsgálóorvos döntése szerint megengedett volt a vizsgálat alatt.

Az A részben részt vevő betegek 74,1%-ának anamnézisében szerepelt orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidok alkalmazása az EoE kezelésére, és 43,2%-uk anamnézisében szerepelt nyelőcsőtágítás. A B részben részt vevő betegek 73,3%-ának anamnézisében szerepelt orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidok alkalmazása az EoE kezelésére, és 35,4%-uk anamnézisében szerepelt nyelőcsőtágítás.

Az elsődleges kompozit hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a szövettani remissziót – amelyet a 24 héten mért ≤ 6 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértékként definiáltak – elérő betegek aránya, illetve a betegek által jelentett DSQ pontszám kiinduláshoz képest a 24. hétre történő abszolút változása volt. A másodlagos végpontok közé az alábbiak kiinduláshoz képesti változása tartozott: a nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértékének (eos/hpf) százalékos változása a kiinduláshoz képest, az EoE osztályozási átlag pontszám (mean grade score) abszolút változása az EoE szövettani pontozási rendszerből (EoEHSS, Histology Scoring System), a stádium átlagpontszám (Mean Stage Score) abszolút változása a EoEHSS-ből, az EoE-re vonatkozó endoszkópos referenciapontszám (Endoscopic Reference Score, EREFS) abszolút változása, és azon betegek aránya, akiknél a nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértéke <15 eos/hpf volt.

A TREET vizsgálat A és B részében résztvevő betegek demográfiai és kiindulási adatait a 29. táblázat mutatja.

29. táblázat: Demográfiai és kiindulási adatok (TREET vizsgálat A és B rész)

Paraméter	TREET A rész (N=81)	TREET B rész (N=240)
Kor (év), átlag (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% férfi	60,5	63,8
% fehérbőrű	96,3	90,4
Testtömeg (kg), átlag (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
BMI (kg/m ²), átlag (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
EoE fennállásának ideje (év), átlag (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Korábbi, orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelés (%)	74,1	73,3
Korábbi nyelőcsőtágítás (%)	43,2	35,4
PPI kezelés a randomizáláskor (%)	67,9	72,5
Eliminációs diéta a szűréskor (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 ^a), átlag (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Intraepithelialis eosinophil-szám csúcscérték 3 területen, átlag (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Intraepithelialis eosinophil-szám átlagérték 3 területen, átlag (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS osztályozási átlag pontszám [0-3 ^a], átlag (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS stádium átlagpontszám [0-3 ^a], átlag (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFS összpontszám [0-18 ^a], átlag (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aA magasabb pontszámok súlyosabb betegséget jeleznek
SD = szórás (standard deviation)

A TREET vizsgálat A és B részének eredményeit a 30. táblázat mutatja.

30. táblázat: A dupilumab hatásossági eredményei a 24. héten, EoE-ben szenvedő, 12 éves vagy idősebb betegeknel (TREET vizsgálat A és B rész)

	TREET A rész			TREET B rész		
	Dupilumab 300 mg hetente N=42	Placebo N=39	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI) ^d	Dupilumab 300 mg hetente N=80	Placebo N=79	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI) ^d
Elsődleges kompozit végpontok						
Szövettani remissziót elérő betegek aránya (nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték: ≤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 pontszám abszolút változása a kiinduláshoz képest (0-84 ^a), LS átlag (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)
Másodlagos végpontok						
Nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték %-os változása a kiinduláshoz képest, LS átlag (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
EoEHSS osztályozási átlag pontszám abszolút változása a kiinduláshoz képest (0-3 ^b), LS átlag (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
EoEHSS stádium átlag pontszám abszolút változása a kiinduláshoz képest (0-3 ^b), LS átlag (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 abszolút változása a kiinduláshoz képest (0-18 ^c), LS átlag (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)
<15 eos/hpf nyelvcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsértéket elérő betegek aránya, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

^aA kéthetes DSQ összpontszámok 0–84 között vannak; a magasabb értékek gyakoribb és súlyosabb dysphagiát jeleznek

^bAz EoEHSS pontszámok 0–3 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb és kiterjedtebb szövettani eltéréseket jeleznek

^cAz EoE-EREFS összpontszámok 0–18 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb gyulladást és nagyobb fokú remodelinget jeleznek az endoszkópos vizsgálati eredményekben

^dLS átlagos különbség a folytonos végpontok esetében és az arányok abszolút különbsége a kategorikus végpontok esetében

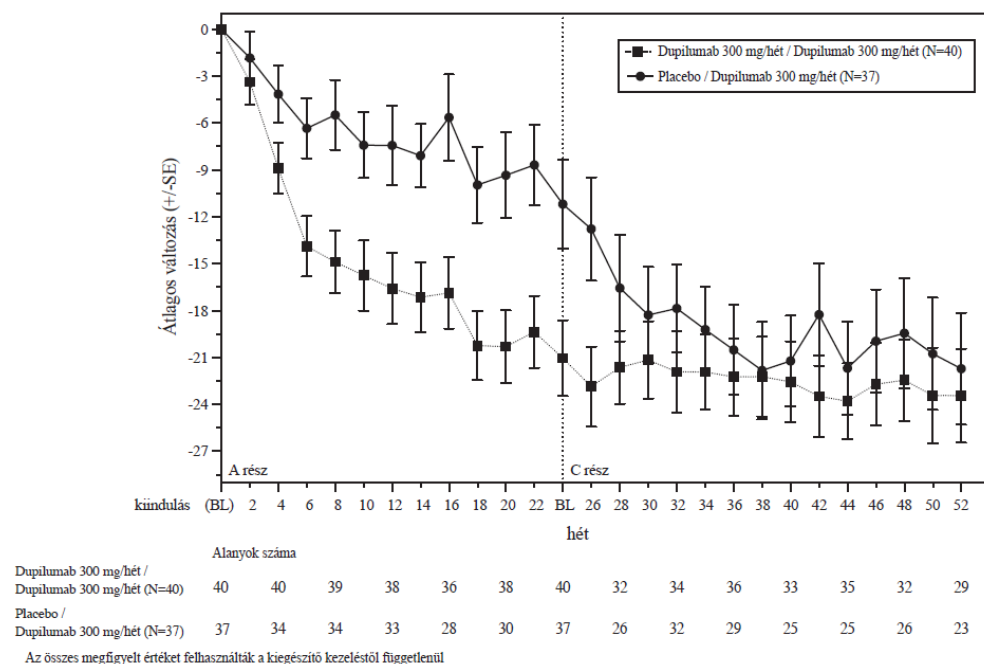
A korábban orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelést kapó betegek alcsoportjában, és azoknál, akiknél nem volt megfelelően kontrollált a betegség, vagy pedig nem tolerálták az orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelést vagy az ellenjavallt volt, az elsődleges kompozit végpontok és a fő másodlagos végpontok hatásossági eredményei összhangban voltak a teljes populáció eredményeivel.

Az A és B részben, a dupilumabra randomizált betegek nagyobb aránya ért el szövettani remissziót (nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték: ≤6 eos/hpf) a placebóval összehasonlítva. A vizsgálat A és B részében a 24 hetes kezelés után szövettani remissziót mutató betegek aránya

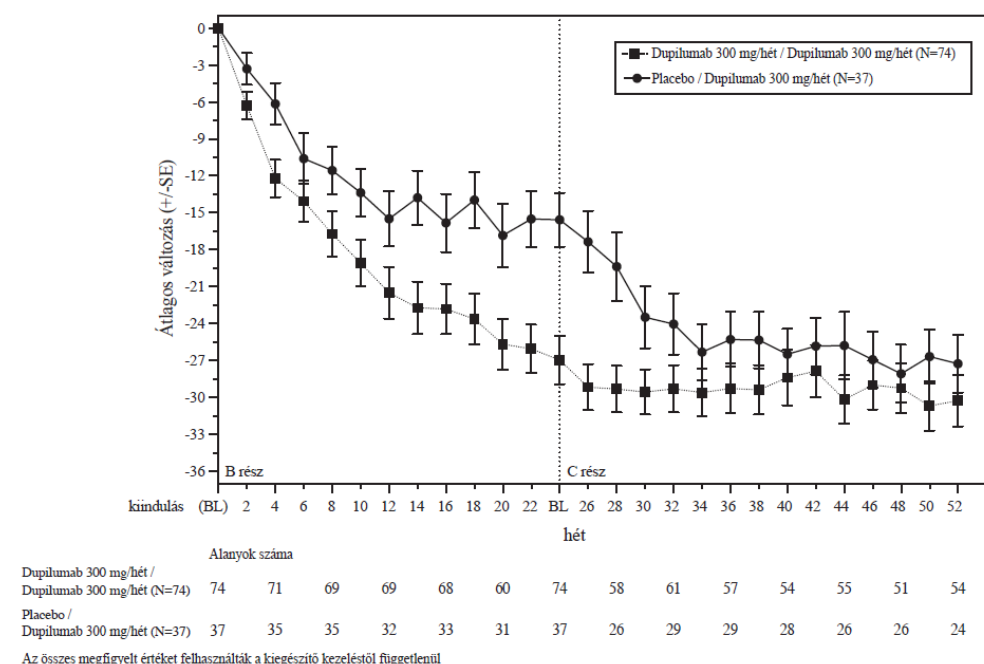
megmaradt 52 héten át a vizsgálat C részében. Ugyanígy, az egyéb szövettani és endoszkópos vizsgálati eredmények javulása is megmaradt 52 héten át.

A dupilumab-kezelés hatására a DSQ pontszám LS átlagos változása is szignifikánsan javult a placebóval összehasonlítva, már a 4. héten is, és ez 24 héten át meg is maradt. A vizsgálat C részének hatásossági eredményei hasonlóak voltak az A és B rész hatásossági eredményeihez, a DSQ folyamatosan javult 52 hétig (TREET vizsgálat A és C rész 9. ábra, TREET vizsgálat B és C rész 10. ábra).

9. ábra: A DSQ pontszámra vonatkozó LS átlagos változása a kiinduláshoz képest, az idő függvényében, 12 éves vagy idősebb, EoE-ben szenvedő betegeknél (TREET vizsgálat A és C rész)



10. ábra: A DSQ pontszám átlagos változása a kiinduláshoz képest, az idő függvényében, 12 éves vagy idősebb, EoE-ben szenvedő betegeknél (TREET vizsgálat B és C rész)



A DSQ összpontszám javulásával összhangban a TREET vizsgálat A és B részében, a dysphagia okozta fájdalom (DSQ fájdalom pontszám, pain score), az egészséggel összefüggő életminőség (EoE-IQ), és az egyéb, nem dysphagiás tünetek (EoE-SQ) gyakoriságának nominálisan szignifikáns javulását figyelték meg a 24. héten a placebóval összehasonlítva.

EoE-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát EoE-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél egy 2 részből álló, 52 hetes vizsgálatban értékelték (EoE KIDS A és B rész). A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés (protonpumpagátló) nem volt sikeres. A vizsgálatba való bevonás előtt 77,5%-uk részesült egyéb konvencionális gyógyszeres kezelésben (orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidok), a betegek 53,5%-ánál nem volt megfelelően kontrollált a betegség, vagy pedig nem tolerálták az orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelést vagy az ellenjavallt volt. A bevont betegek intraepithelialis eosinophil granulocytaszámának el kellett érnie vagy meg kellett haladnia a 15 eosinophil/nagy nagyítású látótér (eos/hpf) értéket egy, a szűrés előtti vagy alatti protonpumpagátló (proton pump inhibitor, PPI) kezelés ellenére, valamint az anamnézisükben szerepelnie kellett az EoE jeleinek és tüneteinek. Az A rész egy 16 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt. A B rész pedig egy aktív kezeléssel végzett kiterjesztett időszak, amelyben a dupilumab kezelési protokollt további 36 hétig értékelték.

Az A részben a dupilumabot értékelték a megfelelő placebóval szemben a testtömeg alapján meghatározott adagolási rendek szerint ($\geq 5 - <15$ kg [100 mg kéthetente], $\geq 15 - <30$ kg [200 mg kéthetente] és $\geq 30 - <60$ kg [300 mg kéthetente]). A dupilumab 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti, ≥ 40 kg testtömegű gyermekeknél kiválasztott ajánlott adagolási rendjét (300 mg kéthetente) populációs farmakokinetikai modellel végzett szimulációk alapján állapították meg úgy, hogy az expozíciók megfeleljenek azoknak a hetente 300 mg dózist kapó, EoE-ben szenvedő felnőtteknek és 12 éves és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknek és serdülőknek az expozícióinak, akiknél szövettani és tüneti hatásosságot figyeltek meg (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Összesen 71 beteg vett részt a vizsgálat A részében. Az átlagéletkor 7 év (tartomány 1–<12 év) volt, a testtömeg mediánja pedig 24,8 kg. A résztvevők 74,6%-a férfi volt, 87,3%-a fehérbőrű, 9,9%-a feketebőrű, 1,4%-a pedig ázsiai. Az A részben részt vevő betegek közül 55 beteg folytatta a vizsgálatot a B részben.

Az elsődleges hatásossági végpont az A részben a szövettani remissziót – amelyet a 16 héten mért ≤ 6 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscéntként definiáltak – elérő betegek aránya. A másodlagos végpontok közé tartozott a ≤ 15 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscént elérő betegek aránya és a következők változása a kiinduláshoz képest: a nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscént (eos/hpf); az EoE osztályozási átlag pontszám (mean grade score) abszolút változása az EoE szövettani pontozási rendszerből (EoEHSS, Histology Scoring System); a stádium átlagpontszám (Mean Stage Score) abszolút változása az EoEHSS-ből; valamint az EoE-re vonatkozó endoszkópos referenciapontszám (Endoscopic Reference Score, EREFS) abszolút változása. Az EoE jeleire gyakorolt hatást a megfigyelő által jelentett kimenetelek alapján mérték. Azoknak a napoknak az arányát, amikor jelen volt az EoE egy vagy több jele, a gondozók által kitöltött, gyermekeknél jelentkező EoE jeleire/tüneteire vonatkozó kérdőív (PESQ-C kérdőív, Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver) alapján értékelték, az EoE jeleinek gyakoriságát és súlyosságát pedig a gyermekkori eosinophil oesophagitis tüneteket értékelő pontszám (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, PEESS) alapján értékelték.

Az A rész hatásossági eredményeit a 31. táblázat mutatja, valamint lásd lentebb.

31. táblázat: A dupilumab hatásossági eredményei a 16. héten, EoE-ben szenvedő, 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 év közötti betegeknel (EoE KIDS vizsgálat A)

	Dupilumab^a N=37	Placebo N=34	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)
Elsődleges végpont			
Szövetteni remissziót elérő alanyok aránya (nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték: ≤6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Másodlagos végpontok			
<15 eos/hpf nyelvcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsértéket elérő alanyok aránya, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték (eos/hpf) %-os változása a kiinduláshoz képest, LS átlag (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
EoE osztályozási átlag pontszám (mean grade score) abszolút változása (0-3 ^d) a kiinduláshoz képest az EoE szövettani pontozási rendszerből (EoEHSS), LS átlag (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Stádium átlagpontszám (Mean Stage Score) abszolút változása (0-3 ^d) a kiinduláshoz képest az EoEHSS-ből, LS átlag (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
EoE-re vonatkozó endoszkópos referenciapontszám (Endoscopic Reference Score, EREFS) (0-18 ^e) abszolút változása a kiinduláshoz képest, LS átlag (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^aA DUPIXENT-et testtömeg alapján meghatározott dózisoknál értékelték: ≥5 – <15 kg (kéthetente 100 mg), ≥15 – <30 kg (kéthetente 200 mg), and ≥30 – <60 kg (kéthetente 300 mg).

^bA szövettani remisszió tekintetében a %-ok közötti különbségeket Mantel-Haenszel-módszerrel becsülték meg, a kiindulási testtömeg alapján meghatározott csoportokra (≥5 – <15 kg, ≥15 – <30 kg, and ≥30 – <60 kg) korrigálva.

^cAz abszolút változás különbségeit és a %-os változás különbségeit az ANCOVA modellel becsülték meg, kovariánsként alkalmazva a kiindulási értékeket és rögzített faktorként alkalmazva a kezelés és a kiindulási testtömeg alapján rétegezett csoportokat (≥5 – <15 kg, ≥15 – <30 kg, and ≥30 – <60 kg).

^dAz EoEHSS pontszámok 0–3 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb és kiterjedtebb szövettani eltéréseket jeleznek.

^eAz EoE-EREFSS összpontszámok 0–18 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb gyulladást és nagyobb fokú remodellinget jeleznek az endoszkópos vizsgálati eredményekben.

Az A részben, a dupilumabra randomizált betegek nagyobb aránya ért el szövettani remissziót (nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték: ≤6 eos/hpf) a placebóval összehasonlítva. A vizsgálat A részében a 16 hetes kezelés után szövettani remissziót mutató betegek aránya megmaradt 52 héten át a vizsgálat B részében.

Az A részben a 16 hetes dupilumab-kezelés után számszerű javulást figyeltek meg azoknak a napoknak az arányában, amikor jelen volt az EoE egy vagy több jele (PESQ-C), amely javulás megmaradt 52 héten át a vizsgálat B részében.

Az A részben a 16 hetes kezelés után nominálisan szignifikáns javulást figyeltek meg az EoE jeleinek gyakoriságában és súlyosságában (PEES-Caregiver); ezt nem értékelték a vizsgálat B részében.

Klinikai hatásosság krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD)

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) fejlesztési program 2 randomizált, kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos, placebokontrollos, 52 hetes kezelési időtartamú vizsgálatból állt (BOREAS és NOTUS), amibe összesen 1874, COPD-ben szenvedő olyan felnőtt beteget vontak be, akiknél a dupilumab kiegészítő fenntartó kezelésként történő alkalmazását értékelték.

Mindkét vizsgálatba diagnosztizált COPD-ben szenvedő olyan betegeket vontak be, akiknél a szűrőkor közepesen súlyos vagy súlyos fokú légáramlás-csökkenés (bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁/FVC hányados <0,7 és a bronchodilatátor alkalmazása utáni várt FEV₁ 30-70%), a megelőző egy évben legalább 3 hónapig tartó krónikus produktív köhögés, és 300 sejt/μl-es minimális eosinophilszám állt fenn. A betegeket nem kontrolláltak tekintették, ha az MRC (Medical Research Council) dyspnoéa vonatkozó kérdőívén ≥ 2 pontszámot értek el (tartomány 0-4), és ha hosszú hatású muszkarinreceptor-antagonistával (LAMA), hosszú hatású béta2-agonistával (LABA), és inhalációs kortikoszteroiddal (ICS) végzett, hármas fenntartó kezelés ellenére az anamnézisükben legalább 2 közepesen súlyos vagy 1 súlyos exacerbatio szerepelt a megelőző 1 évben. Amennyiben az ICS nem volt megfelelő, a betegek kaphattak LAMA-ból és LABA-ból álló fenntartó kezelést. Az exacerbatio definíció szerint közepesen súlyos volt, ha szisztémás kortikoszteroid- és/vagy antibiotikum-kezelésre volt szükség és súlyos volt, ha kórházi felvételre vagy több mint 24 órás, sürgősségi osztályon történő megfigyelésre volt szükség.

A betegeket mindkét vizsgálatban 52 hétig tartó, kéthetente 300 mg dupilumab-kezelésre vagy placebóra randomizálták, a fenntartó bázisterápiájuk mellett.

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbatiók évesített aránya volt az 52 hetes kezelési időszakban. A másodlagos végpontok között szerepelt a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ változása a kiinduláshoz képest a teljes populációban és a ≥ 20 ppb-s kiindulási FeNO-val rendelkező betegek alcsoportjában a 12. és az 52. héten, a Szent György Légzőszervi Kérdőív (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) összpontszámának változása a kiinduláshoz képest az 52. héten, és a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatiók évesített aránya a ≥ 20 ppb-s kiindulási FeNO-val rendelkező betegek alcsoportjában az 52 hetes kezelési időszakban.

A BOREAS és a NOTUS vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait a 32. táblázat mutatja.

32. táblázat: Demográfiai és kiindulási adatok (BOREAS és NOTUS)

Paraméter	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Átlagéletkor (év) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Férfi (%)	66,0	67,6
Fehérbőrű (%) ^c	84,1	89,6
Dohányzás az anamnézisben, átlag (doboz/év) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Jelenleg dohányzók (%)	30	29,5
Emphysema (%)	32,6	30,4
COPD fennállásának átlagos időtartama (év) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Közepesen súlyos ^a vagy súlyos ^b exacerbatiók átlagos száma az előző évben ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Súlyos ^b exacerbatiók átlagos száma az előző évben ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)

A randomizáláskor alkalmazott COPD-bázisterápia: ICS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Bronchodilatátor alkalmazása utáni átlag FEV ₁ /FVC hányados (± SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Bronchodilatátor alkalmazása előtti átlag FEV ₁ (L) (± SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Bronchodilatátor alkalmazása utáni átlag FEV ₁ (L) (± SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Bronchodilatátor alkalmazása utáni várt FEV ₁ átlag százaléka (%) (± SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Bronchodilatátor alkalmazása utáni várt FEV ₁ átlag százaléka <50% (%) (± SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Átlag SGRQ összpontszám (± SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Átlag E-RS:COPD [összpontszám] (± SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Átlag BODE index pontszám (± SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Átlag FeNO ppb (± SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Átlag kiindulási eosinophil-szám (sejt/μl) (± SD)	401 (298)	407 (336)
Kiindulási eosinophil-szám medián értéke (sejt/μl) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

ICS = inhalációs kortikoszteroid; LAMA = hosszú hatású muszkarinreceptor-antagonista; LABA = hosszú hatású béta2-agonista, FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás; FeNO = kilégzett nitrogén-monoxid-frakció; BODE = testtömegindex (body-mass index, BMI), légúti obstrukció mértéke, dyspnoe mértéke, fizikai teljesítőképesség (terhelhetőség, exercise capacity)

^a Szisztémás kortikoszteroiddal és/vagy antibiotikummal kezelt exacerbatiók

^b Kórházi felvételt vagy sürgősségi ellátóhelyen történő több mint 24 órás megfigyelést igénylő exacerbatiók

^c A BOREAS vizsgálatban résztvevők 0,5%-a feketebőrű volt, 14,3%-a pedig ázsiai származású. A NOTUS vizsgálatban résztvevők 1,3%-a feketebőrű volt 1,1%-a pedig ázsiai származású.

Exacerbatiók

A duplimab, fenntartó bázisterápia mellett kiegészítő kezelésként alkalmazva, a placebohoz képest mindkét vizsgálatban statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbatiók évesített arányát (lásd 33. táblázat).

33. táblázat: A közepesen súlyos^a vagy súlyos^b COPD-exacerbatiók évesített aránya a BOREAS és a NOTUS vizsgálatban

Vizsgálat	Kezelés (N)	Arány (exacerbatio/év)	Arányhányados a placebohoz képest (95%-os CI)	Az exacerbatiók arányának %-os csökkenése a placebohoz képest
Elsődleges végpont: Közepesen súlyos ^a vagy súlyos ^b COPD-exacerbatiók				
BOREAS	300 mg dupilumab kéthetente (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857) ^c	30%
	Placebo (N=471)	1,10		

NOTUS	300 mg dupilumab kéthetente (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823) ^d	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Az elsődleges végpont összesített komponense ^c : súlyos ^b COPD-exacerbációk				
BOREAS és NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=938)	0,08	0,674 (0,438-1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

^a Szisztémás kortikoszteroidokkal és/vagy antibiotikummal kezelt exacerbációk

^b Kórházi felvételt vagy sürgősségi ellátóhelyen történő több mint 24 órás megfigyelést igénylő, vagy halálos kimenetelű exacerbációk

^c p-érték = 0,0005

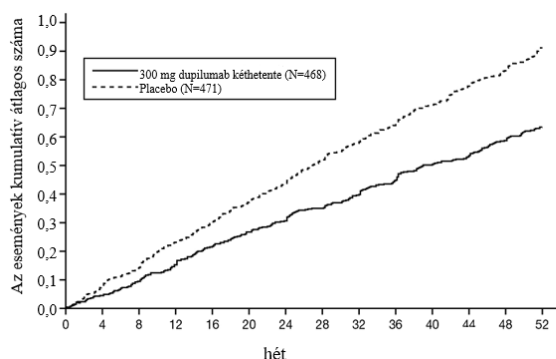
^d p-érték = 0,0002

^e Az elsődleges végpont komponenseinek elemzése során nem történt multiplicitás-korrekció

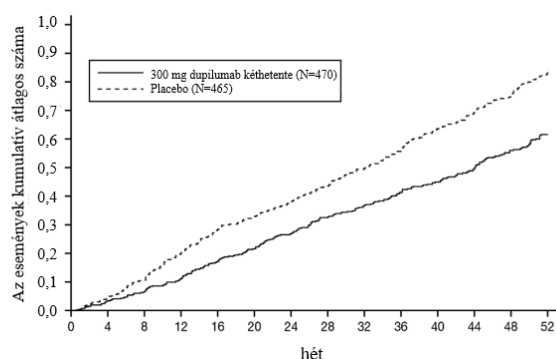
A közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk kumulatív számának 52 hét alatt megfigyelt átlaga alacsonyabb volt a dupilumabbal kezelt betegek csoportjában, a placebóval összehasonlítva, mindkét vizsgálatban (lásd 11a. és 11b. ábra).

11. ábra: A közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbációk számának 52 hét alatt megfigyelt összesített átlaga a BOREAS és NOTUS vizsgálatban

11a. ábra BOREAS



11b. ábra NOTUS



Az első közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbáció jelentkezéséig eltelt idő hosszabb volt a dupilumabbal kezelt betegeknél a placebót kapókhoz képest a BOREAS (RH: 0,803; 95%-os CI: 0,658; 0,980) és a NOTUS (RH: 0,71; 95%-os CI: 0,57; 0,889) vizsgálatban.

A magasabb kiindulási FeNO-val (≥ 20 ppb) rendelkező betegek (N=383) alcsoportelemzése azt mutatta, hogy a dupilumab-kezelés statisztikailag szignifikánsan csökkentette a közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbációk évesített arányát a placebóval összehasonlítva a BOREAS vizsgálatban (arányhányados: 0,625; 95%-os CI: 0,45; 0,869; $p=0,005$). A NOTUS vizsgálatban a magasabb kiindulási FeNO-val (≥ 20 ppb) rendelkező betegek (N=355) alcsoportjában a dupilumab-kezelés nominálisan szignifikánsan csökkentette a közepesen súlyos vagy súlyos COPD-exacerbációk évesített arányát a placebóval összehasonlítva (arányhányados: 0,471; 95%-os CI: 0,328; 0,675; $p<0,0001$).

A közepesen súlyos és súlyos exacerbációk évesített arányának csökkenését figyelték meg minden előre meghatározott alcsoportban, ideértve az alábbiak alapján meghatározott alcsoportokat: kor, nem, rassz, dohányzási státusz, eosinophil-szám a vérben, exacerbációk száma az előző évben (≤ 2 , 3, és ≥ 4), nagy dózisú ICS alkalmazása kiinduláskor, bronchodilatátor alkalmazása utáni várt FEV₁ % a kiinduláskor

(<50%, ≥50%). Az emphysemában szenvedő betegeknel jelentkező közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatiók gyakoriságának csökkenése hasonló volt a teljes populációval összehasonlítva.

Tüdőfunkció

Mindkét vizsgálatban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg a 12. és az 52. héten a dupilumab mellett a placebóval összehasonlítva (amikor a dupilumabot fenntartó bázisterápia mellett alkalmazták; lásd 34. táblázat). A dupilumabbal kezelt betegeknel a tüdőfunkció (bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ LS átlagos változása a kiinduláshoz képest) nagyobb mértékben javult a placebót kapókhoz képest már a 2. (BOREAS) (első értékelés) és a 4. héten (NOTUS), és ez tartósan fennmaradt az 52. hétig (lásd 12a. és 12b. ábra).

A BOREAS vizsgálatban gyorsan javult a bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁, a bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁/FVC hányados, a bronchodilatátor alkalmazása előtti FVC a dupilumab-kezelés során a placebóval összehasonlítva már a 2. héten (első értékelés) és ez tartósan maradt 52. hétig. A NOTUS vizsgálatban gyorsan javult a bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁ már a 8. héten, a bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁/FVC hányados pedig már a 2. héten a dupilumab-kezelés során a placebóval összehasonlítva, és ez tartósan fennmaradt 52. hétig.

34. táblázat: A tüdőfunkcióra vonatkozó elsődleges végpontok átlagos változása a kiinduláshoz képest a BOREAS és a NOTUS vizsgálatban

	BOREAS			NOTUS		
	Dupiluma b (N=468)	Placebo (N=471)	A dupilumab és a placebo közötti különbség (95%-os CI) ^o	Dupiluma b (N=470)	Placebo (N=465)	A dupilumab és a placebo közötti különbség (95%-os CI)
Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV ₁ változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten, LS átlag (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
Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV ₁ változása a kiindulási értékhez képest az 52. héten, LS átlag (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
Bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV ₁ változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten, LS átlag (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
Bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV ₁ /FVC hányados változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten, LS átlag (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
Bronchodilatátor alkalmazása előtti FVC változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten, LS átlag (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

LS = legkisebb négyzetek, SE = standard hiba, FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogot, FVC = erőltetett kilégzési vitálkapacitás

^ap-érték < 0,0001; ^bp-érték = 0,0003 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^cnévleges p-érték = 0,0010; ^d névleges p-érték = 0,0016; ^e névleges p-érték = 0,0103

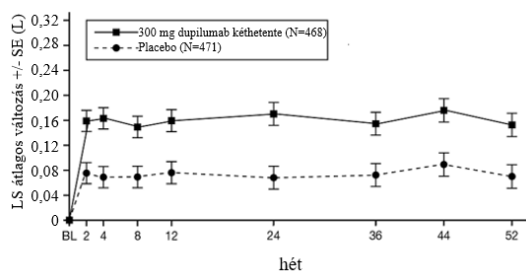
^fp-érték=0,0001; ^gp-érték=0,0182 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^hnévleges p-érték=0,0042; ⁱnévleges p-érték=0,0020; ^jnévleges p-érték=0,0327

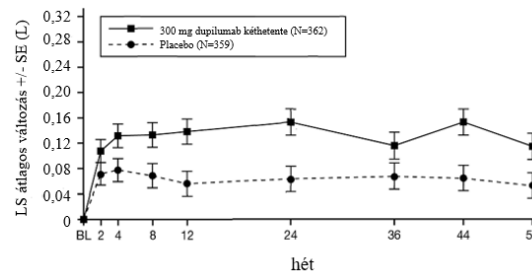
^kA bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ változásával kapcsolatos hatásossági adatok a kiindulási értékhez képest az 52. héten a 935 beteg közül 721 olyan betegről származnak, akik teljesítették az 52 hetes kezelési időszakot, vagy az adatelemzés ideje alatt léptek ki a vizsgálatból.

12. ábra: A bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (L) átlagos változása a kiindulási értékhez képest az idő függvényében a BOREAS és a NOTUS vizsgálatban^a

12a. ábra BOREAS



12b. ábra NOTUS



^aA bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ kiindulási értékhez viszonyított változásával kapcsolatos hatásossági adatok az idő függvényében, melyek a 935 beteg közül azon 721 betegről származnak, akik teljesítették az 52 hetes kezelési időszakot, vagy az adatelemzés ideje alatt léptek ki a vizsgálatból

A BOREAS vizsgálatban a dupilumabbal kezelt, magasabb kiindulási FeNO-val (≥ 20 ppb) rendelkező betegek (N=383) alcsoportelemzése a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a kiindulási értékhez képest a placebóval összehasonlítva a 12. (LS átlagos változás: dupilumab 0,232 vs placebo 0,108; LS átlagos különbség: 0,124 [95%-os CI: 0,045; 0,203]; p=0,002) és az 52. héten (LS átlagos változás: dupilumab 0,247 vs placebo 0,120; LS átlagos különbség: 0,127 [95%-os CI: 0,042; 0,212]; p=0,003). A NOTUS vizsgálatban a dupilumabbal kezelt, magasabb kiindulási FeNO-val (≥ 20 ppb) rendelkező betegek alcsoportelemzése statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kiindulási értékhez képest a placebóval összehasonlítva a 12. héten (N=355; LS átlagos változás: dupilumab 0,221 vs placebo 0,081; LS átlagos különbség: 0,141 [95%-os CI: 0,058; 0,223]; p=0,001). A NOTUS vizsgálatban a dupilumabbal kezelt, magasabb kiindulási FeNO-val (≥ 20 ppb) rendelkező betegek alcsoportelemzése a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ javulását mutatta a kiindulási értékhez képest a placebóval összehasonlítva az 52. héten (N=264, LS átlagos változás: dupilumab 0,176 vs placebo 0,095; LS átlagos különbség: 0,081 [95%-os CI: -0,019; 0,181]), de ez a javulás nem volt statisztikailag szignifikáns.

A bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ alapján mért tüdőfunkció-javulást figyelték meg minden előre meghatározott alcsoportban, ideértve az alábbiak alapján meghatározott alcsoportokat: kor, nem, rassz, dohányzási státusz, eosinophil-szám a vérben, exacerbatiók száma az előző évben (≤ 2 , 3, és ≥ 4), nagy dózisú ICS alkalmazása kiinduláskor, bronchodilatátor alkalmazása utáni várt FEV₁ % a kiinduláskor ($<50\%$, $\geq 50\%$). Az emphysemában szenvedő betegeknél, a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ alapján mért tüdőfunkció-javulás hasonló volt a teljes populációval összehasonlítva.

Egészséggel összefüggő életminőség

A BOREAS vizsgálatban az SGRQ összpontszám statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg a dupilumabbal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva (LS átlagos változás: dupilumab -9,73 vs placebo -6,37; LS átlagos különbség: -3,36 [95%-os CI: -5,46, -1,27]; p=0,0017). A NOTUS vizsgálatban a dupilumab nominálisan javította az SGRQ összpontszámot az 52. héten a placebohoz képest (LS átlagos változás: dupilumab -9,82 vs placebo -6,44; LS átlagos különbség: -3,37 [95%-os CI: -5,81, -0,93]; p=0,007).

<30%-os vagy >70%-os bronchodilatátor alkalmazása utáni FEV₁-gyel rendelkező betegek

A szűréskor <30%-os vagy >70%-os bronchodilatátor utáni FEV₁ értékkel rendelkező betegeket kizárták a BOREAS és a NOTUS vizsgálatból. Ugyanakkor korlátozott számú adat áll rendelkezésre a kiinduláskor <30%-os vagy >70%-os bronchodilatátor utáni FEV₁ értékkel rendelkező betegekkel kapcsolatban.

Klinikai hatásosság krónikus spontán urticariában (CSU)

A krónikus spontán urticaria (CSU) fejlesztési program 3, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos, 24 hetes kezelési időtartamú vizsgálatból állt (CUPID A, CUPID B, és CUPID C). A dupilumabot H1-receptor-antagonista antihisztaminokkal kombinációban alkalmazták minden, CSU-val kapcsolatos klinikai vizsgálatban. A dupilumab hatásosságát CSU-ban szenvedő betegeknél a CUPID A és a CUPID C vizsgálat támasztja alá. Ezekbe a vizsgálatokba olyan (6-18 éves) gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknek a H1-receptor-antagonista antihisztamin-kezelés ellenére tüneteik voltak és akiknél nem alkalmaztak még anti-IgE kezelést. A dupilumab biztonságosságát CSU-ban szenvedő betegeknél a CUPID A, a CUPID B, és a CUPID C vizsgálat támasztja alá. A CUPID vizsgálatokban a dupilumab-csoport betegek 600 mg dupilumab subcutan injekciót kaptak az 1. napon, majd ezután kéthetente 300 mg-ot. A 60 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők 400 mg dupilumabot kaptak az 1. napon, majd ezután kéthetente 200 mg-ot.

CUPID A és CUPID C vizsgálat

A CUPID A és C vizsgálatban a dupilumab hatásosságát értékelték olyan CSU-ban szenvedő betegeknél, akiknek a H1-receptor-antagonista antihisztamin-kezelés ellenére tüneteik voltak, és akiknél nem alkalmaztak még anti-IgE kezelést. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 289, 6 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiket az antihisztamin bázisterápia mellett kéthetente alkalmazott dupilumab-kezelésre (N=144) vagy placebóra (N=145) randomizáltak.

Az elsődleges hatékonysági végpont a heti urticaria aktivitási pontszám (UAS7, urticaria activity score over 7 days) változása volt a kiindulási értékhez képest a 24. héten. A betegség súlyosságát a heti urticaria aktivitási pontszámmal (UAS7, tartomány: 0–42) mérték, amely a heti viszketéssúlyossági pontszám (ISS7, weekly itch severity score, tartomány: 0–21) és a heti urticaria kiütésszám-pontszám (HSS7, hives severity score over 7 days, tartomány: 0–21) összegéből állt.

A legfontosabb másodlagos végpont a heti viszketéssúlyossági pontszám (ISS7) változása volt a kiindulási értékhez képest a 24. héten. Az ISS7 pontszám a napi viszketéssúlyossági pontszámok (ISS) összege volt, amelyeket egy 7 napos időszak alatt naponta ugyanabban az időpontban jegyeztek fel (tartomány: 0–21). További másodlagos végpontok közé tartozott a heti urticaria súlyossági pontszám (HSS7) változása a kiinduláshoz képest a 24. héten, valamint azon betegek aránya, akiknél az UAS7≤6 vagy az UAS7=0 volt a 24. héten.

A CUPID A és C vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 35. táblázat mutatja.

35. táblázat: A CUPID A és C vizsgálat demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	CUPID A vizsgálat (N=138)	CUPID C vizsgálat (N=151)	Összesített adatok (N=289)
Életkor (év), átlag (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% férfi	34,1	29,8	31,8
BMI (kg/m ²), átlag (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Betegség fennállásának ideje, átlag (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Kiindulási UAS7 pontszám, átlag (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)

Súlyos CSU betegségaktivitás (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Kiindulási ISS7 pontszám, átlag (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Kiindulási HSS7 pontszám, átlag (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Kiindulási UCT pontszám, átlag (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kiindulási össz-IgE (NE/ml), medián	101,0	107,3	103,0

A CUPID A és C vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredményeket a 36. táblázat mutatja.

36. táblázat: A CUPID A és C vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredmények

	CUPID A vizsgálat			CUPID C vizsgálat		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b
Elsődleges végpont						
UAS7 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^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)
Másodlagos végpontok						
ISS7 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^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 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Esélyhányados (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Esélyhányados (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b
24. héten UAS7 ≤ 6 pontszámú betegek aránya ^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)
24. héten UAS7=0 pontszámú betegek aránya ^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 A feltüntetett értékek az LS átlagos változásai a kiinduláshoz képest (SE) a folytonos változók esetében, és a választ mutatók száma és százaléka a kétértékű változók esetében.

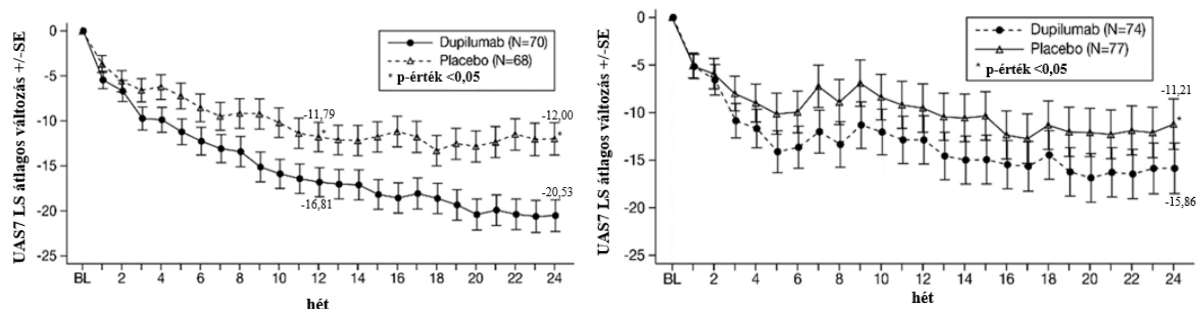
^b A különbség a folytonos változók esetében az LS átlagos különbség, a kétértékű változók esetében pedig az esélyhányados.

A dupilumab-kezelés idővel az UAS7 javulását eredményezte a 24 hetes kezelési időszak során (13. ábra).

13. ábra: Az UAS7 pontszámra vonatkozó LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 24 héten át a CUPID A és C vizsgálatban a beválasztás szerinti (ITT) populációban

13a. ábra: „A” vizsgálat

13b. ábra: „C” vizsgálat



A HSS7 és az ISS7 hasonló mértékű javulását figyelték meg a 24 hét alatt.

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát atopiás dermatitisben szenvedő, 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél igazolták. Az ennél a korcsoportnál történő dupilumab-alkalmazást alátámasztotta az AD-1526 vizsgálat, amelybe 251, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be; az AD-1652 vizsgálat, amelybe 367, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeket vontak be; valamint az AD-1539 vizsgálat, amelybe 162, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermeket vontak be (közülük 125-en szenvedtek súlyos atopiás dermatitisben). A hosszútávú alkalmazást alátámasztotta az AD-1434 vizsgálat, amelybe 823, 6 hónapos és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 275 beteg volt 12 éves vagy idősebb, 368 gyermek volt 6 és betöltött 12 éves kor közötti, 180 pedig 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti. A biztonságosság és a hatásosság általában véve összhangban volt az atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek, a 6 éves és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek, a 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők, valamint felnőttek között (lásd 4.8 pont). Az atopiás dermatitisben szenvedő, 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták.

Asthma

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermek és serdülő vett részt a QUEST vizsgálatban, és kapott kéthetente 200 mg (N = 21) vagy 300 mg (N = 18) dupilumabot (vagy 200 mg [N = 34] vagy 300 mg [N = 34] megfelelő placebót). Súlyos asthma-exacerbációkra és a légzésfunkcióra gyakorolt hatásosságot mind a gyermekeknél és serdülőknél, mind a felnőtteknél megfigyelték. Mind a kéthetente 200 mg, mind a kéthetente 300 mg esetében a FEV₁ (LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten) szignifikáns javulását figyelték meg (rendre 0,36 l és 0,27 l). A kéthetente 200 mg-ot kapó betegeknek a súlyos exacerbációk arányának csökkenése a felnőttekéhez hasonló volt. A gyermekek és serdülők biztonságossági profilja alapján véve a felnőttekéhez hasonló volt.

A hosszú távú, nyílt elrendezésű (TRAVERSE) vizsgálatba összesen 89, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt vontak be. A vizsgálatban a másodlagos végpontként mért hatásossági eredmények hasonlóak voltak a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelt eredményekkel és a 96. hétig fennálltak.

Összesen 408, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermeket vontak be a VOYAGE vizsgálatba, amelyben a kéthetente 100 mg és a kéthetente 200 mg dózist értékelték. A négyhetente 300 mg dupilumab-dózis hatásosságát a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a kéthetente 100 mg és kéthetente 200 mg dózissal a VOYAGE vizsgálatban megfigyelt hatásosságából, valamint a kéthetente 200 mg és kéthetente 300 dózissal a serdülők és felnőttek bevonásával végzett QUEST vizsgálatban megfigyelt hatásosságából extrapolálták. A VOYAGE vizsgálat kezelési periódusában végig részt vevő betegek részt vehettek a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION). A vizsgálatban 365 betegből összesen 18 beteg (≥ 15 kg és < 30 kg) részesült négyhetente 300 mg dózisban, és a biztonságossági profil a VOYAGE vizsgálatban

megfigyelthez hasonló volt. Az asthmában szenvedő, 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták.

Eosinophil oesophagitis

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát EoE-ben szenvedő, 1 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél igazolták. A dupilumab alkalmazását megfelelő, kontrollos vizsgálatok és további farmakokinetikai adatok támasztják alá ebben a populációban. Összesen 72, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél alkalmaztak hetente 300 mg dupilumabot vagy placebót 24 hétig (TREET vizsgálat A és B rész). Közülük 37-en kaptak dupilumabot az A és B részben, ebből pedig 34-en folytatták a hetente egyszer 300 mg dupilumab-kezelést további 28 hétig (TREET vizsgálat C rész). Összesen 71, 1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél alkalmaztak kéthetente 100 mg, 200 mg vagy 300 mg dupilumabot vagy placebót 16 hétig (EoE KIDS A rész). Közülük 37-en kaptak dupilumabot az A részben és mind a 37-en folytatták a dupilumab-kezelést további 36 hétig (EoE KIDS B rész). Az EoE-ben szenvedő, ≥ 40 kg-os testtömegű, 1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél alkalmazott hetente 300 mg dupilumab adagolást populációs farmakokinetikai elemzések is alátámasztják (lásd 5.1 pont). A dupilumab biztonságossága és hatásossága a felnőttek és a gyermekek és serdülők között hasonló volt (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Krónikus spontán urticaria

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát a CSU kezelésében 2 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél igazolták.

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát CSU-ban szenvedő, 2 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Összesen 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be a CUPID A, B, és C vizsgálatba. A betegek kéthetente 200 mg (30 kg – <60 kg) vagy kéthetente 300 mg (≥ 60 kg) dupilumabot, vagy placebót kaptak. A dupilumab hatásossága CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a CSU-ban szenvedő felnőtt betegek hatásossági adatainak extrapolálásán alapul. Az ajánlott adag gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg függvénye.

Összesen 20, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeket vontak be a CUPID (A és C) és a PKM16982 vizsgálatba. 18 gyermek kapott [négyhetente 200 mg (testtömeg: 5 kg – <15 kg), négyhetente 300 mg (testtömeg: 15 kg – <30 kg) vagy kéthetente 200 mg (testtömeg: 30 kg – <60 kg)] dupilumabot, 2 gyermek pedig placebót. A dupilumab hatásossága a 2 és betöltött 12 éves kor közötti CSU-ban szenvedő gyermekeknél a CSU-ban szenvedő felnőtt betegek hatásossági adatainak extrapolálásán alapul. Az ajánlott adag gyermekeknél a testtömeg függvénye.

A dupilumab hatásosságát CSU-ban szenvedő, 2 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a PKM16982 vizsgálat is alátámasztja, amelybe 15 beteget vontak be, akik négyhetente 200 mg (N=1), négyhetente 300 mg (N=6) vagy kéthetente 200 mg (N=8) dupilumabot kaptak.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a dupilumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asthmában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a dupilumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől orrpolyipózis, prurigo nodularis, krónikus obstruktív tüdőbetegség és a bullosus pemphigoid kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dupilumab farmakokinetikája hasonló az atopiás dermatitisben, asthmában, CRSwNP-ben, PN-ben, EoE-ben, COPD-ben, vagy CSU-ban szenvedő betegeknél.

Felszívódás

75–600 mg dupilumab egyszeri, felnőtteknél alkalmazott, subcutan (sc.) dózist követően a maximális szérumkoncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánja 3–7 nap volt. A dupilumab sc. dózist követő abszolút biohasznosulása populációs farmakokinetikai (PK) elemzéssel meghatározva az AD-, az asthma-, a CRSwNP-, az EoE-, a COPD-, és a CSU-betegek között hasonló, 61 és 64% között van.

A dinamikus egyensúlyi állapotot a 16. héten érték el 600 mg kezdő adag és minden második héten adott 300 mg adag alkalmazása után vagy minden második héten adott 300 mg adag alkalmazása után, telítő dózis nélkül. A klinikai vizsgálatokban a mélyponti átlagos ($\pm$ SD) dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációk $55,3 \pm 34,3$ μ g/ml-től $81,5 \pm 43,9$ μ g/ml-ig terjedtek a kéthetente alkalmazott 300 mg-os dózis esetén, valamint $172 \pm 76,6$ μ g/ml-től $195 \pm 71,7$ μ g/ml-ig terjedtek a hetente alkalmazott 300 mg-os dózis esetén, és $29,2 \pm 18,7$ μ g/ml-től $36,5 \pm 22,2$ μ g/ml-ig terjedtek a kéthetente alkalmazott 200 mg-os dózis esetén.

Eloszlás

A dupilumab populációs farmakokinetikai elemzéssel becsült eloszlási térfogata hozzávetőlegesen 4,6 l volt, ami azt jelzi, hogy a dupilumab elsősorban az érrendszerben oszlik el.

Biotranszformáció

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat a metabolizmus tanulmányozásra, a dupilumab ugyanis fehérje. A dupilumab várhatóan kisebb peptidekre és aminosavakra bomlik.

Elimináció

A dupilumab eliminációja párhuzamosan lineáris és nem lineáris útvonalon fut. Magasabb koncentrációban a dupilumab eliminációja elsődlegesen a nem telíthető proteolitikus útvonalon történik, alacsonyabb koncentráció mellett azonban a nem-lineáris, telíthető IL-4R α célmediált elimináció dominál.

Az utolsó dinamikus egyensúlyi állapotú, hetente 300 mg-os, kéthetente 300 mg-os, kéthetente 200 mg-os, négyhetente 300 mg-os, vagy négyhetente 200 mg-os dupilumab-adagot követően a kimutathatósági alsó határérték alá történő csökkenéséhez szükséges, populációs farmakokinetikai elemzéssel megbecsült medián időtartam 9–13 hét volt a felnőtteknél, serdülőknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél, körülbelül 1,5-szer hosszabb a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél és körülbelül 2,5-szer hosszabb a 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Linearitás/nonlinearitás

A nem-lineáris clearance miatt a dupilumab koncentráció-idő görbe alatti területtel meghatározott expozíciója, a dózissal együtt, az arányosnál nagyobb mértékben növekszik a 75–600 mg egyszeri sc. adagok beadását követően.

Különleges betegcsoportok

Nem

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés a nem és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között.

Idősek

Egy 2. fázisú dóziskereső vizsgálatban és 3. fázisú placebokontrollos vizsgálatokban a dupilumabot kapott, atopiás dermatitisben szenvedő 1539 beteg közül, ideértve a kezét és lábfejét érintő atopiás dermatitisben szenvedő betegeket is, összesen 71-en voltak 65 évesek vagy idősebbek. Annak ellenére, hogy idősebb és fiatalabb, atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél nem tapasztaltak eltérést a biztonságosság és a hatásosság tekintetében, a 65 éves és idősebb betegek száma nem elegendő annak megállapítására, hogy ők máshogy reagálnak-e, mint a fiatalabb betegek.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés az életkor és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között. Mindazonáltal csupán 61 olyan beteget vontak be ebbe az elemzésbe, akik 65 évesnél idősebbek voltak.

A dupilumab-expozíciónak kitett 1977, asthmában szenvedő betegből összesen 240-en voltak 65 évesek vagy idősebbek, és 39 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A hatásosság és a biztonságosság ebben a korcsoportban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

Csak 79, dupilumab-expozíciónak kitett, CRSwNP-ben szenvedő beteg volt 65 évesnél idősebb és közülük 11 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A dupilumab-expozíciónak kitett 152, PN-ben szenvedő betegből összesen 37-en voltak 65 évesek vagy idősebbek. Összesen 8 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A hatásosság és a biztonságosság ezekben a korcsoportokban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

Csak 2, dupilumab-expozíciónak kitett, EoE-ben szenvedő beteg volt 65 évesnél idősebb.

A dupilumab-expozíciónak kitett 938, COPD-ben szenvedő betegből összesen 551-en voltak 65 évesek vagy idősebbek, ideértve 116, 75 éves vagy idősebb beteget is. A hatásosság és a biztonságosság ezekben a korcsoportokban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

A dupilumab-expozíciónak kitett 198, CSU-ban szenvedő betegből összesen 30-an voltak 65 évesek vagy idősebbek, ideértve 7, 75 éves vagy idősebb beteget is. A hatásosság és a biztonságosság ezekben a korcsoportokban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés a rassz és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között.

Májkárosodás

A dupilumab monoklonális antitest, amelynél nem várható jelentős hepatikus elimináció. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak megállapítására, hogy a májkárosodás hogyan befolyásolja a dupilumab farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

A dupilumab monoklonális antitest, amelynél nem várható jelentős renális elimináció. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak megállapítására, hogy a vesekárosodás hogyan befolyásolja a dupilumab farmakokinetikáját. Populációs farmakokinetikai elemzés nem azonosította az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodást olyan tényezőként, amelynek klinikailag jelentős hatása lenne a dupilumab szisztémás expozíciójára. Nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kapcsán.

Testtömeg

A dupilumab mélyponti koncentrációi a nagyobb testtömegű személyeknél alacsonyabbak voltak, anélkül, hogy jelentősen befolyásolták volna a hatásosságot. Csak 6, dupilumab-expozíciónak kitett beteg testtömege volt ≥ 130 kg a CRSwNP klinikai vizsgálatokban.

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a kor nem befolyásolta a dupilumab clearance-ét a felnőtteknél és a 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél a clearance az életkorral együtt emelkedett, de ezt az ajánlott adagolási rend figyelembe veszi.

A dupilumab farmakokinetikáját nem vizsgálták 6 hónaposnál fiatalabb vagy 5 kg-nál kisebb testtömegű, atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél.

A kéthetente 200 mg (< 60 kg testtömeg esetén) vagy 300 mg (> 60 kg testtömeg esetén) dupilumabot kapó 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Az AD-1652 vizsgálatban négyhetente 300 mg-ot kapó (≥ 15 kg testtömeg esetén), atopiás dermatitisben szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Az AD1434 vizsgálatban, azoknál a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknél a kezelést négyhetente 300 mg adaggal kezdték (≥ 15 kg testtömeg esetén) és akiknél az adagot kéthetente 200 mg-ra (≥ 15 és < 60 kg közötti testtömeg esetén) vagy kéthetente 300 mg-ra (≥ 60 kg testtömeg esetén) emelték, a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Farmakokinetikai modellezés alapján, a négyhetente 300 mg-ot kapó 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, az 1. és a 15. napon alkalmazott 300 mg-os kezdődózisok dinamikus egyensúlyi állapotban hasonló expozíciókat eredményeztek, mint az 1. napon alkalmazott 600 mg-os kezdődózis.

Az atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt a négyhetente 300 mg (≥ 15 és < 30 kg testtömeg esetén) és $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$ a négyhetente 200 mg (≥ 5 és < 15 kg testtömeg esetén) dózis esetén.

Asthma

A dupilumab farmakokinetikáját asthmában szenvedő (6 év alatti) gyermekeknél nem vizsgálták.

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, asthmában szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be a QUEST vizsgálatba. A dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációi rendre $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ és $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$ volt a hetente alkalmazott 300 mg vagy 200 mg esetén. A testtömeg-korrektúra után nem figyeltek meg életkorral összefüggő farmakokinetikai eltérést gyermekeknél és serdülőknél.

A VOYAGE vizsgálatban a dupilumab farmakokinetikáját 270, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegnél vizsgálták, (91, < 30 kg testtömegű gyermeknél) kéthetente 100 mg vagy (179, ≥ 30 kg testtömegű gyermeknél) kéthetente 200 mg dózis subcutan alkalmazását követően. A dupilumab populációs farmakokinetikai elemzéssel becsült eloszlási térfogata hozzávetőlegesen 3,7 l volt. A dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációkat a 12. héten érték el. Az átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk rendre $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ és $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$ voltak. A ≥ 15 kg és < 30 kg közötti, valamint ≥ 30 kg és < 60 kg közötti testtömegű, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél alkalmazott négyhetente 300 mg dózis szimulációjában a várt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk rendre hasonlóak voltak a kéthetente 200 mg (≥ 30 kg) és kéthetente 100 mg (< 30 kg) dózissal megfigyelt mélyponti koncentrációkhoz. Ezenkívül, a 6 és betöltött 12 éves kor közötti, ≥ 15 kg és < 60 kg közötti testtömegű gyermekeknél alkalmazott négyhetente 300 mg dózis szimulációval a várt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk hasonlóak voltak a felnőtteknél és serdülőknél hatásosnak bizonyult dózisoknál megfigyelt mélyponti koncentrációkhoz. Az utolsó dinamikus egyensúlyi állapotú adagot követően a dupilumab koncentrációjának kimutathatósági alsó határérték alá történő csökkenéséhez szükséges, populációs farmakokinetikai elemzéssel megbecsült medián időtartama 14–18 hét volt a kéthetente 100 mg-os, a kéthetente 200 mg-os és a négyhetente 300 mg-os adagolási rend esetén is.

CRSwNP

CRSwNP általában nem fordul elő gyermekeknél. A dupilumab farmakokinetikáját CRSwNP-ben szenvedő (18 év alatti) gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták.

PN

A dupilumab farmakokinetikáját PN-ben szenvedő (18 év alatti) gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták.

Eosinophil oesophagitis

Összesen 35, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, eosinophil oesophagitisben szenvedő, ≥ 40 kg testtömegű gyermek és serdülő vett részt a TREET vizsgálat A és B részében, akik hetente 300 mg-os dózist kaptak. A dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

Egy klinikai vizsgálatban (EoE KIDS A rész), 36, 1 és betöltött 12 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő, dupilumabbal ($\geq 5 - <15$ ttkg [adagolás: kéthetente 100 mg], $\geq 15 - <30$ ttkg [kéthetente 200 mg], és $\geq 30 - <60$ ttkg [kéthetente 300 mg]) kezelt gyermeknél vizsgálták a dupilumab farmakokinetikáját. A dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekekre vonatkozóan populációs farmakokinetikai modellel végzett szimulációkat végeztek a dupilumab dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációinak meghatározására a következők szerint: $\geq 15 - <30$ kg közötti testtömegnél az adagolás kéthetente 200 mg (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); $\geq 30 - <40$ kg közötti testtömegnél kéthetente 300 mg (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); és ≥ 40 kg testtömegnél hetente 300 mg (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). A dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációkat felnőtteknél és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél is modellezték: $\geq 30 - <40$ kg közötti testtömegnél kéthetente 300 mg (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

COPD

COPD általában nem fordul elő gyermekeknél. A dupilumab farmakokinetikáját COPD-ben szenvedő (18 év alatti) gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták.

Krónikus spontán urticaria (CSU)

A CSU-ban szenvedő, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, <60 kg testtömegű gyermeknél négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg, vagy kéthetente 200 mg dózisú dupilumab alkalmazását populációs farmakokinetikai elemzések is alátámasztják.

A dupilumab farmakokinetikáját CSU-ban szenvedő (2 év alatti) gyermekeknél nem vizsgálták.

Összesen 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermek és serdülő vett részt a CUPID A, B, és C vizsgálatban. A 24 héten át kéthetente 300 mg vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő 5 serdülő betegnél megfigyelt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk a 24 héten át kéthetente 300 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő felnőtt betegeknek megfigyelt egyéni, dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációtartományon belül voltak.

Összesen 20, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermek vett részt a PKM16982 és CUPID (A és C) vizsgálatban. A négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő 18 gyermeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $91,1 \pm 39,4$ $\mu\text{g/ml}$ volt a 24. héten.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási (beleértve a biztonságossági farmakológiai végpontokat), reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A dupilumab mutagén potenciálját nem értékelték; mindazonáltal nem várható monoklonális antitesteknél, hogy megváltoztassák a DNS-t vagy a kromoszómákat.

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat a dupilumabbal. Az IL-4R α gátlásával összefüggő és a helyettesítő antitestekkel nyert, állatokra vonatkozó toxicitási adatok kapcsán rendelkezésre álló bizonyítékok értékelése nem utal arra, hogy a dupilumab karcinogén potenciálja emelkedett lenne.

Egy majmokkal, a majom IL-4R α -ra specifikus helyettesítő antitest használatával végzett reprodukív toxicitási vizsgálat során nem figyeltek meg magzati rendellenességeket az IL-4R α -t telítő adagok mellett.

Egy kiterjesztett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat nem fedett fel nemkívánatos hatásokat az anyaállatoknál vagy az utódoknál a születés/születést követő 6 hónapig.

A hím és nőstény egereknél végzett fertilitási vizsgálatok, amelyekhez egy IL-4R α elleni helyettesítő antitestet alkalmaztak, nem mutattak ki a termékenységre gyakorolt káros hatást (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-arginin-monohidroklorid
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-acetát-trihidrát
jégecet (E260)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Szükség esetén az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll kivehető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejáratí ideje elmúlt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2 ml oldat szilikonozott, 1. típusú, átlátszó üvegből készült, előretöltött fecskendőben tűvédővel, rögzített 27G-s 12,7 mm-es (½ hüvelykes), vékony falú, rozsdamentes acélból készült, egybeszerelt tűvel.

Kiszerezés:

- 1 db előretöltött fecskendő
- 2 db előretöltött fecskendő
- 6 db (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2 ml oldat szilikonozott, 1. típusú, átlátszó üvegből készült, előretöltött injekciós tollban, rögzített 27G-s 12,7 mm-es (½ hüvelykes), vékony falú, rozsdamentes acélból készült, egybeszerelt tűvel.

Az előretöltött injekciós toll kerek kupakkal és ovális, nyíllal körülvelt betekintőablakkal ellátott, vagy négyzet alakú barázdált kupakkal és ovális, nyíllal nem körülvelt betekintőablakkal ellátott tollként érhető el.

Kiszerezés:

- 1 db előretöltött injekciós toll
- 2 db előretöltött injekciós toll
- 6 db előretöltött injekciós toll
- 6 db (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag) előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Dupixent előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll használatára vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató végén találhatóak.

Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz, akkor nem szabad felhasználni.

A 300 mg-os előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll hűtőszekrényből történő kivétele után hagyni kell, hogy 45 perc alatt szobahőmérsékletre, legfeljebb 25 °C-ra melegedjen a Dupixent beadása előtt.

Az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat nem szabad hőnek vagy közvetlen napfénynek kitenni, és nem szabad felrázni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani. Felhasználás után helyezze az előretöltött fecskendőt vagy előretöltött injekciós tollat szűrőbiztos tartályba és dobja ki a helyi előírásoknak megfelelően. A tartály nem hasznosítható újra.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. szeptember 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Dupilumab 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml), egyszer használatos előretöltött fecskendőnként.

Dupilumab 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml), egyszer használatos előretöltött injekciós tollanként.

A dupilumab egy teljes egészében humán monoklonális antitest, amelyet kínaihőrcsőg-ovarium-sejtekben állítanak elő, rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 2,28 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os dózisonként (1,14 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga steril oldat, amely látható részecskéktől mentes és pH-ja körülbelül 5,9.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Atopiás dermatitis

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A Dupixent súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

Asthma

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogén-monoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladásal járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott (lásd 5.1 pont) olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a nagy dózisu inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogén-monoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladásal járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott (lásd 5.1 pont) olyan 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknél a közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

Eosinophil oesophagitis (EoE)

A Dupixent eosinophil oesophagitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés nem biztosítja a betegség megfelelő kontrollját, nem tolerálják a konvencionális gyógyszeres kezelést vagy akiket konvencionális gyógyszeres kezelésre nem jelöltek (lásd 5.1 pont).

Krónikus spontán urticaria (CSU)

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos, krónikus spontán urticaria kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és (2 éves vagy idősebb) gyermekeknél, akik nem reagálnak megfelelően a H1-receptor-antagonista antihisztaminokkal történő kezelésre, és akiknél még nem alkalmaztak anti-IgE terápiát a CSU kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie, amelyekben a dupilumab javallott (lásd 4.1 pont).

Adagolás

Atopiás dermatitis

Felnőttek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ, subcutan injekció formájában.

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor közötti)

A dupilumab ajánlott adagját 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők részére az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek részére a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg 4 hetente*, 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg kéthetente

*A kezelőorvos értékelése alapján a legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg testtömegű betegeknél a dózis kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek részére a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg 4 hetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg 4 hetente

A dupilumab topicalis kortikoszteroidokkal vagy nélkülük is alkalmazható. Topicalis kalcineurin-gátlókat lehet alkalmazni, ezeket azonban kizárólag az olyan problémás területekre kell fenntartani, mint például az arc, a nyak, a hajlatok és a nemi szervek tájéka.

Azoknál a betegeknél, akik 16 hetes, atopiás dermatitisre adott kezelésre nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. Ha a kezelést 16 héten túl folytatják, még javulhat egyes olyan betegek állapota, akiknél kezdetben csak részleges válasz alakul ki. Ha szükségessé válik a dupilumab-kezelés megszakítása, a betegek még továbbra is sikeresen újra kezelhetők.

Asthma

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknek és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknek és serdülőknek:

- Kezdő dózisként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció), amelyet minden második héten 200 mg követ, subcutan injekció formájában.
- A súlyos asthmában szenvedő és orális kortikoszteroidot szedő betegeknél, vagy súlyos asthmában és társbetegséggént közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél vagy társbetegséggént együttesen súlyos krónikus rhinosinusitisben és orrpolipózisban szenvedő felnőtteknek, kezdő dózisként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ, subcutan injekció formájában.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek részére a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél	
Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg kéthetente vagy 300 mg négyhetente
60 kg vagy több	200 mg kéthetente

Az elfogadott javallatnak megfelelően, az asthmában és társbetegséggént súlyos atopiás dermatitisben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a javasolt adagot a 2. táblázat mutatja.

Az egyidejűleg orális kortikoszteroiddal kezelt betegek szteroid-adagja csökkenthető, ha a dupilumab mellett klinikai javulás következett be (lásd 5.1 pont). A szteroid dózisát ajánlott fokozatosan csökkenteni (lásd 4.4 pont).

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál. A kezelés folytatásának szükségességét legalább évente felül kell vizsgálni, a kezelőorvos által az asthma, betegnél megállapított kontrolljának mértéke alapján.

Eosinophil oesophagitis (EoE)

A dupilumab ajánlott adagját felnőttek, és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek és serdülők részére az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, EoE-ben szenvedő felnőtteknél, és 1 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg	Adag
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg kéthetente
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg kéthetente
40 kg vagy több	300 mg hetente

A dupilumab hosszú távú kezelésre szolgál.

Krónikus spontán urticaria (CSU)

Felnőttek

A dupilumab ajánlott adagja felnőtteknél kezdő dózisként 600 mg (2 db 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Gyermekek és serdülők (6 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők részére a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, CSU-ban szenvedő, 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg kéthetente
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg kéthetente

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknek az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Gyermekek (2 és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab ajánlott adagját 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek részére a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: A dupilumab adagja subcutan alkalmazás esetén, CSU-ban szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A dupilumab 24 hétnél hosszabb ideig történő adagolását nem vizsgálták CSU-ban. 24 hétnél hosszabb ideig történő adagolás esetén a kezelés szükségességét rendszeresen ellenőrizni kell. Fontolóra kell venni a kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akik a CSU 24 hetes kezelése után nem mutatnak terápiás választ.

Kihagyott adag

Ha a hetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a lehető leghamarabb be kell adni a dózist, és új kezelési rendet kell indítani a kihagyott dózis beadásának dátumától.

Ha a kéthetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a kimaradt dózis után 7 napon belül adja be az injekciót, majd folytassa az adagolást az eredeti kezelési rend szerint. Ha a kimaradt dózis után nem adják be 7 napon belül a kihagyott dózist, akkor az eredeti kezelési rendnek megfelelő következő dózissal kell folytatni a kezelést.

Ha a négyhetente történő adagolásnál kimaradt egy dózis, akkor a kimaradt dózis után 7 napon belül adja be az injekciót, majd folytassa az adagolást az eredeti kezelési rend szerint. Ha a kimaradt dózis után nem adják be 7 napon belül a kihagyott dózist, akkor be kell adni a dózist, és új kezelési rendet kell indítani a kihagyott dózis beadásának dátumától.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél (≥ 65 éves kor) nem javasolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincsenek rendelkezésre álló adatok májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Testtömeg

Nem javasolt az adag módosítása a testtömeg alapján 12 éves vagy idősebb, asthmában szenvedő, vagy felnőtt, atopiás dermatitisben, vagy CSU-ban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitisben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, súlyos asthmában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták EoE-ben szenvedő, 1 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

A dupilumab biztonságosságát és a hatásosságát nem igazolták CSU-ban szenvedő, 2 év alatti gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő (subcutan) beadásra.

A dupilumab előretöltött injekciós toll felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

A dupilumab előretöltött fecskendő felnőtteknél és 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

A dupilumab előretöltött injekciós toll nem a 2 év alatti gyermekeknél történő alkalmazásra szolgál.

A dupilumabot subcutan injekcióként kell beadni a combba vagy a hasba, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet. Ha valaki más adja be az injekciót, a felkar is használható.

Mindegyik előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Azon javallatok esetén, ahol 400 mg-os kezdő adagra van szükség (lásd Adagolás a 4.2 pontban), kettő 200 mg-os injekciót kell beadni egymás után, két különböző helyre.

Ajánlott az injekciót minden alkalommal más helyre beadni. A dupilumab beadásánál kerülni kell az érzékeny, sérült, vérálfutásos vagy heges bőrfelületeket.

A dupilumabot beadhatja a beteg saját maga, illetve a beteg gondozója is, amennyiben a beteget gondozó orvos ezt megfelelőnek találja. Az alkalmazása előtt a beteg tájékoztató végén lévő Használati útmutatóban leírtaknak megfelelő képzést kell nyújtani a betegnek és/vagy gondozójának a dupilumab előkészítéséről és beadásáról. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a dupilumabot vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. A 6 hónaposnál idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél javasolt, hogy a dupilumabot a gondozó adja be.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Asthma és a COPD akut exacerbációi

A dupilumab nem alkalmazható az asthma vagy a COPD akut tüneteinek vagy akut exacerbációinak kezelésére. A dupilumab nem alkalmazható akut bronchospasmus vagy status asthmaticus kezelésére.

Kortikoszteroidok

A dupilumab-kezelés elkezdésekor a szisztémás, topicalis vagy inhalációs kortikoszteroidok alkalmazását nem ajánlott hirtelen abbahagyni. Adott esetben a kortikoszteroid dózisát fokozatosan, közvetlen orvosi felügyelet mellett kell csökkenteni. A kortikoszteroid-dózis csökkentése szisztémás megvonási tünetekkel és/vagy az eddig a szisztémás kortikoszteroidok által elfedett betegségek megjelenésével járhat.

A 2. típusú gyulladás biomarkereit a szisztémás kortikoszteroid alkalmazás szupprimálhatja. Ezt az orális kortikoszteroidokat szedő betegek 2. típusú státuszának megállapításakor figyelembe kell venni (lásd 5.1 pont).

Túlérzékenység

Szisztémás túlérzékenységi reakció (azonnali vagy késleltetett) kialakulása esetén a dupilumab alkalmazását haladéktalanul fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Anafilaxiás

reakció, angiooedema és szérumbetegség/szérumbetegség-szerű reakció eseteiről számoltak be. Az anafilaxiás reakciók és az angiooedema kialakulását a dupilumab-injekció beadását követően 7 napon belül, de akár percekben belül is észlelték (lásd 4.8 pont).

Eosinophiliával járó állapotok

Eosinophil pneumonia és polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisnak (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) megfelelő vasculitis eseteit jelentették dupilumabbal az asthma fejlesztési programban részt vevő felnőtt betegeknek. EGPA-nak megfelelő vasculitis eseteit jelentették a dupilumabbal és a placebóval kapcsolatban a CRSwNP fejlesztési programban részt vevő, társbetegségként asthmában szenvedő felnőtt betegeknek. A kezelőorvosnak figyelnie kell az eosinophiliában szenvedő betegeket az esetlegesen megjelenő vasculitises kiütés, rosszabbodó pulmonalis tünetek, cardialis szövődmények és/vagy neuropathia tekintetében. Az asthma miatt kezelt betegeknek súlyos szisztémás eosinophilia jelentkezhethet, ami időnként olyan, gyakran szisztémás kortikoszteroiddal kezelt állapotok klinikai jellemzőit mutatja, mint az eosinophil pneumonia vagy a polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisnak megfelelő vasculitis. Ezek az események időnként, de nem mindig az orális kortikoszteroid-kezelés csökkentésével járhatnak együtt.

Féregfertőzés

Az ismert fertőzésben szenvedő betegek nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban. A dupilumab az IL-4/IL-13 jelátvitel gátlása révén befolyásolhatja a fertőzésekkel adott immunválaszt. A fennálló fertőzésben szenvedő betegeket a dupilumab alkalmazásának megkezdése előtt kezelni kell. Amennyiben a beteg a dupilumab-kezelés ideje alatt válik fertőzötté, és nem reagál a fertőzőterápiára, a fertőzés megszűnéséig fel kell függeszteni a dupilumab-kezelést. Az asthma fejlesztési programban részt vevő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknek enterobiasis eseteit jelentették (lásd 4.8 pont).

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő események

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő eseményeket jelentettek a dupilumabbal kapcsolatban, elsősorban az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknek. Néhány beteg kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő látászavarokról (pl. homályos látás) számolt be (lásd 4.8 pont).

Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy jelentsék a kezelőorvosuknak, ha újonnan fellépő, szemet érintő tüneteket tapasztalnak vagy a fennálló, szemet érintő tünetek rosszabbodnak. Szükség esetén szemészeti kivizsgálást kell végezni azoknál a dupilumabbal kezelt betegeknek, akiknél a szokásos kezelés hatására el nem múló kötőhártya-gyulladás alakul ki vagy akiknél szaruhártya-gyulladásra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Egyidejűleg fennálló asthmában szenvedő betegek

Azoknak a dupilumab-kezelést kapó betegeknek, akik egyidejűleg asthmában is szenvednek, a kezelőorvosukkal történt megbeszélés nélkül nem szabad az asthma-kezelésüket módosítani vagy abbahagyni. Az egyidejűleg fennálló asthmában is szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell a dupilumab-kezelés abbahagyása után.

Védőoltások

Élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások dupilumabbal egyidejűleg történő beadását kerülni kell, mivel a klinikai biztonságosságot és hatásosságot nem igazolták. Ajánlott, hogy a beteg a jelenlegi védőoltási irányelvek alapján megkapjon minden, élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltást a dupilumab-kezelés elkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre az élő, valamint élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások beadásával kapcsolatos, pontosabb iránymutatást alátámasztó klinikai adatok a dupilumabbal kezelt betegeknek. A Tdap- és meningococcus-poliszacharid eredetű védőoltásokra adott immunválaszokat értékelték (lásd 4.5 pont).

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 80 (E433)

Ez a gyógyszer 2,28 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os dózisonként (1,14 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vakcinációra adott immunválaszt egy olyan vizsgálatban értékelték, amelyben atopiás dermatitises betegeket kezeltek 16 hétig, hetente egyszer adott 300 mg dupilumabbal. A dupilumab 12 hétig tartó alkalmazását követően a betegek egy Tdap (T-sejt-dependens) oltást és egy meningococcus eredetű poliszacharid oltást (T-sejt-dependens) kaptak, majd 4 hét elteltével értékelték az immunválaszt. Mind a tetanus-vakcinára, mind a meningococcus eredetű poliszacharid vakcinára adott antitestválasz hasonló volt a dupilumabbal kezelt és a placebót kapó betegeknél. A vizsgálatban nem tapasztaltak nemkívánatos kölcsönhatásokat a dupilumab és az élő kórokozókat nem tartalmazó egyik vakcina között sem.

Következésképpen, a dupilumabbal kezelt betegek kaphatnak inaktivált vagy élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinát. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokra vonatkozó információkért lásd a 4.4 pontot.

Egy atopiás dermatitises betegeknél végzett klinikai vizsgálatban értékelték a dupilumabnak a CYP-szubsztrátok farmakokinetikájára gyakorolt hatásait. Az ebből a vizsgálatból nyert adatok nem mutattak arra, hogy a dupilumab klinikailag jelentős hatást fejtene ki a CYP1A2-, CYP3A-, CYP2C19-, CYP2D6- vagy CYP2C9-aktivitásra.

A dupilumab várhatóan nincs hatással az együtt alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikájára. Populációs vizsgálatok alapján a közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegeknél az együtt alkalmazott gyógyszerek nem voltak hatással a dupilumab farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dupilumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A dupilumab terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az alkalmazás várható előnyei nagyobbak a magzatot fenyegető potenciális kockázatoknál.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dupilumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve, hogy felszívódik-e a tápcsatornából. El kell dönten, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a dupilumab-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az állatkísérletek nem mutattak ki fertilitás-károsodást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dupilumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások atopiás dermatitisben, asztmában vagy CRSwNP-ben szenvedő betegeknél az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (köztük az erythema, az oedema, a pruritus, a fájdalom, és a duzzanat), a kötőhártya-gyulladás, az allergiás kötőhártya-gyulladás, az arthralgia, az oralis herpes és az eosinophilia voltak. További mellékhatást, az injekció beadásának helyén fellépő véraláfutást vagy haematomát jelentettek EoE-ben, COPD-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél. További mellékhatásokat – az injekció beadásának helyén fellépő induratiót és dermatitist – jelentettek COPD-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél. További mellékhatást, az injekció beadásának helyén fellépő bőrkiütést jelentettek COPD-ben szenvedő betegeknél. Szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció, anafilaxiás reakció és ulceratív keratitis ritka eseteiről számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A dupilumab 8. táblázatban ismertetett biztonságossági adatai elsősorban az atopiás dermatitisben, asztmában és CRSwNP-ben szenvedő betegekkel végzett, 12 randomizált, placebokontrollos vizsgálatból származnak. Ezek a vizsgálatok, amelyekben 4206 beteg kapott dupilumabot és 2326 beteg kapott placebót a kontrollos időszakban, a dupilumab összesített biztonsági profilját reprezentálják.

A 8. táblázat szervrendszer és gyakoriság szerint ismerteti a klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatal után megfigyelt mellékhatásokat, a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

8. táblázat: A mellékhatások felsorolása

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>	Gyakori	Conjunctivitis* Oralis herpes*
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	Eosinophilia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem gyakori Ritka	Angiooedema [#] Anafilaxiás reakció Szerumbetegség Szerumbetegséghez hasonló reakciók
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	Gyakori Nem gyakori Ritka	Allergiás conjunctivitis* Keratitis* [#] Blepharitis* [†] Szemviszketés* [†] Szemszárazság* [†] Ulceratív keratitis* ^{#†}
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Nem gyakori	Kiütések az arcon [#]
<i>A csont- és izomrendszer,</i>	Gyakori	Arthralgia [#]

<i>valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (köztük az erythema, az oedema, a pruritus, a fájdalom, a duzzanat, és a véraláfutás)

*Szembetegségek, szemészeti tünetek és orális herpesz elsősorban az atopiás dermatitis vizsgálatokban jelentkezett.

†A szemvizsketés, a blepharitis, és a szemszárazság gyakorisága gyakori, az ulceratív keratitisé pedig nem gyakori volt az atopiás dermatitis vizsgálatokban.

#Forgalomba hozatal utáni bejelentésekből.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Anafilaxiás reakció, angiooedema és szérumbetegség/szérumbetegség-szerű reakció eseteiről számoltak be a dupilumab alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Kötőhártya-gyulladással és szaruhártya-gyulladással összefüggő események

Kötőhártya-gyulladás és szaruhártya-gyulladás gyakrabban jelentkezett dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél, a placebót kapókkal összehasonlítva az atopiás dermatitis vizsgálatokban. A legtöbb, kötőhártya-gyulladásban vagy szaruhártya-gyulladásban szenvedő beteg meggyógyult vagy javult a kezelési időszak alatt. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett (OLE) hosszú távú atopiás dermatitis vizsgálatban (AD-1225) a kötőhártya-gyulladás és a keratitis gyakorisága az 5. év végén hasonló volt a placebokontrollos atopiás dermatitis vizsgálatokban a dupilumab-karon megfigyeltékhez. Az aszmában vagy COPD-ben szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás és a szaruhártya-gyulladás gyakorisága alacsony és hasonló volt a dupilumabnál és a placebónál. A CRSwNP-ben vagy prurigo nodularisban (PN) szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás gyakorisága magasabb volt a dupilumabnál mint a placebónál, ugyanakkor alacsonyabb volt az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél megfigyeltékhez képest. Az EoE-ben vagy CSU-ban szenvedő betegeknél a kötőhártya-gyulladás gyakorisága alacsony és hasonló volt a dupilumab- és a placebocsoport között. A CRSwNP, a PN, az EoE és a CSU fejlesztési programban szaruhártya-gyulladást nem jelentettek (lásd 4.4 pont).

Eczema herpeticum

A felnőttekkel végzett, 16 hetes monoterápiás, atopiás dermatitis vizsgálatokban a dupilumabot alkalmazó csoportokban és a placebocsoportban 1%-nál kevesebben számoltak be eczema herpeticumról. A felnőttekkel végzett, 52 hétig tartó dupilumab + TCS atopiás dermatitis vizsgálatban a dupilumab + TCS csoport 0,2%-ánál, míg a placebo + TCS csoport 1,9%-ánál számoltak be eczema herpeticumról. Ezek az gyakoriságok változatlanok voltak az 5. év végén a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

Eosinophilia

Atopiás dermatitis, asthma, CRSwNP, COPD, vagy CSU indikáció esetén a dupilumabbal kezelt betegeknél az eosinophil-szám kiindulási értékéhez viszonyított átlagos kezdeti emelkedése nagyobb volt, mint a placebót kapó betegeknél. Az eosinophil-szám a vizsgálati kezelés alatt megközelítőleg a kiindulási értékre csökkent, és az aszmában szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű, kiterjesztett, biztonságossági vizsgálatban (TRAVERSE) pedig visszatért a kiindulási értékre. Az eosinophil-szám átlagértéke a vérben a kiindulási érték alá csökkent a 20. hétre és az 5. év végéig ezen az értéken maradt a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225) PN-ben a vér-eosinophil-szám átlagértékének emelkedését nem figyelték meg a placebóhoz képest (PRIME és PRIME2). Az eosinophil-szám átlagértéke és mediánja a vérben közel kiindulási értékre csökkent vagy a kiindulási értékek alatt maradt EoE-ben vagy COPD-ben (BOREAS és NOTUS vizsgálat) szenvedő betegeknél a vizsgálati kezelés alatt.

Kezelés során kialakuló eosinophiliát (≥ 5000 sejt/ μ l) a dupilumabbal kezelt betegek $< 3\%$ -ánál és a placebót kapó betegek $< 0,5\%$ -ánál figyeltek meg (SOLO 1, SOLO 2, AD-1021, DRI12544, QUEST,

VOYAGE; SINUS-24 és SINUS-52, PRIME és PRIME2 vizsgálat; TREET vizsgálat A és B rész, BOREAS és NOTUS vizsgálat, CUPID A, B és C vizsgálat).

Kezelés során kialakuló eosinophiliát (≥ 5000 sejt/ μ l) a dupilumabbal kezelt betegek 8,4%-ánál és a placebót kapó betegek 0%-ánál figyeltek meg az AD-1539 vizsgálatban. Az eosinophil-szám medián értéke a kiindulási érték alá csökkent a kezelési időszak végére.

Fertőzések

A felnőttekkel végzett, 16 hetes, monoterápiás, atopiás dermatitis klinikai vizsgálatokban a placebót kapó betegek 1,0%-ánál, míg a dupilumabbal kezelt betegek 0,5%-ánál számoltak be súlyos fertőzésekről. A felnőttekkel végzett, 52 hetes, atopiás dermatitisszel kapcsolatos CHRONOS vizsgálatban a placebót kapó betegek 0,6%-ánál, míg a dupilumabbal kezelt betegek 0,2%-ánál számoltak be súlyos fertőzésekről. A súlyos fertőzések gyakorisága változatlan volt az 5. év végén a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, az asthmával kapcsolatos klinikai vizsgálatok összesített biztonságossági adatai alapján. A 24 hetes biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek 1,0%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,1%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. Az 52 hetes QUEST vizsgálatban a dupilumabbal kezelt betegek 1,3%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,4%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, az CRSwNP-vel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az 52 hetes SINUS-52 vizsgálatban a dupilumabbal kezelt betegek 1,3%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,3%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a PN-nel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az összesített biztonságossági adatok alapján súlyos fertőzést a dupilumabbal kezelt betegek 1,3%-ánál és a placebót kapó betegek 1,3%-ánál jelentettek.

A fertőzések összesített incidenciája számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében (32,0%) a placebóval (24,8%) összehasonlítva az EoE-ben szenvedő betegekkel végzett TREET vizsgálatok (A és B rész) 24 hetes, összesített biztonságossági adatai alapján. A fertőzések összesített incidenciája számszerűleg magasabb volt a placebo esetében (41,2%) a dupilumabbal (35,8%) összehasonlítva az EoE KIDS vizsgálatban (A rész). Az EoE TREET vizsgálatokban (A és B rész) a 24 hetes összesített biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg a placebót kapó betegek 0%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. Az EoE KIDS vizsgálatban (A rész) nem jelentettek súlyos fertőzéseket. A számos kifejezés alatt jelentett (ideértve többek között a COVID-19-fertőzést, a sinusitist, és a felső légúti fertőzést) felső légúti fertőzések száma számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében (17,2%) a placebóval (10,3%) összehasonlítva az EoE TREET vizsgálatban (A és B rész) és számszerűleg magasabb volt a dupilumab esetében (26,9%) a placebóval (20,6%) összehasonlítva az EoE KIDS (A rész) vizsgálatban.

Nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a COPD-vel kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. A dupilumabbal kezelt betegek 4,9%-ánál, és a placebót kapó betegek 4,8%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket.

A CUPID (A, B, és C) vizsgálatból származó, összesített biztonságossági adatok alapján nem figyeltek meg emelkedést a fertőzések összesített incidenciájában a dupilumabnál a placebóval összehasonlítva, a CSU-val kapcsolatos klinikai vizsgálatokból származó, összesített biztonságossági adatok alapján. Az összesített biztonságossági adatok alapján a dupilumabbal kezelt betegek 0,5%-ánál, és a placebót kapó betegek 0,5%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. A PKM16982 vizsgálatban nem figyeltek meg súlyos fertőzéseket a dupilumabbal kezelt gyermekeknél.

Immunogenitás

Mint minden terápiás célra használt fehérje, úgy a dupilumab esetében is fennáll az immunogenitás lehetősége.

A gyógyszerellenes antitest (ADA) válaszok általában nem jártak a dupilumab expozíciójára, biztonságosságára vagy hatásosságára kifejtett hatással.

Az 52 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben, asztmában, vagy CRSwNP-ben szenvedő betegek körülbelül 5%-ánál alakult ki ADA a dupilumabbal szemben. Körülbelül 2%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 2%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 24 hétig kéthetente 300 mg dupilumabot kapó, PN-ben szenvedő felnőtt betegeknél, a 16 hétig kéthetente 200 mg, négyhetente 200 mg vagy négyhetente 300 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő (6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél és az 52 hétig kéthetente 100 mg vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, asztmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél. Hasonló ADA-választ figyeltek meg a legfeljebb 5 évig dupilumabbal kezelt, atopiás dermatitisben szenvedő felnőtt betegeknél a nyílt elrendezésű, kiterjesztett, hosszú távú vizsgálatban (AD-1225).

A 16 hétig, 2 hetente 300 vagy 200 mg dupilumabot kapó, atopiás dermatitisben szenvedő serdülők körülbelül 16%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 5%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az 52 hétig, 2 hetente 200 mg dupilumabot kapó, asztmában szenvedő betegek körülbelül 9%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 4%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 4%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az 52 hétig, hetente 300 mg (testtömeg ≥ 40 kg), kéthetente 300 mg (≥ 30 kg – < 60 kg), kéthetente 200 mg (≥ 15 kg – < 30 kg), vagy kéthetente 100 mg (≥ 5 kg – < 15 kg) dupilumabot kapó, EoE-ben szenvedő, 1 éves vagy idősebb betegek körülbelül 1%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Tartósan fennálló ADA-válasz és neutralizáló antitest-termelődés nem jelentkezett.

Az 52 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, COPD-ben szenvedő betegek körülbelül 8%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 3%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

A 24 hétig, 2 hetente 300 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő felnőtt betegek és a 2 hetente 300 mg vagy 200 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő serdülők körülbelül 4,7%-ánál termelődtek antitestek a dupilumabbal szemben. Körülbelül 0,5%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és körülbelül 1%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek. Nem jelentkezett pozitív ADA-válasz a dupilumabbal szemben a CSU-ban szenvedő, 24 héten át négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg, vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó 2 éves és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél.

Életkortól és betegpopulációtól függetlenül, a placebocsoportok betegeinek legfeljebb 7%-a mutatott dupilumab-ellenes antitestre való pozitivitást. Legfeljebb 3%-uknál jelentkezett tartósan fennálló ADA-válasz, és legfeljebb 2%-uknál voltak jelen neutralizáló antitestek.

Az elfogadott adagolási rendnek megfelelően dupilumabot kapó betegek kevesebb mint 1%-ánál tapasztaltak magasabb titerű, csökkent expozícióval és hatásossággal társuló ADA-választ. Emellett a magas ADA-titerrel összefüggésben egy betegnél jelentkezett szérumbetegség és egy betegnél szérumbetegség-szerű reakció ($< 0,1\%$) (lásd 4.4 pont)

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát egy 250, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1526) értékelték. A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknek hasonló volt az atopiás dermatitiszes felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát egy 367, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1652) értékelték. A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknek hasonló volt az atopiás dermatitiszes serdülő és felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab biztonságosságát egy 161, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (AD-1539) értékelték. A vizsgálat egy 124, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegből álló alcsoportot is tartalmazott. A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknek hasonló volt az atopiás dermatitiszes felnőtt és 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülő beteggel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitis

A dupilumab biztonságosságát 27, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos, kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitisben szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték (AD-1924). A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknek összhangban volt a közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitiszes felnőtt és 6 hónapos vagy idősebb gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Asthma

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, asthmában szenvedő gyermek és serdülő vett részt az 52 hetes QUEST vizsgálatban. A megfigyelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt.

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát 89, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték, őket vonták be egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba (TRAVERSE). A vizsgálatban a betegeket legfeljebb 96 hétig követték. A dupilumab TRAVERSE vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a kulcsfontosságú (pivótális) asthma-vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profillal, melyekben a kezelést 52 hétig alkalmazták.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

Közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknek (VOYAGE vizsgálat) további mellékhatásként enterobiasist jelentettek a dupilumabot kapó csoport 1,8%-ánál (5 beteg), míg a placebót kapó csoportnál nem jelentettek ilyen mellékhatást. Minden enterobiasis eset enyhe vagy közepesen súlyos volt és a betegek féregellenes-kezelés mellett meggyógyultak, a dupilumab-kezelés felfüggesztése nélkül.

Közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknek eosinophiliát (eosinophil-szám a vérben: ≥ 3000 sejt/ μ l vagy a vizsgálóorvos megítélése szerint nemkívánatos esemény) a dupilumabot kapó csoport 6,6%-ánál és a placebót kapó csoport 0,7%-ánál jelentettek. Az eosinophilia esetek többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt és nem járt klinikai tünetekkel. Az esetek átmenetiek voltak, idővel enyhültek és dupilumab-kezelés felfüggesztésére nem került sor.

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION) értékelték közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti olyan gyermekeknek, akik korábban részt vettek a VOYAGE vizsgálatban. Az

EXCURSION vizsgálatba belépő 365 betegből 350-en fejezték be az 52 hetes kezelést, és 228 beteg pedig az összesen 104 hetes kezelési időszakot (VOYAGE és EXCURSION). A dupilumab EXCURSION vizsgálatban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja az 52 hetes kezelési időszakban összhangban volt a kulcsfontosságú (pivotális) asthma-vizsgálatban (VOYAGE) megfigyelt biztonságossági profillal.

EoE

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

Összesen 99, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő gyermek és serdülő vett részt a TREET vizsgálatban (A és B rész). A megfigyelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt.

1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A dupilumab biztonságosságát egy klinikai vizsgálatban értékelték 101, 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő gyermeknél (EoE KIDS A rész). A dupilumab 16 héten át megfigyelt biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél összhangban volt az EoE-ben szenvedő felnőtt és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

A vizsgálat A részét teljesítő, összesen 98 betegnek lehetősége volt részt venni egy 36 hetes, aktív kezelést alkalmazó, kiterjesztett vizsgálatban (EoE KIDS B rész). A dupilumab 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Krónikus spontán urticaria

Gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát a CUPID (A, B, és C) vizsgálatban értékelték 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeknél és serdülőknél. Egy, dupilumabbal kezelt serdülőnél jelentettek nemkívánatos eseményt.

Gyermekek (2 és betöltött 12 éves kor között)

A dupilumab biztonságosságát a PKM16982 és a CUPID (A és C) vizsgálatokba bevont 18, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeknél értékelték. Ezek az adatok általánosságban összhangban voltak a dupilumabbal kezelt, CSU-ban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profillal.

Hosszú távú biztonságosság

Atopiás dermatitis

A dupilumab+TCS-nek az atopiás dermatitisben szenvedő felnőtt betegekkel végzett CHRONOS vizsgálatban 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal. A dupilumab hosszú távú biztonságossági profilját, egy, 6 hónapos és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegekkel végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték. A dupilumab 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja hasonló volt, mint az AD-1526, az AD-1652, és az AD-1539 vizsgálatokban a 16. héten megfigyelt biztonságossági profil. A dupilumab gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja összhangban volt az atopiás dermatitisben szenvedő felnőtteknél tapasztaltakkal.

A dupilumab ismételt dózisainak hosszú távú biztonságosságát értékelték egy 3. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, kiterjesztett (OLE) vizsgálatban (AD-1225) 2677, közepesen súlyos vagy súlyos AD-ben szenvedő felnőtt betegnél, köztük 179 olyan betegnél, akik legalább 260 hétig részt vettek a vizsgálatban. A betegek 300 mg dózist kaptak hetente (99,7%). A dupilumab ebben a vizsgálatban

5 évig megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja általánosságban összhangban volt a kontrollos vizsgálatokban megfigyelt biztonságossági profillal.

Asthma

A dupilumabnak a 96 hetes hosszú távú biztonságossági vizsgálatban (TRAVERSE) megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a kulcsfontosságú (pivotális) asthma-vizsgálatokban (melyekben a kezelést legfeljebb 52 hétig alkalmazták) megfigyelt biztonságossági profillal.

A dupilumabnak az 52 hetes hosszú távú (EXCURSION) vizsgálatban részt vevő, asthmában szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profilja az 52 hetes kezelési időszakban összhangban volt a kulcsfontosságú (pivotális) asthma-vizsgálatban (VOYAGE) megfigyelt biztonságossági profillal.

CRSwNP

A dupilumabnak a CRwNP-ben szenvedő betegeknek 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja összhangban volt a 24. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Eosinophil oesophagitis

A dupilumabnak a felnőtteknél, a 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél (TREET C rész) és az 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél (EoE KIDS B rész) az 52 héten át megfigyelt biztonságossági profilja általánosságban összhangban volt a TREET vizsgálat A és B részében a 24. héten és az EoE KIDS vizsgálat A részében a 16. héten megfigyelt biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A dupilumab túladagolásának nincs specifikus kezelése. Túladagolás esetén a beteget a mellékhatások okozta jelek vagy tünetek esetleges kialakulása tekintetében monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb bőrgyógyászati készítmények, dermatitis készítményei, corticosteroidok kivételével
ATC kód: D11AH05

Hatásmechanizmus

A dupilumab egy, az interleukin-4- és az interleukin-13-jelátvitelt gátló, rekombináns, humán IgG4 monoklonális antitest. A dupilumab az I. típusú receptoron (IL-4R α / γ c) keresztül gátolja az IL-4 jelátvitelt, a II. típusú receptoron (IL-4R α /IL-13R α) keresztül pedig az IL-4 és az IL-13 jelátvitelt egyaránt. Az IL-4-nek és az IL-13-nak jelentős szerepe van a 2. típusú gyulladásos betegségek, mint az atopiás dermatitis, az asthma, az EoE, és a CSU patomechanizmusában. A betegekben az IL-4/IL-13 útvonal dupilumabbal való gátlása csökkenti számos, 2. típusú gyulladásos mediátor szintjét.

Farmakodinámiás hatások

Atopiás dermatitisszel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a dupilumab-kezelés a 2. típusú immunbiomarkerek, például a thymus- és aktiváció által szabályozott kemokin (TARC/CCL17), a teljes szérumban IgE és a szérumban található allergénspecifikus IgE koncentrációjának a kiindulási értékhez viszonyított csökkenésével járt. A laktát-dehidrogenáz (LDH), az AD (atopiás dermatitis)-betegség aktivitásával és súlyosságával összefüggő biomarker csökkenését figyelték meg a dupilumab-kezelés kapcsán atopiás dermatitisben szenvedő felnőtteknél és serdülőknél.

Az asthmában szenvedő felnőtteknél és serdülőknél, a dupilumab-kezelés a placebohoz képest jelentősen csökkentette a klinikai vizsgálatokban értékelt 2. típusú biomarkereket, azaz a FeNO-t és az eotaxin-3, az össz-IgE, az allergénspecifikus IgE, a TARC és a periosztin keringésben mérhető koncentrációit. A 2. típusú gyulladásos biomarkereknek ez a csökkenése összehasonlítható volt a 2 hetente 200 mg és a 2 hetente 300 mg adagolási rend esetén. Az asthmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a dupilumab-kezelés a placebohoz képest jelentősen csökkentette a FeNO-t és a klinikai vizsgálatokban értékelt 2. típusú biomarkereket, azaz az össz-IgE, az allergénspecifikus IgE, és a TARC keringésben mérhető koncentrációit. 2 hetes kezelés után ezeknek a markereknek a gátlása, a lassabban csökkenő IgE kivételével, közel maximális volt. Ez a hatás a kezelés teljes időtartama alatt fennállt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság atopiás dermatitis esetében

Atopiás dermatitisben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél monoterápiában alkalmazott dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1526) értékelték 251 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél és serdülőnél, akik közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedtek, a következők alapján definiálva: a vizsgálok általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerinti ≥ 3 -as összesített pontszám a 0-tól 4-ig terjedő, atopiás dermatitiszes tünetekre vonatkozó súlyossági skálán; az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) értéke ≥ 16 egy 0-tól 72-ig terjedő skálán és a testfelület (BSA) érintettsége pedig legalább $\geq 10\%$. Ebbe a vizsgálatba azok a betegek voltak beválaszthatók, akik korábban nem reagáltak megfelelően a topicalis kezelésre.

A betegek a következő dupilumab-dózisokat kapták subcutan (sc.) injekcióban: 1) a kiinduláskor 60 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetén 400 mg-os dupilumab kezdő dózist (két 200 mg-os injekciót) az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 200 mg-os adag követett; vagy, 60 kg-nál nagyobb kiindulási testtömegű betegek esetén 600 mg-os dupilumab kezdő dózist (két 300 mg-os injekciót) az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 300 mg-os adag követett; vagy 2) dupilumab 600 mg-os kezdő dózist (két 300 mg-os injekció) az 1. napon, amelyet négyhetente egyszer (4QW) 300 mg adag követett, a kiindulási testtömegtől függetlenül; vagy 3) az ezeknek megfelelő placebót. Amennyiben szükség volt az atopiás dermatitis elviselhetetlen tüneteinek kezelésére, a betegek kiegészítő kezelést kaphattak a vizsgálóorvos döntése szerint. A kiegészítő kezelést kapó betegeket nem reagálónak tekintették.

Ebben a vizsgálatban az átlagéletkor 14,5 év, a testtömeg mediánja pedig 59,4 kg volt. A résztvevők 41,0%-a nő volt, 62,5%-a fehérbőrű, 15,1%-a ázsiai, 12,0%-a pedig feketebőrű. Kiinduláskor a betegek 46,2%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 3 (közepesen súlyos AD), 53,8%-ának a kiindulási IGA-pontszáma 4 (súlyos AD) volt, az átlagos testfelület-érintettségük 56,5% volt és a betegek 42,4%-a kapott korábban szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) 35,5, a pruritus-NRS hetenként átlagolt kiindulási értéke 7,6, a betegorientált eczema-skála (POEM) kiindulási átlagos pontszáma 20,1 és a gyermekekre vonatkozó dermatológiai életminőségi index (CDLQI) kiindulási átlagos értéke 13,6 volt. Összességében a betegek 92,0%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 65,6% allergiás rhinitisben, 53,6% asthmában és a 60,8% ételallergiában szenvedett.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy ez a szám legalább 2 ponttal csökkent, illetve azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább 75%-kal javult az EASI (EASI-75) a kezelés megkezdésétől a 16. hétig.

Klinikai válasz

A gyermekeknél és serdülőknél végzett atopiás dermatitis vizsgálat 16. heti hatásossági eredményeit a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat: A dupilumab hatásossági eredményei a gyermekeknél és serdülőknél végzett atopiás dermatitis vizsgálatban a 16. héten (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg testtömeg esetén) és 300 mg (≥ 60 kg testtömeg esetén) kéthetente
Randomizált betegek	85^a	82^a
IGA 0 vagy 1 ^b , reagálók %-a ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, reagálók %-a ^c	12,9%	61,0% ^d
EASI-75, reagálók %-a ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, reagálók %-a ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
Pruritus-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
Pruritus-NRS (javulás: ≥ 4 pont), reagálók %-a ^c	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	19,7%	60,6% ^c
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	9,5%	63,4% ^c

^a A teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^b A reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”) volt úgy, hogy > 2 ponttal csökkent a 0-4 közötti IGA-skálán.

^c A kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették (58,8% a placebo- és 20,7% a dupilumab-karon).

^d minden p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekciónak után statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^e névleges p-érték < 0,0001

A placebo-ra randomizált betegek magasabb százaléka (58,8%) igényelt kiegészítő kezelést (topicalis kortikoszteroidokat, szisztémás kortikoszteroidokat vagy szisztémás, nem-szteroid immunszuppresszív gyógyszereket) a dupilumab-csoporttal (20,7%) összehasonlítva.

A dupilumab-csoportba randomizált betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a pruritus-NRS gyors javulását (meghatározása: ≥ 4 pontos javulás már a 4. héten; p < 0,001), mint azok, akik placebót kaptak, és a pruritus-NRS alapján a reagáló betegek aránya tovább emelkedett a kezelési időszakban.

A dupilumabot kapó csoportban szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és CDLQI-összpontszámában kifejezett, alvási és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai a 16. hétre a placeboval összehasonlítva.

A dupilumab hosszú távú biztonságossági profilját egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő serdülőknél, akik részt vettek a korábbi, dupilumab vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennáll.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1652) értékelték 367, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, atopiás dermatitisben szenvedő, olyan betegnél, akik a vizsgálók (0-4 pontos) általános értékelése (IGA) szerint 4-es pontszámú súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedtek, az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző indexük (EASI, 0-72 skála) ≥ 21 , a minimális testfelület (BSA) érintettségük pedig $\geq 15\%$ volt. A feltételeknek megfelelő, a három vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően a topicalisan alkalmazott gyógyszerekre. A bevont betegeket a kiindulási testtömeg (<30 kg; ≥ 30 kg) alapján rétegezték.

A kéthetente dupilumabot + TCS-t kapó, a kiinduláskor 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek 200 mg kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 100 mg adag követett a 2. héttől a 14. hétig; a legalább 30 kg-os kiindulási testtömegű betegek 400 mg kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet kéthetente (Q2W) egyszer 200 mg adag követett a 2. héttől a 14. hétig. A négyhetente dupilumabot+TCS-t kapó csoport betegek testtömegüktől függetlenül 600 mg-os kezdő dózist kaptak az 1. napon, amelyet négyhetente egyszer 300 mg követett a 4. héttől a 12. hétig.

Ebben a vizsgálatban az átlagéletkor 8,5 év volt, a medián testtömeg pedig 29,8 kg. A betegek 50,1%-a volt nő, 69,2%-a fehérbőrű, 16,9%-a feketebőrű és 7,6%-a pedig ázsiai. Kiinduláskor az átlagos testfelület érintettség (BSA) 57,6% volt, és a betegek 16,9%-a kapott korábban szisztémás nem-szteroid immunszuppresszáns kezelést. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) átlagértéke 37,9 volt, a legsúlyosabb viszketés hetenként átlagolt kiindulási értéke pedig 7,8 volt egy 0 és 10 közötti skálán, a SCORAD-pontszám kiindulási átlagos értéke 73,6, a betegorientált eczema-skála (POEM) kiindulási átlagos pontszáma 20,9 és a gyermekekre vonatkozó dermatológiai életminőségi index (CDLQI) kiindulási átlagos értéke pedig 15,1 volt. Összességében a betegek 91,7%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 64,4% ételallergiában, 62,7% egyéb allergiában, 60,2% allergiás rhinitisben és 46,7% pedig aszmában szenvedett.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt legalább 2 pontos javulás mellett és az EASI-75 betegek aránya (akiknél az EASI legalább 75%-kal javult), a 16. héten a kiinduláshoz képest.

Klinikai válasz

A kiindulási testtömeg alapján rétegzett, az elfogadott adagolási rend szerinti eredményeket a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásossági eredményei az AD-1652 vizsgálatban a 16. héten (FAS)^a

	300 mg dupilumab négyhetente^d +TCS	Placebo +TCS	200 mg dupilumab kéthetente^e +TCS	Placebo +TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 vagy 1 ^b , reagálók %-a ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, reagálók %-a ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, reagálók %-a ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, reagálók %-a ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%

	300 mg dupilumab négyhetente^d +TCS	Placebo +TCS	200 mg dupilumab kéthetente^e +TCS	Placebo +TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
Pruritus-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
Pruritus-NRS (javulás: ≥ 4 pont), reagálók %-a ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%
CDLQI, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (javulás: ≥ 6 pont), reagálók %-a	81,7% ^g	32,0%	79,3% ^g	31,1%

^a A teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^b A reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”).

^c A kiegészítő kezelést kapó betegeket, illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálónak tekintették.

^d Az 1. napon a betegek 600 mg dupilumabot kaptak (lásd 5.2 pont).

^e Az 1. napon a betegek 400 mg (kiindulási testtömeg: ≥ 30 kg) dupilumabot kaptak.

^f p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrektció után statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest)

^g névleges p-érték < 0,0001

^h névleges p-érték = 0,0002

A dupilumab+TCS-csoportba randomizált betegek nagyobb arányban érték el a pruritus-NRS csúcsertékeként javulását (meghatározása: ≥ 4 pontos javulás már a 4. héten), mint azok, akik placebót kaptak.

A dupilumabot kapó csoportban szignifikánsan javultak a betegek által jelentett tünetek, valamint az atopiás dermatitis POEM- és CDLQI-összpontszámában kifejezett, alvási és egészséggel összefüggő életminőségre kifejtett hatásai a 16. hétre a placebóval összehasonlítva.

A dupilumab+TCS hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél, akik részt vettek a korábbi, dupilumab+TCS vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennáll. Néhány, négyhetente 300 mg dupilumabot+TCS-t kapó betegnél további klinikai előny jelentkezett, ha az adagot kéthetente 200 mg dupilumab+TCS-re emelték. A dupilumab biztonságossági profilja az 52 héten át utánkövetett betegknél hasonló volt az AD-1526 és AD-1652 klinikai vizsgálatokban a 16. héten megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Gyermekek (6 hónapos és betöltött 6 éves kor között)

A dupilumab+TCS hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1539) értékelték 162, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, olyan betegnél, akik a vizsgálók általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerint (egy 0 és 4 közötti skálán) ≥ 3 -as pontszámú, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedtek (ITT populáció), az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző indexük (Eczema Area and Severity Index, EASI) (egy 0 és 72 közötti skálán) ≥ 16 , a testfelület (body surface

area, BSA) érintettségük pedig legalább $\geq 10\%$ volt. A 162 betegből 125 szenvedett súlyos AD-ben, amelyben az IGA pontszám 4 volt. A feltételeknek megfelelő, ebbe a vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően a topicalisan alkalmazott gyógyszerekre. A bevont betegeket a kiindulási testtömeg ($\geq 5 - < 15$ kg és $\geq 15 - < 30$ kg) alapján rétegezték.

A négyhetente alkalmazott dupilumab+TCS csoport betegeinél, akiknél a kiindulási testtömeg $\geq 5 - < 15$ kg volt, kezdő dózisként 200 mg duplimabot alkalmaztak az 1. napon, amelyet négyhetente 200 mg dózis követett a 4. héttől a 12. hétig. A $\geq 15 - < 30$ kg kiindulási testtömegű betegeknél pedig kezdő dózisként 300 mg duplimabot alkalmaztak az 1. napon, amelyet négyhetente 300 mg dózis követett a 4. héttől a 12. hétig. A betegek kaphattak kiegészítő kezelést a vizsgáloorvos döntése szerint. A kiegészítő kezelést kapó betegeket nem reagálónak tekintették.

Az AD-1539 vizsgálatban az átlagéletkor 3,8 év volt, a medián testtömeg 16,5 kg, a betegek 38,9%-a volt lány, 68,5% volt fehérbőrű, 18,5% feketebőrű, 6,2% pedig ázsiai. Kiinduláskor az átlagos testfelület-érintettség 58,4% volt, és a betegek 15,5%-a kapott korábban szisztémás, nem-szteroid immunszuppresszáns kezelést. Továbbá, a kiindulási, eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (EASI) átlagértéke 34,1 volt, a napi legsúlyosabb viszketés hetenként átlagolt kiindulási értéke pedig 7,6 volt egy 0 és 10 közötti skálán. Összességében a betegek 81,4%-ának volt legalább egy allergiás társbetegsége, 68,3% ételallergiában, 52,8% egyéb allergiában, 44,1% allergiás rhinitisben és 25,5% pedig asztmában szenvedett.

A kiindulási betegségjellemzők összehasonlíthatóak voltak a közepesen súlyos és a súlyos AD-ben szenvedő populációban.

Az elsődleges kompozit végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt legalább 2 pontos javulás mellett, és az EASI-75 betegek aránya (akiknél az EASI legalább 75%-kal javult), a 16. héten a kiinduláshoz képest. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az IGA-pontszám 0 („nem érintett”) vagy 1 („majdnem nem érintett”) volt a 16. héten.

Klinikai válasz

Az AD-1539 vizsgálat hatásossági adatait a 16. héten a 11. táblázat foglalja össze.

11. táblázat: A TCS-sel együtt alkalmazott dupilumab hatásossági eredményei az AD-1539 vizsgálatban a 16. héten (FAS)^a

	200 mg (5 – < 15kg) vagy 300 mg (15 – < 30 kg) dupilumab négyhetente ^d + TCS (ITT populáció)(N=83) ^a	Placebo + TCS (ITT populáció) (N=79)	200 mg (5 – < 15kg) vagy 300 mg (15 – < 30 kg) négyhetente ^d + TCS (súlyos AD populáció) (N=63)	Placebo + TCS (súlyos AD populáció) (N=62)
IGA 0 vagy 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, reagálók %-a ^c	68,7% ^e	20,2%	60,3% ^g	19,2%
EASI-75 ^c	53,0% ^e	10,7%	46,0% ^g	7,2%
EASI-90 ^c	25,3% ^e	2,8%	15,9% ^h	0%
EASI, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
A legrosszabb viszketés-NRS, LS átlagos %-os változása a kiinduláshoz (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
A legrosszabb viszketés-NRS (legalább 4 pontos javulása) ^c *	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%

Alvásminőség-NRS, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Bőrfájdalom-NRS, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS átlagos változása a kiinduláshoz képest (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aA teljes csoportanalízis (FAS) az összes randomizált beteget tartalmazza.

^bA reagáló a definíció szerint olyan beteg, akinek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 („nem érintett” vagy „majdnem nem érintett”).

^cA kiegészítő kezelést kapó betegeket (a placebokaron lévő betegek 62%-a és a dupilumab-karon lévő betegek 19%-a), illetve azokat, akiknél hiányoztak adatok, nem reagálóknak tekintették.

^dAz 1. napon a betegek 200 mg (5 – <15 kg) vagy 300 mg (15 – <30 kg) dupilumabot kaptak

^ep-érték < 0,0001, ^fnévleges p-érték < 0,05, ^gnévleges p-érték < 0,0001, ^hnévleges p-érték < 0,005, ⁱnévleges p-érték < 0,001

*Gondozó által jelentett kimenetel

A dupilumab+TCS-kezelésre randomizált betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el gyors javulást a legrosszabb viszketés-NRS tekintetében a placebo+TCS kezeléshez képest (≥ 4 pontos javulás már a 3. héten, névleges p-érték < 0,005) és a legrosszabb viszketés-NRS tekintetében reagáló betegek aránya tovább növekedett a kezelési időszak alatt.

Ebben a vizsgálatban a dupilumab szignifikánsan javította (85, 4 és betöltött 6 éves kor közötti betegnél) a CDLQI és (77, 6 hónapos és betöltött 4 éves kor közötti betegnél pedig) az IDQOL (Infants' Dermatitis Quality of Life Index, csecsemőkre vonatkozó, dermatitis életminőségi kérdőív) pontszámában kifejezett, egészséggel összefüggő életminőséget. Az ITT populációban a CDLQI és IDQOL pontszámok LS átlagának változása a kiinduláshoz képest a 16. héten nagyobb volt a dupilumab+TCS csoportban (CDLQI: -10,0; IDQOL: -10,9) a placebo+TCS csoporthoz (CDLQI: -2,5; IDQOL: -2,0) képest. A CDLQI és IDQOL pontszámok hasonló javulását figyelték meg a súlyos AD-ben szenvedő populációnál is.

A dupilumab+TCS hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (AD-1434) értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél, akik részt vettek a korábbi dupilumab+TCS vizsgálatokban. Az ezen vizsgálatból származó hatásossági adatok arra utalnak, hogy a 16. héten megfigyelt klinikai előny az 52. hétig fennállt. A dupilumab biztonságossági profilja az 52 héten át utánkövetett betegeknél hasonló volt az AD-1539 klinikai vizsgálatban a 16. héten megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Kezet és lábfejet érintő atopiás dermatitis (felnőttek, gyermekek és serdülők)

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát egy 16 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálatban (AD-1924) értékelték 133 felnőttél és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél és serdülőnél, akik kezet és lábfejet érintő, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedtek, a következők alapján definiálva: (a kézre és lábfejre vonatkozóan) a vizsgálok általános értékelése (Investigator's Global Assessment = IGA) szerinti ≥ 3 -as pontszám (0-tól 4-ig terjedő skálán) és a kéz és lábfej viszketésének maximális súlyosságára vonatkozó pruritus-NRS csúcserőke ≥ 4 a pruritus-numerikus értékelő (0-tól 10-ig terjedő) skálán (Numerical Rating Scale, NRS). A vizsgálatba bevont betegek korábban nem reagáltak megfelelően vagy intoleranciát mutattak a kezet és lábfejet érintő dermatitisre alkalmazott topicalis atopiás dermatitis-gyógyszerekre.

Az AD-1924 vizsgálatban a betegek 38%-a férfi, 80%-a fehérbőrű volt. Az alanyok 72%-ánál a kiindulási IGA-pontszám 3 (kezet és lábfejet érintő, közepesen súlyos dermatitis), 28%-ánál pedig 4

(kezet és lábfejet érintő, súlyos dermatitis). A pruritus-NRS csúcserőtekek heti átlaga kiinduláskor 7,1 volt az NRS skálán.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a kézre és lábfejre vonatkozó IGA-pontszám a 0 (nem érintett) vagy 1 (majdnem nem érintett) volt a 16. héten. A fő másodlagos végpont a viszketés csökkenése volt, amit a kézen és lábfejen jelentkező pruritus-NRS csúcserőtékekkel (≥ 4 pontos javulás) mértek. Az egyéb, beteg által jelentett kimenetelek a következők értékelését foglalták magukba: kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszám (0-tól 10-ig terjedő skálán), alvásminőség NRS pontszám (0-tól 10-ig terjedő skálán), életminőségi kérdőív kézeczema esetén (0-tól 117-ig terjedő skálán) (Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire, QoLHEQ), munkaképesség- és aktivitás-csökkenésre (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) vonatkozó kérdőív (0-tól 100%-ig terjedő skálán).

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a (kézre és lábfejre vonatkozó) IGA pontszám 0 vagy 1 volt a 16. héten, 40,3% volt a dupilumab és 16,7% a placebo esetében (kezelések közti különbség 23,6%; 95%-os CI: 8,84; 38,42). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezet és lábfejet érintő pruritus-NRS csúcserőtékek heti átlagának javulása (csökkenése) ≥ 4 pont volt a 16. héten, 52,2% volt a dupilumab és 13,6% a placebo esetében (kezelések közti különbség 38,6%; 95%-os CI: 24,06; 53,15).

A kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszáma, az alvásminőség NRS pontszáma, a QoLHEQ pontszám, és a WPAI kérdőív munkaképességre és mindennapi tevékenységekre vonatkozó értéke a kiinduláshoz képest a 16. hétre nagyobb mértékben javult a dupilumab-csoportban a placebocsoporttal összehasonlítva (LS átlagos változása dupilumab vs. placebo: kezet és lábfejet érintő bőrfájdalom NRS pontszám esetén -4,66 vs. -1,93 [$p < 0,0001$]; alvásminőség NRS pontszám esetén 0,88 vs. -0,00 [$p < 0,05$], a QoLHEQ pontszám esetén -40,28 vs. -16,18 [$p < 0,0001$]; munkaképességre vonatkozó WPAI esetén -38,57% vs. -22,83% [névleges $p < 0,001$] és a mindennapi tevékenységekre vonatkozó WPAI esetén pedig -36,39% vs. -21,26% [névleges $p < 0,001$]).

Atopiás dermatitisben szenvedő felnőttek

Az atopiás dermatitisben szenvedő felnőttekre vonatkozó klinikai adatokat lásd a 300 mg-os dupilumab alkalmazási előírásában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság asthma esetében

Az asthma fejlesztési program 3 randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, 24–52 hetes kezelési időtartamú, multicentrikus vizsgálatból állt (DRI12544, QUEST és VENTURE), amibe összesen 2888 (12 éves vagy idősebb) beteget vontak be. A betegek vizsgálatba történő bevonásakor nem volt követelmény egy minimális kiindulási eosinophil-szám a vérben vagy más 2. típusú gyulladásos biomarkerek (pl. FeNO vagy IgE) vérszintje. Az asthma kezelési irányelvek a 2. típusú gyulladást ≥ 150 sejt/ μ l-es eosinophiliaként és/vagy ≥ 20 ppb-s FeNO-ként határozzák meg. A DRI12544 és QUEST vizsgálatokban az előzetesen meghatározott alcsoportelemzések között szerepelt a ≥ 150 sejt/ μ l-es és a ≥ 300 sejt/ μ l-es eosinophil-szám a vérben, és a ≥ 25 ppb-s és a ≥ 50 ppb-s FeNO.

A DRI12544 egy 24 hetes dóziskereső vizsgálat volt, amiben 776 (18 éves vagy idősebb) beteg vett részt. A dupilumabot a placebohoz képest, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő, közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta agonistával kezelt felnőtt betegeknek értékelték. Az elsődleges végpont a FEV₁ (l) változása volt a kiinduláshoz képest a 12. héten. A súlyos asthma-exacerbációval kapcsolatos események évenkénti arányát is meghatározták a 24 hetes, placebokontrollos kezelési időszakban. Az eredményeket a teljes populációban (a minimális kiindulási eosinophil-számmal vagy egyéb 2. típusú gyulladásos biomarkerekre vonatkozó korlátozás nélkül) és az alcsoportokban a vér kiindulási eosinophil-száma alapján értékelték.

A QUEST egy 52 hetes megerősítő vizsgálat volt, amiben 1902 (12 éves vagy idősebb) beteg vett részt. A dupilumabot a placebohoz képest értékelték, 107 gyermek és serdülő, valamint 1795 felnőtt,

perzisztáló asthmában szenvedő, közepes vagy nagy dóziséjú inhalációs kortikoszteroiddal (ICS) és egy második kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést kapó betegnél. Harmadik kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést igénylő betegek is részt vehettek a vizsgálatban. Az elsődleges végpont az 52 hetes, placebokontrollos időszak alatti súlyos exacerbációs események évesített aránya és a bronchodilatátor adása előtti FEV₁-nek a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása volt a teljes populációban (a minimális kiindulási eosinophil-számra vagy egyéb 2. típusú gyulladásos biomarkerekre vonatkozó korlátozás nélkül) és az alcsoportokban, a kiindulási, vérben lévő eosinophil-szám és a FeNO alapján.

A VENTURE egy 24 hetes orális kortikoszteroid-redukciós vizsgálat volt, 210, asthmában szenvedő betegnél, kiindulási 2. típusú biomarkerszintekre vonatkozó korlátozás nélkül, akik a rendszeres, nagy dóziséjú inhalációs kortikoszteroid-kezelés és egy további kontrolláló gyógyszerrel végzett asthma-kezelés mellé naponta orális kortikoszteroid-kezelést igényeltek. Az orális kortikoszteroid (OCS) adagját a szűrési időszak során optimalizálták. A betegek az addigi asthma-kezelésüket továbbra is kapták a vizsgálat alatt; ugyanakkor az orális kortikoszteroid dózisát, az orális kortikoszteroid-redukciós fázis alatt, 4 hetente csökkentették, mindaddig, amíg az asthma-kontroll biztosítva volt. Az elsődleges végpont a teljes populációra vonatkoztatott orális kortikoszteroid-adagnak, a 20–24. héten mért, az asthma-kontrollt biztosító orális kortikoszteroid-dózisok és a korábban optimalizált (kiindulási) orális kortikoszteroid-dózisok összehasonlítása alapján számított százalékos csökkenése volt.

A 3 vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi 12. táblázat mutatja:

12. táblázat: Az asthma-vizsgálatok demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	DRI12544 (N = 776)	QUEST (N = 1902)	VENTURE (N = 210)
Átlagos életkor (év) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% nő	63,1	62,9	60,5
% fehérbőrű	78,2	82,9	93,8
Asthma fennállása (év), átlag ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Soha nem dohányzott, (%)	77,4	80,7	80,5
Átlagos exacerbatio az előző évben ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Nagy dóziséjú ICS alkalmazása (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Adagolás előtti, kiindulási FEV ₁ ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
A várt FEV ₁ átlag százaléka a vizsgálat megkezdésekor (%) ± SD	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Reverzibilitás %-ban (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Átlag ACQ-5 pontszám (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Átlag AQLQ pontszám (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Anamnézisben szereplő atopiás dermatitis össz %-a (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)
Átlag FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2

FeNO ppb értékű betegek %-a			
Átlag össz-IgE NE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Átlag, kiindulási eosinophil-szám (± SD) sejt/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
≥ 150 sejt/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 sejt/μl	41,9	43,7	42,4
EOS szintű betegek %-a			

ICS = inhalációs kortikoszteroid; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogat; ACQ-5 = asthma-kontroll kérdőív-5 (Asthma Control Questionnaire-5); AQLQ = asthma életminőségi kérdőív (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atopiás dermatitis; NP = nasalis polyposis; AR = allergiás rhinitis; FeNO = kilégzett nitrogén-monoxid-frakció; EOS = eosinophil-szám a vérben

^a A dupilumabbal kapcsolatos asthma-vizsgálatokat közepes és nagy dózisu ICS-kezelést kapó betegpopulációval végezték. A közepes dózisu ICS-t 500 μg/nap flutikazon vagy ezzel egyenértékű napi adagban határozták meg.

Exacerbatiók

A teljes, DRI12544 és QUEST vizsgálati populációban, a kéthetente 200 mg vagy 300 mg dupilumabot kapó betegeknél a súlyos asthma-exacerbatiók aránya szignifikánsan csökkent a placebohoz képest. A csökkenés nagyobb mértékű volt azoknál a betegeknél, akiknél magasabb volt a 2. típusú aktivitást jelző markerek, mint például a vér-eosinophil-számok és FeNO kiindulási szintje (13. táblázat és 14. táblázat).

13. táblázat: A súlyos exacerbatiók aránya a DRI12544 és QUEST vizsgálatban (≥ 150 és ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil vérszintek)

Kiindulási eosinophil-szám a vérben								
Kezelés	≥150 sejt/μl				≥300 sejt/μl			
	Exacerbatio per év			% -os csökkenés	Exacerbatio per év			% -os csökkenés
	N	Arány (95%-os CI)	Arány-hányados (95%-os CI)		N	Arány (95%-os CI)	Arány-hányados (95%-os CI)	
Minden súlyos exacerbatio								
DRI12544 vizsgálat								
200 mg dupilumab 2 hetente	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%
300 mg dupilumab 2 hetente	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST vizsgálat								
200 mg dupilumab 2 hetente	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^f (0,34,0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^f (0,24,0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
300 mg dupilumab 2 hetente	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31,0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23,0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24		

						(0,97, 1,57)		
--	--	--	--	--	--	-----------------	--	--

^ap-érték = 0,0003, ^bp-érték = 0,0001, ^cp-érték = 0,0116, ^dp-érték = 0,0024, ^ep-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest), ^fnévleges p-érték < 0,0001

14. táblázat: A súlyos exacerbációk aránya a QUEST vizsgálatban, a kiindulási FeNO alcsoportok szerint meghatározva

Kezelés	Exacerbatio per év			Százalékos csökkenés
	N	Arány (95%-os CI)	Arányhányados (95%-os CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
200 mg dupilumab kéthetente	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
300 mg dupilumab kéthetente	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
200 mg dupilumab kéthetente	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
300 mg dupilumab kéthetente	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^anévleges p-érték: < 0,0001

A DRI12544 és a QUEST összesített elemzésében, a hospitalizációhoz és/vagy sürgősségi ellátáshoz vezető súlyos exacerbációk aránya 25,5%-kal csökkent a kéthetente 200 mg dupilumabot és 46,9%-kal a 300 mg dupilumabot kapóknál.

Tüdőfunkció

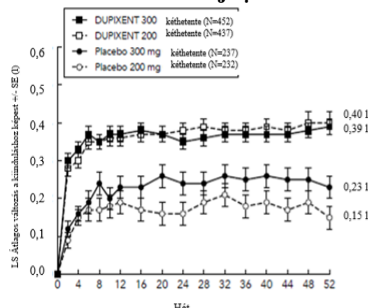
A DRI12544 és QUEST vizsgálatokban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ klinikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg. A javulás nagyobb mértékű volt a magasabb, kiindulási, 2. típusú gyulladásos biomarker (mint például az eosinophil-szám a vérben vagy a FeNO) szintű betegeknél (15. táblázat és 16. táblázat).

A FEV₁ szignifikáns javulását figyelték meg már 2 héttel a 200 mg és a 300 mg dupilumab első adagja után is, ami a DRI1244 vizsgálat 24., és a QUEST vizsgálat 52. hetéig fennállt (lásd 1. ábra)

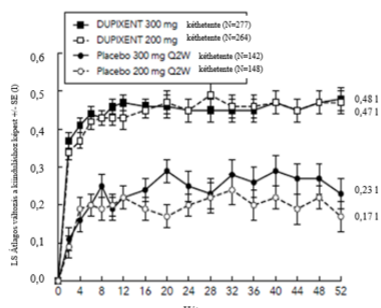
1. ábra: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest, az idő függvényében (≥ 150 sejt/μl és ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil-szám esetén) a QUEST vizsgálatban

QUEST: eosinophil-szám a
vérben

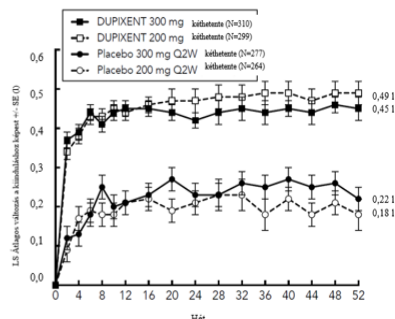
≥ 150 sejt/μl



QUEST: eosinophil-szám a vérben
≥ 300 sejt/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



15. táblázat: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten (≥ 150 sejt/μl-es és ≥ 300 sejt/μl-es vér-eosinophil-szám esetében) a DRI12544 és a QUEST vizsgálatban

Kezelés	Kiindulási eosinophil-szám a vérben					
	≥150 sejt/μl			≥300 sejt/μl		
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
DRI12544 vizsgálat						
200 mg dupilumab kéthetente	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
300 mg dupilumab kéthetente	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST vizsgálat						
200 mg dupilumab kéthetente	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
dupilumab 300 mg kéthetente	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a p-érték < 0,0001, ^b p-érték = 0,0004, ^c p-érték = 0,0008, ^d p-érték = 0,0063, ^e p-érték < 0,0001 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest), ^f névleges p-érték < 0,0001

16. táblázat: Bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten és az 52. héten a kiindulási FeNO alcsoportoknál a QUEST vizsgálatban

Kezelés	12. héten		52. héten	
	N	LS átlagos Δ a kiinduláshoz képest l (%)	LS átlagos különbség a placebohoz	LS átlagos Δ a kiinduláshoz képest l (%)
				LS átlagos különbség a placebohoz

			képest (95%-os CI)		képest (95%-os CI)
FeNO $\geq$ 25 ppb					
200 mg dupilumab kéthetente	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
300 mg dupilumab kéthetente	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO $\geq$ 50 ppb					
200 mg dupilumab kéthetente	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
300 mg dupilumab kéthetente	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^a névleges p-érték < 0,0001

Életminőség/beteg által jelentett kimenetek asthma esetében

Az előre definiált másodlagos végpontokat, az ACQ-5-ben, az AQLQ(S)-ben választ mutatók arányát elemezték a 24. (DRI12544 és VENTURE) és az 52. héten (QUEST, 17. táblázat). A választ mutatók arányát a 0,5-ös vagy afeletti pontszám javulás alapján definiálták (a skála szélsőértékei 0-6 az ACQ és 1-7 az AQLQ(S) esetén). ACQ-5 és AQLQ(S) már a 2. héten javulást mutatott, ami a DRI12544 vizsgálatban 24 hétig, a QUEST vizsgálatban 52 hétig fennállt. A VENTURE vizsgálatban is hasonló eredményeket figyeltek meg.

17. táblázat: ACQ-5 és AQLQ(S) választ mutatók aránya az 52. héten a QUEST vizsgálatban

Betegek által jelentett eredmények	Kezelés	EOS ≥ 150 sejt/ μ l		EOS ≥ 300 sejt/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
		n	Választ mutatók aránya (%)	n	Választ mutatók aránya (%)	n	Választ mutatók aránya (%)
ACQ-5	200 mg dupilumab kéthetente	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	300 mg dupilumab kéthetente	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	200 mg dupilumab kéthetente	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	300 mg dupilumab kéthetente	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Oralis kortikoszteroid-redukciós vizsgálat (VENTURE)

A VENTURE vizsgálatban a dupilumabnak a fenntartó orális kortikoszteroid-dózis csökkentésére gyakorolt hatását értékelték. A kiindulási értékeket a 12. táblázat mutatja. Minden beteg orális kortikoszteroidot alkalmazott a vizsgálat elkezdése előtt legalább 6 hónapig. A kiindulási orális kortikoszteroid dózis 11,75 mg volt a placebocsoportban, és 10,75 mg a dupilumabot kapó csoportban.

Ebben a 24 hetes vizsgálatban az asthma-exacerbációk (amit az orális kortikoszteroid-dózis legalább 3 napon át történő, átmeneti emelése alapján definiáltak) aránya 59%-kal csökkent a dupilumabot kapó betegeknel a placebót kapókhoz képest (az évesített arány a dupilumab- és a placebocsoportban rendre 0,65 és 1,60; arányhányados 0,41 [95%-os CI 0,26, 0,63]), és a placebót kapókhoz képest a dupilumabot kapó betegeknel a bronchodilatátor adása előtti FEV₁ nagyobb mértékben javult a kiinduláshoz képest a 24. héten (LS átlagos különbség a placebóhoz képest 0,22 l [95%-os CI: 0,09-0,34 l]). A tüdőfunkcióra, az orális szteroid és az exacerbatio csökkentésére gyakorolt hatások hasonlóak voltak, a kiindulási 2. típusú gyulladásos biomarkerektől (pl. eosinophil-szám, FeNO) függetlenül. Az ACQ-5 és AQLQ(S) kérdőíveket is értékelték a VENTURE vizsgálatban, és ezek a QUEST-ben tapasztalt javulásokat mutatták.

A VENTURE vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredményeket a 18. táblázat tartalmazza

18. táblázat: A dupilumab hatása az orális kortikoszteroid (OCS) dózis csökkenésére, VENTURE (kiindulási ≥ 150 és ≥ 300 sejt/ μ l-es eosinophil-számok a vérben és ≥ 25 ppb-s FeNO)

	Kiindulási eosinophil-szám a vérben ≥ 150 sejt/ μ l		Kiindulási eosinophil-szám a vérben ≥ 300 sejt/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	300 mg dupilumab kéthetente n = 81	Placebo n = 69	300 mg dupilumab kéthetente n = 48	Placebo n = 41	300 mg dupilumab kéthetente n = 57	Placebo n = 57
Elsődleges végpont (24. hét)						
Az OCS százalékos csökkenése a kiinduláshoz képest						
Az össz százalékos csökkenés átlaga a kiinduláshoz képest (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Különbség (%) [95%-os CI] (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
A napi OCS %-os medián csökkenése a kiinduláshoz képest	100	50	100	50	100	50

Százalékos csökkenés a kiinduláshoz képest						
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
Az OCS adagja nem csökkent; emelkedett; vagy idő előtt abbahagyták a vizsgálatot	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Másodlagos végpont (24. hét)^b						
Az OCS dózisának 5 mg alá csökkenését elérő betegek aránya	77	44	84	40	79	34
Esélyhányados (95%-os CI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Modell paraméterek logisztikus regresszió alapján becsülve; ^b névleges p-érték < 0,0001; ^c névleges p-érték = 0,0001; ^d névleges p-érték = 0,0002

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat (TRAVERSE)

A dupilumab hosszú távú biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (TRAVERSE) értékelték 2193 felnőttél és 89 gyermeknél és serdülőnél, akik közepesen súlyos és súlyos asthmában szenvedtek, köztük 185, oráliskortikoszteroid-dependens asthmában szenvedő olyan felnőttél, akik korábban már részt vettek dupilumab-vizsgálatokban (DRI12544, QUEST, és VENTURE) (lásd 4.8 pont). A másodlagos végpontként mért hatásossági eredmények hasonlóak voltak a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelt eredményekkel és a 96. hétig fennálltak. Az oráliskortikoszteroid-dependens asthmában szenvedő felnőtteknél, az orális kortikoszteroid dózisának csökkentése vagy alkalmazásának leállítása ellenére az exacerbatiók száma tartósan csökkent és a légzésfunkció javult a 96. hétig.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között, VOYAGE vizsgálat)

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (VOYAGE) értékelték, 408, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegnél, akik közepes és nagy dózisú ICS-kezelést és egy kontrolláló gyógyszerrel végzett kezelést, vagy önmagában nagy dózisú ICS-kezelést kaptak. A betegeket a testtömegük (≤ 30 kg vagy > 30 kg) alapján kéthetente egyszer alkalmazott dupilumabra (N=273) vagy a megfelelő placebo (N=135) randomizálták. A hatásosságot a ≥ 150 sejt/ μ l-es eosinophil szinttel vagy ≥ 20 ppb-s FeNO értékkel definiált 2. típusú gyulladásban szenvedő populációnál értékelték.

Az elsődleges végpont az 52 hetes, placebokontrollos időszak alatti súlyos exacerbatiós események évesített aránya volt, a lényeges másodlagos végpont pedig a bronchodilatátor adása előtti várt FEV₁ százalékos értékének a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása. További másodlagos végpontok közé tartozott az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA értékek átlagos változása a kiinduláshoz képest, és az ezen értékek alapján választ mutatók aránya.

A VOYAGE vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 19. táblázat tartalmazza.

19. táblázat: A VOYAGE vizsgálat demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	EOS ≥ 150 sejt/ μ l vagy FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 sejt/ μ l (N = 259)
Átlagéletkor (év) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% nő	34,3	(32,8)
% fehérbőrű	88,6	87,3
Átlagos testtömeg (kg)	36,09	35,94
Átlagos exacerbatio az előző évben $\pm$ SD	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS dózis (%) Közepes Nagy	55,7 43,4	54,4 44,4
Adagolás előtti FEV ₁ kiinduláskor (l) ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
A várt FEV ₁ átlag százaléka (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
%-ban kifejezett reverzibilitás átlaga ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Átlag ACQ-7-IA pontszám ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Átlag PAQLQ(S)-IA pontszám ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Anamnézisben szereplő atopiás dermatitis össz %-a (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Átlag össz-IgE NE/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Átlag FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
≥ 20 ppb FeNO értékű betegek %-a	58	64,1
Átlag, kiindulási eosinophil-szám ($\pm$ SD) sejt/ μ l	570 (380)	710 (360)
≥ 150 sejt/ μ l ≥ 300 sejt/ μ l EOS szintű betegek %-a	94,6 74	0 100

ICS = inhalációs kortikoszteroid; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperctérfogát; ACQ-7-IA = a kérdező által rögzített asthma-kontroll kérdőív-7 (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = a kérdező által rögzített, gyermekekre vonatkozó asthma életminőségi kérdőív standard tevékenységek esetén (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered); AD = atopiás dermatitis; AR = allergiás rhinitis; EOS = eosinophil-szám a vérben; FeNO = kilégzett nitrogén-monoxid-frakció

A dupilumab, a placebóval összehasonlítva, szignifikánsan csökkentette az 52 hetes kezelési időszak alatti súlyos exacerbatiós események évesített arányát a 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban és a ≥ 300 sejt/ μ l kiindulási vér eosinophil-szám vagy ≥ 20 ppb kiindulási FeNO alapján meghatározott populációban. A 12. héten a bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ százalékának klinikailag szignifikáns javulását figyelték meg. Az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA javulását ugyancsak

megfigyelték a 24. héten, mely még az 52. héten is fennállt. Az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA választ mutatók aránya nagyobb volt a placebóval összehasonlítva a 24. héten. A VOYAGE vizsgálat hatásossági eredményeit a 20. táblázat mutatja.

A 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten 0,22 l volt a dupilumab-csoportban és 0,12 l a placebocsoportban, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest pedig 0,10 l volt (95%-os CI: 0,04; 0,16). A kezelés hatása az 52 hetes kezelési időszak alatt végig fennállt, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest az 52. héten pedig 0,17 l volt (95%-os CI: 0,09; 0,24).

A ≥ 300 sejt/ μ l-es kiindulási vér eosinophil-szám alapján meghatározott populációban a bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV₁ LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten 0,22 l volt a dupilumab-csoportban és 0,12 l a placebocsoportban, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest pedig 0,10 l volt (95%-os CI: 0,03; 0,17). A kezelés hatása az 52 hetes kezelési időszak alatt végig fennállt, az LS átlagos különbsége a placebóhoz képest az 52. héten pedig 0,17 l volt (95%-os CI: 0,09; 0,26).

Mindkét elsődleges hatásossági populációban gyorsan javultak a FEF_{25-75%} és FEV₁/FVC értékek (a különbséget már a 2. héten megfigyelték) és a javulás tartós maradt az 52 hetes kezelési időszakban, lásd 20. táblázat.

20. táblázat: A súlyos exacerbatiók aránya, a FEV₁ értékek átlagos változása a kiinduláshoz képest és az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA választ mutatók aránya a VOYAGE vizsgálatban.

Kezelés	EOS ≥ 150 sejt/μl vagy FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 sejt/μl			FeNO ≥20 ppb		
Az 52 hét során jelentkező, súlyos exacerbatiók évesített aránya									
	N	Arány (95%-os CI)	Arányhányado s (95%-os CI)	N	Arány (95%-os CI)	Arányhányá dos (95%-os CI)	N	Arány (95%-os CI)	Arányhányá dos (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Várt FEV ₁ százalék átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiindulásho z képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiindulásho z képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Várt FEF 25-75% százalék átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiindulásho z képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiindulásho z képest	LS átlagos különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)

100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV₁/FVC % átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 12. héten									
	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	N	átlagos Δ LS a kiinduláshoz képest	LS átlagos különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥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)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA a 24. héten^a									
	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA a 24. héten^a									
	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)	N	Választ mutatók aránya (%)	OR vs. placebo (95%-os CI)
100 mg dupilumab kéthetente (<30 kg)/ 200 mg dupilumab kéthetente (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aA választ mutatók arányát az érték 0,5-es vagy afeletti javulásaként definiálták (a skála szélsőértékei 0-6 az ACQ-7-IA és 1-7 az PAQLQ(S) esetén).

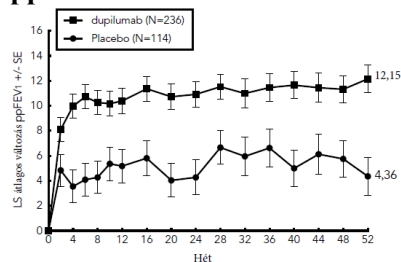
^bp-érték < 0,0001; ^cp-érték < 0,001, ^dp-érték < 0,01 (multiplicitás-korrekciónak után mindegyik érték statisztikailag szignifikáns a placebohoz képest); ^enévleges p-érték < 0,0001, ^fnévleges p-érték < 0,01, ^gnévleges p-érték < 0,05

A várt FEV₁ százalékos szignifikáns javulását figyelték meg már a 2. héten, ami a VOYAGE vizsgálat 52. hetéig fennállt.

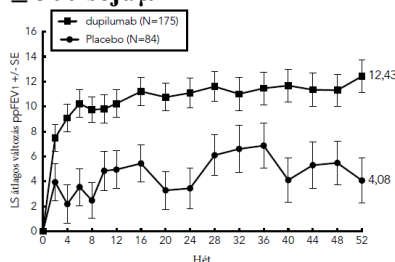
A várt FEV₁ százalékos javulását a VOYAGE vizsgálatban az idő függvényében az 2. ábra mutatja

2. ábra: Bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ (l) átlagos változása a kiindulási értékhez képest, az idő függvényében a VOYAGE vizsgálatban (kiindulási ≥ 150 sejt/μl-es eosinophil-szám vagy ≥ 20 ppb-s FeNO, kiindulási ≥ 300 sejt/μl-es eosinophil-szám vagy kiindulási ≥ 20 ppb-s FeNO)

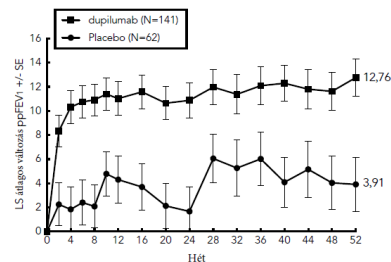
Kiindulási eosinophil-szám ≥ 150 sejt/μl vagy FeNO ≥ 20 ppb



Kiindulási eosinophil-szám a vérben ≥ 300 sejt/μl



Kiindulási FeNO ≥ 20 ppb



A VOYAGE vizsgálatban a 2. típusú gyulladásban szenvedő populációban, az asthma miatt alkalmazott szisztémás kortikoszteroid-kezelési ciklusok évesített teljes számának átlaga 59,3%-kal csökkent a placebóval összehasonlítva (0,350 [95%-os CI: 0,256; 0,477] versus 0,860 [95%-os CI: 0,616; 1,200]). A ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási vér eosinophil-szám alapján meghatározott populációban, az asthma miatt alkalmazott szisztémás kortikoszteroid-kezelési ciklusok évesített teljes számának átlaga 66,0%-kal csökkent a placebóval összehasonlítva (0,274 [95%-os CI: 0,188; 0,399] versus 0,806 [95%-os CI: 0,563; 1,154]).

A dupilumab javított az 5 egészségdimenziót értékelő, európai életminőségi vizuális analóg skálával (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS) mért általános egészségi státuszon, mind a 2. típusú gyulladásban szenvedő, mind pedig a vérben lévő ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil-számú populációban az 52. héten. Az LS átlagos különbsége a placebóval összehasonlítva az előbbinél 4,73 (95%-os CI: 1,18; 8,28), míg az utóbbinál 3,38 (95%-os CI: -0,66; 7,43) volt.

A dupilumab csökkentette a gyermekkori asthma életminőségi kérdőívvel (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) mért, az asthmaiban szenvedő gyermekek gondozóinak életminőségére gyakorolt hatást is, mind a 2. típusú gyulladásban szenvedő, mind pedig a vérben lévő ≥ 300 sejt/μl-es kiindulási eosinophil-számú populációban az 52. héten. Az LS átlagos különbsége a placebóval összehasonlítva az előbbinél 0,47 (95%-os CI: 0,22; 0,72), míg az utóbbinál 0,50 (95%-os CI: 0,21; 0,79) volt.

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat (EXCURSION)

A dupilumab másodlagos végpontként mért hatásosságát 365, asthmaiban szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermeknél értékelték egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION). A hospitalizációt és/vagy sürgősségi ellátást igénylő exacerbációk számának tartós csökkenését és a szisztémás orális kortikoszteroidok expozíciójának csökkenését figyelték meg. A tüdőfunkció több paraméterének tartós javulását figyelték meg, köztük a várt FEV₁ százalék, a várt FVC százalék, a FEV₁/FVC hányados és a várt FEF 25-75% százalék javulását. Továbbá, a betegek 75%-ánál normalizálódott és/vagy normál szinten maradt a tüdőfunkció, azaz a bronchodilatátor alkalmazása előtti várt FEV₁ százalék >80% volt az EXCURSION vizsgálat végére. A hatásosság fennmaradt az összesen legfeljebb 104 hetes kumulatív kezelési időszak (VOYAGE és EXCURSION vizsgálat) alatt.

Klinikai hatásosság eosinophil oesophagitisben (EoE)

EoE-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A dupilumab hatásosságát és biztonságosságát EoE-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél egy 2 részből álló, 52 hetes vizsgálatban értékelték (EoE KIDS A és B rész). A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés (protonpompagátló) nem volt sikeres. A vizsgálatba való bevonás előtt 77,5%-uk részesült egyéb konvencionális gyógyszeres kezelésben (orálisan alkalmazott topicalis kortikoszteroidok), a betegek 53,5%-ánál nem volt megfelelően kontrollált a betegség, vagy pedig nem tolerálták az orálisan

alkalmazott topicalis kortikoszteroid kezelést vagy az ellenjavallt volt. A bevont betegek intraepithelialis eosinophil granulocytaszámának el kellett érnie vagy meg kellett haladnia a 15 eosinophil/nagy nagyítású látótér (eos/hpf) értéket egy, a szűrés előtti vagy alatti protonpumpagátló (proton pump inhibitor, PPI) kezelés ellenére, valamint az anamnézisükben szerepelnie kellett az EoE jeleinek és tüneteinek. Az A rész egy 16 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálat volt. A B rész pedig egy aktív kezeléssel végzett kiterjesztett időszak, amelyben a dupilumab kezelési protokollt további 36 hétig értékelték.

Az A részben a dupilumabot értékelték a megfelelő placebóval szemben a testtömeg alapján meghatározott adagolási rendek szerint ($\geq 5 - <15$ kg [100 mg kéthetente], $\geq 15 - <30$ kg [200 mg kéthetente] és $\geq 30 - <60$ kg [300 mg kéthetente]). A dupilumab 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 éves kor közötti, ≥ 40 kg testtömegű gyermekeknél kiválasztott ajánlott adagolási rendjét (300 mg kéthetente) populációs farmakokinetikai modellel végzett szimulációk alapján állapították meg úgy, hogy az expozíciók megfeleljenek azoknak a hetente 300 mg dózist kapó, EoE-ben szenvedő felnőtteknek és 12 éves és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknek és serdülőknek az expozícióinak, akiknél szövettani és tüneti hatásosságot figyeltek meg (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Összesen 71 beteg vett részt a vizsgálat A részében. Az átlagéletkor 7 év (tartomány 1–<12 év) volt, a testtömeg mediánja pedig 24,8 kg. A résztvevők 74,6%-a férfi volt, 87,3%-a fehérbőrű, 9,9%-a feketebőrű, 1,4%-a pedig ázsiai. Az A részben részt vevő betegek közül 55 beteg folytatta a vizsgálatot a B részben.

Az elsődleges hatásossági végpont az A részben a szövettani remissziót – amelyet a 16 héten mért ≤ 6 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértékként definiáltak – elérő betegek aránya. A másodlagos végpontok közé tartozott a ≤ 15 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértéket elérő betegek aránya és a következők változása a kiinduláshoz képest: a nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscérték (eos/hpf); az EoE osztályozási átlag pontszám (mean grade score) abszolút változása az EoE szövettani pontozási rendszerből (EoEHSS, Histology Scoring System); a stádium átlagpontszám (Mean Stage Score) abszolút változása az EoEHSS-ből; valamint az EoE-re vonatkozó endoszkópos referenciapontszám (Endoscopic Reference Score, EREFS) abszolút változása. Az EoE jeleire gyakorolt hatást a megfigyelő által jelentett kimenetek alapján mérték. Azoknak a napoknak az arányát, amikor jelen volt az EoE egy vagy több jele, a gondozók által kitöltött, gyermekeknél jelentkező EoE jeleire/tüneteire vonatkozó kérdőív (PESQ-C kérdőív, Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver) alapján értékelték, az EoE jeleinek gyakoriságát és súlyosságát pedig a gyermekkori eosinophil oesophagitis tüneteket értékelő pontszám (Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, PEESS) alapján értékelték.

Az A rész hatásossági eredményeit a 21. táblázat mutatja, valamint lásd lentebb.

21. táblázat: A dupilumab hatásossági eredményei a 16. héten, EoE-ben szenvedő, 1 éves vagy idősebb és betöltött 12 év közötti betegekénél (EoE KIDS vizsgálat A)

	Dupilumab^a N=37	Placebo N=34	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)
Elsődleges végpont			
Szövettani remissziót elérő alanyok aránya (nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscérték: ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Másodlagos végpontok			
<15 eos/hpf nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscértéket elérő alanyok aránya, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Nyelőcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcscérték (eos/hpf) %-os változása a kiinduláshoz képest, LS átlag (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)
EoE osztályozási átlag pontszám (mean grade score) abszolút változása (0-3 ^d) a kiinduláshoz képest az EoE szövettani pontozási rendszerből (EoEHSS), LS átlag (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Stádium átlagpontszám (Mean Stage Score) abszolút változása (0-3 ^d) a kiinduláshoz képest az EoEHSS-ből, LS átlag (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
EoE-re vonatkozó endoszkópos referenciapontszám (Endoscopic Reference Score, EREFS) (0-18 ^e) abszolút változása a kiinduláshoz képest, LS átlag (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^aA DUPIXENT-et testtömeg alapján meghatározott dózisoknál értékelték: $\geq 5 - <15$ kg (kéthetente 100 mg), $\geq 15 - <30$ kg (kéthetente 200 mg), and $\geq 30 - <60$ kg (kéthetente 300 mg).

^bA szövettani remisszió tekintetében a %-ok közötti különbségeket Mantel-Haenszel-módszerrel becsülték meg, a kiindulási testtömeg alapján meghatározott csoportokra ($\geq 5 - <15$ kg, $\geq 15 - <30$ kg, and $\geq 30 - <60$ kg) korrigálva.

^cAz abszolút változás különbségeit és a %-os változás különbségeit az ANCOVA modellel becsülték meg, kovariánsként alkalmazva a kiindulási értékeket és rögzített faktorként alkalmazva a kezelés és a kiindulási testtömeg alapján rétegzett csoportokat ($\geq 5 - <15$ kg, $\geq 15 - <30$ kg, and $\geq 30 - <60$ kg).

^dAz EoEHSS pontszámok 0–3 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb és kiterjedtebb szövettani eltéréseket jeleznek.

^eAz EoE-EREFs összpontszámok 0–18 között vannak; a magasabb értékek súlyosabb gyulladást és nagyobb fokú remodellinget jeleznek az endoszkópos vizsgálati eredményekben.

Az A részben, a dupilumabra randomizált betegek nagyobb aránya ért el szövettani remissziót (nyelöcső intraepithelialis eosinophil-szám csúcsérték: ≤ 6 eos/hpf) a placebóval összehasonlítva. A vizsgálat A részében a 16 hetes kezelés után szövettani remissziót mutató betegek aránya megmaradt 52 héten át a vizsgálat B részében.

Az A részben a 16 hetes kezelés után számszerű javulást figyeltek meg azoknak a napoknak az arányában, amikor jelen volt az EoE egy vagy több jele (PESQ-C), amely javulás megmaradt 52 héten át a vizsgálat B részében.

Az A részben a 16 hetes kezelés után nominálisan szignifikáns javulást figyeltek meg az EoE jeleinek gyakoriságában és súlyosságában (PEES-Caregiver); ezt nem értékelték a vizsgálat B részében.

EoE-ben szenvedő felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők

Az eosinophil oesophagitisben szenvedő felnőttekre és 12 éves vagy idősebb gyermekekre és serdülőkra vonatkozó klinikai adatokat lásd a 300 mg-os dupilumab alkalmazási előírásában.

Klinikai hatásosság krónikus spontán urticariában (CSU)

A krónikus spontán urticaria (CSU) fejlesztési program 3, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus, placebokontrollos, 24 hetes kezelési időtartamú vizsgálatból állt (CUPID A, CUPID B, és CUPID C). A dupilumabot H1-receptor-antagonista antihisztaminokkal kombinációban alkalmazták minden, CSU-val kapcsolatos klinikai vizsgálatban. A dupilumab hatásosságát CSU-ban szenvedő betegeknél a CUPID A és a CUPID C vizsgálat támasztja alá. Ezekbe a vizsgálatokba olyan (6-18 éves) gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknek a H1-receptor-antagonista antihisztamin-kezelés ellenére tüneteik voltak és akiknél nem alkalmaztak még anti-IgE kezelést. A dupilumab

biztonságosságát CSU-ban szenvedő betegeknél a CUPID A, a CUPID B, és a CUPID C vizsgálat támasztja alá. A CUPID vizsgálatokban a dupilumab-csoport betegek 600 mg dupilumab subcutan injekciót kaptak az 1. napon, majd ezután kéthetente 300 mg-ot. A 60 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők 400 mg dupilumabot kaptak az 1. napon, majd ezután kéthetente 200 mg-ot.

CUPID A és C vizsgálat

A CUPID A és C vizsgálatban a dupilumab hatásosságát értékelték olyan CSU-ban szenvedő betegeknél, akiknek a H1-receptor-antagonista antihisztamin-kezelés ellenére tünetei voltak, és akiknél nem alkalmaztak még anti-IgE kezelést.. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 289, 6 éves vagy idősebb beteget vontak be, akiket az antihisztamin bázisterápia mellett kéthetente alkalmazott dupilumab-kezelésre (N=144) vagy placebóra (N=145) randomizáltak.

Az elsődleges hatékonysági végpont a heti urticaria aktivitási pontszám (UAS7, urticaria activity score over 7 days) változása volt a kiindulási értékhez képest a 24. héten. A betegség súlyosságát a heti urticaria aktivitási pontszámmal (UAS7, tartomány: 0–42) mérték, amely a heti viszketéssúlyossági pontszám (ISS7, weekly itch severity score, tartomány: 0–21) és a heti urticaria kiütésszám-pontszám (HSS7, hives severity score over 7 days, tartomány: 0–21) összegéből állt.

A legfontosabb másodlagos végpont a heti viszketéssúlyossági pontszám (ISS7) változása volt a kiindulási értékhez képest a 24. héten. Az ISS7 pontszám a napi viszketéssúlyossági pontszámok (ISS) összege volt, amelyeket egy 7 napos időszak alatt naponta ugyanabban az időpontban jegyeztek fel (tartomány: 0–21). További másodlagos végpontok közé tartozott a heti urticaria súlyossági pontszám (HSS7) változása a kiinduláshoz képest a 24. héten, valamint azon betegek aránya, akiknél az UAS7≤6 vagy az UAS7=0 volt a 24. héten.

A CUPID A és C vizsgálat demográfiai és kiindulási adatait az alábbi, 22. táblázat mutatja.

22. táblázat: A CUPID A és C vizsgálat demográfiai és kiindulási adatai

Paraméter	CUPID A vizsgálat (N=138)	CUPID C vizsgálat (N=151)	Összesített adatok (N=289)
Életkor (év), átlag (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% férfi	34,1	29,8	31,8
BMI (kg/m ²), átlag (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Betegség fennállásának ideje, átlag (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Kiindulási UAS7 pontszám, átlag (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Súlyos CSU betegségaktivitás (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Kiindulási ISS7 pontszám, átlag (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Kiindulási HSS7 pontszám, átlag (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Kiindulási UCT pontszám, átlag (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Kiindulási össz-IgE (NE/ml), medián	101,0	107,3	103,0

A CUPID A és C vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredményeket a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat: A CUPID A és C vizsgálat elsődleges és másodlagos végpontjaira vonatkozó eredmények

	CUPID A vizsgálat			CUPID C vizsgálat		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Különbség (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b
Elsődleges végpont						
UAS7 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^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)
Másodlagos végpontok						
ISS7 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^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 pontszám változása a kiinduláshoz képest a 24. héten ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; - 1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Esélyhányados (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Esélyhányados (95%-os CI) Dupilumab vs. Placebo ^b
24. héten UAS7 ≤6 pontszámú betegek aránya ^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)
24. héten UAS7=0 pontszámú betegek aránya ^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)

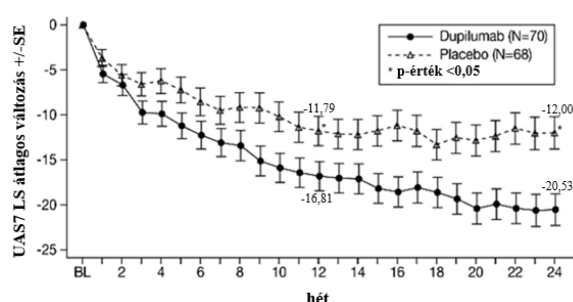
^a A feltüntetett értékek az LS átlagos változásai a kiinduláshoz képest (SE) a folytonos változók esetében, és a választ mutatók száma és százaléka a kétértékű változók esetében.

^b A különbség a folytonos változók esetében az LS átlagos különbség, a kétértékű változók esetében pedig az esélyhányados.

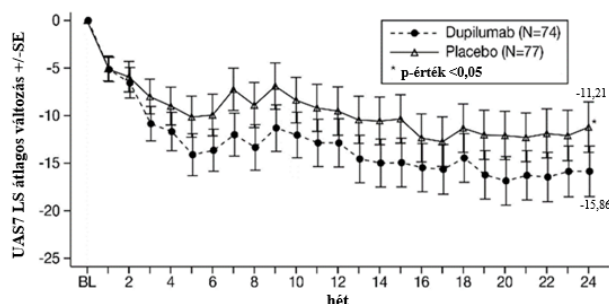
A dupilumab-kezelés idővel az UAS7 javulását eredményezte a 24 hetes kezelési időszak során (3. ábra).

3. ábra: Az UAS7 pontszámra vonatkozó LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 24 héten át a CUPID A és C vizsgálatban a beválasztás szerinti (ITT) populációban

3a. ábra: „A” vizsgálat



3b. ábra: „C” vizsgálat



A HSS7 és az ISS7 hasonló mértékű javulását figyelték meg a 24 hét alatt.

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát atopiás dermatitisben szenvedő, 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél igazolták. Az ennél a korcsoportnál történő dupilumab-alkalmazást alátámasztotta az AD-1526 vizsgálat, amelybe 251, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be; az AD-1652 vizsgálat, amelybe 367, súlyos atopiás dermatitisben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeket vontak be; valamint az AD-1539 vizsgálat, amelybe 162, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitisben szenvedő gyermeket vontak be (közülük 125-en szenvedtek súlyos atopiás dermatitisben). A hosszútávú alkalmazást alátámasztotta az AD-1434 vizsgálat, amelybe 823, 6 hónapos és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt vontak be, közülük 275 beteg volt 12 éves vagy idősebb, 368 gyermek volt 6 és betöltött 12 éves kor közötti, 180 pedig 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti. A biztonságosság és a hatásosság általában véve összhangban volt az atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekek, a 6 éves és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek, a 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők, valamint felnőttek között (lásd 4.8 pont). Az atopiás dermatitisben szenvedő, 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták.

Asthma

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermek és serdülő vett részt a QUEST vizsgálatban, és kapott kéthetente 200 mg (N = 21) vagy 300 mg (N = 18) dupilumabot (vagy 200 mg [N = 34] vagy 300 mg [N = 34] megfelelő placebót). Súlyos asthma-exacerbációkra és a légzésfunkcióra gyakorolt hatásosságot mind a gyermekeknél és serdülőknél, mind a felnőtteknél megfigyelték. Mind a kéthetente 200 mg, mind a kéthetente 300 mg esetében a FEV₁ (LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten) szignifikáns javulását figyelték meg (rendre 0,36 l és 0,27 l). A kéthetente 200 mg-ot kapó betegeknek a súlyos exacerbációk arányának csökkenése a felnőttekéhez hasonló volt. A gyermekek és serdülők biztonságossági profilja alapján véve a felnőttekéhez hasonló volt.

A hosszú távú, nyílt elrendezésű (TRAVERSE) vizsgálatba összesen 89, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeket és serdülőt vontak be. A vizsgálatban a másodlagos végpontként mért hatásossági eredmények hasonlóak voltak a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban megfigyelt eredményekkel és a 96. hétig fennálltak.

Összesen 408, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő gyermeket vontak be a VOYAGE vizsgálatba, amelyben a kéthetente 100 mg és a kéthetente 200 mg dózist értékelték. A négyhetente 300 mg dupilumab-dózis hatásosságát a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a kéthetente 100 mg és kéthetente 200 mg dózisnak a VOYAGE vizsgálatban megfigyelt hatásosságából, valamint a kéthetente 200 mg és kéthetente 300 dózisnak a serdülők és felnőttek bevonásával végzett QUEST vizsgálatban megfigyelt hatásosságából extrapolálták. A VOYAGE vizsgálat kezelési periódusában végig részt vevő betegek részt vehettek a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION). A vizsgálatban 365 betegből összesen 18 beteg (≥ 15 kg és < 30 kg) részesült négyhetente 300 mg dózisban és a biztonságossági profil a VOYAGE vizsgálatban megfigyelthez hasonló volt. Az asthmában szenvedő, 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták.

Eosinophil oesophagitis

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát EoE-ben szenvedő, 1 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél igazolták. A dupilumab alkalmazását megfelelő, kontrollált vizsgálatok és további farmakokinetikai adatok támasztják alá ebben a populációban. Összesen 72, 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermeknél alkalmaztak hetente 300 mg dupilumabot vagy placebót 24 hétig (TREET vizsgálat A és B rész). Közülük 37-en kaptak dupilumabot az A és B részben, ebből pedig 34-en folytatták a hetente egyszer 300 mg dupilumab-kezelést további 28 hétig (TREET vizsgálat C rész). Összesen 71, 1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél alkalmaztak kéthetente 100 mg, 200 mg vagy 300 mg dupilumabot vagy placebót 16 hétig (EoE KIDS A rész). Közülük 37-en kaptak dupilumabot az A részben és mind a 37-en folytatták a dupilumab-kezelést további 36 hétig (EoE KIDS B rész). Az EoE-ben szenvedő, ≥ 40 kg-os testtömegű, 1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermeknél alkalmazott hetente 300 mg dupilumab adagolást populációs farmakokinetikai elemzések

is alátámasztják (lásd 5.1 pont). A dupilumab biztonságossága és hatásossága a felnőttek és a gyermekek és serdülők között hasonló volt (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Krónikus spontán urticaria

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát a CSU kezelésében 2 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél igazolták.

A dupilumab biztonságosságát és hatásosságát CSU-ban szenvedő, 2 éves kor alatti gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Összesen 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be a CUPID A, B, és C vizsgálatba. A betegek kéthetente 200 mg (30 kg – <60 kg) vagy kéthetente 300 mg (≥ 60 kg) dupilumabot, vagy placebót kaptak. A dupilumab hatásossága CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a CSU-ban szenvedő felnőtt betegek hatásossági adatainak extrapolálásán alapul. Az ajánlott adag gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg függvénye.

Összesen 20, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermeket vontak be a CUPID (A és C) és a PKM16982 vizsgálatba. 18 gyermek kapott [négyhetente 200 mg (testtömeg: 5 kg – <15 kg), négyhetente 300 mg (testtömeg: 15 kg – <30 kg) vagy kéthetente 200 mg (testtömeg: 30 kg – <60 kg)] dupilumabot, 2 gyermek pedig placebót. A dupilumab hatásossága a 2 és betöltött 12 éves kor közötti CSU-ban szenvedő gyermekeknél a CSU-ban szenvedő felnőtt betegek hatásossági adatainak extrapolálásán alapul. Az ajánlott adag gyermekeknél a testtömeg függvénye.

A dupilumab hatásosságát CSU-ban szenvedő, 2 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a PKM16982 vizsgálat is alátámasztja, amelybe 15 beteget vontak be, akik négyhetente 200 mg (N=1), négyhetente 300 mg (N=6) vagy kéthetente 200 mg (N=8) dupilumabot kaptak.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a dupilumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően asthmában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a dupilumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől orrpolipózis, prurigo nodularis, krónikus obstruktív tüdőbetegség és a bullosus pemphigoid kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dupilumab farmakokinetikája hasonló az atopiás dermatitisben, asthmában, EoE-ben, vagy CSU-ban szenvedő betegekénél.

Felszívódás

75–600 mg dupilumab egyszeri, felnőtteknél alkalmazott, subcutan (sc.) dózisát követően a maximális szérumkoncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánja 3–7 nap volt. A dupilumab sc. dózist követő abszolút biohasznosulása populációs farmakokinetikai (PK) elemzéssel meghatározva az AD-, az asthma-, és a CSU-betegek között hasonló, 61 és 64% között van.

A dinamikus egyensúlyi állapotot a 16. héten érték el 600 mg kezdő adag és minden második héten adott 300 mg adag alkalmazása után. A klinikai vizsgálatokban a mélyponti átlagos ($\pm$ SD) dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációk 69,2 $\pm$ 36,9 μ g/ml-től 80,2 $\pm$ 35,3 μ g/ml-ig terjedtek a minden második héten alkalmazott 300 mg-os dózis esetén és 29,2 $\pm$ 18,7 μ g/ml-től 36,5 $\pm$ 22,2 μ g/ml-ig terjedtek a minden második héten, felnőtteknél alkalmazott 200 mg-os dózis esetén.

Eloszlás

A dupilumab populációs farmakokinetikai elemzéssel becsült eloszlási térfogata hozzávetőlegesen 4,6 l volt, ami azt jelzi, hogy a dupilumab elsősorban az érrendszerben oszlik el.

Biotranszformáció

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat a metabolizmus tanulmányozásra, a dupilumab ugyanis fehérje. A dupilumab várhatóan kisebb peptidekre és aminosavakra bomlik.

Elimináció

A dupilumab eliminációja párhuzamosan lineáris és nem lineáris útvonalon fut. Magasabb koncentrációban a dupilumab eliminációja elsődlegesen a nem telíthető proteolitikus útvonalon történik, alacsonyabb koncentráció mellett azonban a nem-lineáris, telíthető IL-4R α célmediált elimináció dominál.

Az utolsó dinamikus egyensúlyi állapotú, hetente 300 mg-os, kéthetente 300 mg-os, kéthetente 200 mg-os, négyhetente 300 mg-os, vagy négyhetente 200 mg-os dupilumab-adagot követően a kimutathatósági alsó határérték alá történő csökkenéséhez szükséges, populációs farmakokinetikai elemzéssel megbecsült medián időtartam 9–13 hét volt a felnőtteknél, serdülőknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél, körülbelül 1,5-szer hosszabb a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél és körülbelül 2,5-szer hosszabb a 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Linearitás/nonlinearitás

A nem-lineáris clearance miatt a dupilumab koncentráció-idő görbe alatti területtel meghatározott expozíciója, a dózissal együtt, az arányosnál nagyobb mértékben növekszik a 75–600 mg egyszeri sc. adagok beadását követően.

Különleges betegcsoportok

Nem

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés a nem és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között.

Idősek

Egy 2. fázisú dóziskereső vizsgálatban és 3. fázisú placebokontrollos vizsgálatokban a dupilumabot kapott, atopiás dermatitisben szenvedő 1539 beteg közül, ideértve a kezét és lábfejét érintő atopiás dermatitisben szenvedő betegeket is, összesen 71-en voltak 65 évesek vagy idősebbek. Annak ellenére, hogy idősebb és fiatalabb, atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél nem tapasztaltak eltérést a biztonságosság és a hatásosság tekintetében, a 65 éves és idősebb betegek száma nem elegendő annak megállapítására, hogy ők máshogy reagálnak-e, mint a fiatalabb betegek.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés az életkor és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között. Mindazonáltal csupán 61 olyan beteget vontak be ebbe az elemzésbe, akik 65 évesnél idősebbek voltak.

A dupilumab-expozíciónak kitett 1977, asthmában szenvedő betegből összesen 240-en voltak 65 évesek vagy idősebbek, és 39 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A hatásosság és a biztonságosság ebben a korcsoportban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

A dupilumab-expozíciónak kitett 198, CSU-ban szenvedő betegből összesen 30-an voltak 65 évesek vagy idősebbek, ideértve 7, 75 éves vagy idősebb beteget is. A hatásosság és a biztonságosság ezekben a korcsoportokban hasonló volt a teljes vizsgálati populációéhoz.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs összefüggés a rassz és a dupilumab szisztémás expozíciójára gyakorolt bármely klinikailag jelentős hatás között.

Májkárosodás

A dupilumab monoklonális antitest, amelynél nem várható jelentős hepatikus elimináció. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak megállapítására, hogy a májkárosodás hogyan befolyásolja a dupilumab farmakokinetikáját.

Veseelégtelenség

A dupilumab monoklonális antitest, amelynél nem várható jelentős renális elimináció. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak megállapítására, hogy a veseelégtelenség hogyan befolyásolja a dupilumab farmakokinetikáját. Populációs farmakokinetikai elemzés nem azonosította az enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenséget olyan tényezőként, amelynek klinikailag jelentős hatása lenne a dupilumab szisztémás expozíciójára. Nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek kapcsán.

Testtömeg

A dupilumab mélyponti koncentrációi a nagyobb testtömegű személyeknél alacsonyabbak voltak, anélkül, hogy jelentősen befolyásolták volna a hatásosságot.

Gyermekek és serdülők

Atopiás dermatitis

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a kor nem befolyásolta a dupilumab clearance-ét a felnőtteknél és a 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél a clearance az életkorral együtt emelkedett, de ezt az ajánlott adagolási rend figyelembe veszi.

A dupilumab farmakokinetikáját nem vizsgálták 6 hónaposnál fiatalabb vagy 5 kg-nál kisebb testtömegű, atopiás dermatitisben szenvedő gyermekeknél.

A kéthetente 200 mg (< 60 kg testtömeg esetén) vagy 300 mg (> 60 kg testtömeg esetén) dupilumabot kapó 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Az AD-1652 vizsgálatban négyhetente 300 mg-ot kapó (≥ 15 kg testtömeg esetén), atopiás dermatitisben szenvedő 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Az AD1434 vizsgálatban, azoknál a 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknél a kezelést négyhetente 300 mg adaggal kezdték (≥ 15 kg testtömeg esetén) és akiknél az adagot kéthetente 200 mg-ra (≥ 15 és < 60 kg közötti testtömeg esetén) vagy kéthetente 300 mg-ra (≥ 60 kg testtömeg esetén) emelték, a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Farmakokinetikai modellezés alapján, a négyhetente 300 mg-ot kapó 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, az 1. és a 15. napon alkalmazott 300 mg-os kezdődózisok dinamikus egyensúlyi állapotban hasonló expozíciókat eredményeztek, mint az 1. napon alkalmazott 600 mg-os kezdődózis.

Az atopiás dermatitisben szenvedő 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt a négyhetente 300 mg (≥ 15 és < 30 kg testtömeg esetén) és $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$ a négyhetente 200 mg (≥ 5 és < 15 kg testtömeg esetén) dózis esetén.

Asthma

A dupilumab farmakokinetikáját asthmában szenvedő (6 év alatti) gyermekeknél nem vizsgálták.

Összesen 107, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, asthmában szenvedő gyermeket és serdülőt vontak be a QUEST vizsgálatba. A dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációi rendre $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ és $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$ volt a hetente alkalmazott 300 mg vagy 200 mg esetén. A testtömeg-korrektúra után nem figyeltek meg életkorral összefüggő farmakokinetikai eltérést gyermekeknél és serdülőknél.

A VOYAGE vizsgálatban a dupilumab farmakokinetikáját 270, közepesen súlyos vagy súlyos asthmában szenvedő betegnél vizsgálták, (91, < 30 kg testtömegű gyermeknél) kéthetente 100 mg vagy (179, ≥ 30 kg testtömegű gyermeknél) kéthetente 200 mg dózis subcutan alkalmazását követően. A dupilumab populációs farmakokinetikai elemzéssel becsült eloszlási térfogata hozzávetőlegesen 3,7 l volt. A dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentrációkat a 12. héten érték el. Az átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk rendre $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ és $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$ voltak. A ≥ 15 kg és < 30 kg közötti, valamint ≥ 30 kg és < 60 kg közötti testtömegű, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél alkalmazott négyhetente 300 mg dózis szimulációjában a várt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk rendre hasonlóak voltak a kéthetente 200 mg (≥ 30 kg) és kéthetente 100 mg (< 30 kg) dózissal megfigyelt mélyponti koncentrációkhoz. Ezenkívül, a 6 és betöltött 12 éves kor közötti, ≥ 15 kg és < 60 kg közötti testtömegű gyermekeknél alkalmazott négyhetente 300 mg dózis szimulációval a várt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk hasonlóak voltak a felnőtteknél és serdülőknél hatásosnak bizonyult dózisosnál megfigyelt mélyponti koncentrációkhoz. Az utolsó dinamikus egyensúlyi állapotú adagot követően a dupilumab koncentrációjának kimutathatósági alsó határérték alá történő csökkenéséhez szükséges, populációs farmakokinetikai elemzéssel megbecsült medián időtartama 14–18 hét volt a kéthetente 100 mg-os, a kéthetente 200 mg-os és a négyhetente 300 mg-os adagolási rend esetén is.

Eosinophil oesophagitis

Egy klinikai vizsgálatban (EoE KIDS A rész), 36, 1 és betöltött 12 éves kor közötti, EoE-ben szenvedő, dupilumabbal (≥ 5 – <15 ttkg [adagolás: kéthetente 100 mg], ≥ 15 – <30 ttkg [kéthetente 200 mg], és ≥ 30 – <60 ttkg [kéthetente 300 mg]) kezelt gyermeknél vizsgálták a dupilumab farmakokinetikáját. A dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

1 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekekre vonatkozóan populációs farmakokinetikai modellel végzett szimulációkat végeztek a dupilumab dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációinak meghatározására a következők szerint: ≥ 15 – <30 kg közötti testtömegnél az adagolás kéthetente 200 mg; (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); ≥ 30 – <40 kg közötti testtömegnél kéthetente 300 mg (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); és ≥ 40 kg testtömegnél hetente 300 mg (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). A dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációkat felnőtteknél és 12 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél is modellezték: ≥ 30 – <40 kg közötti testtömegnél kéthetente 300 mg (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

Krónikus spontán urticaria (CSU)

A CSU-ban szenvedő, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, <60 kg testtömegű gyermeknél négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg, vagy kéthetente 200 mg dózisú dupilumab alkalmazását populációs farmakokinetikai elemzések is alátámasztják.

A dupilumab farmakokinetikáját CSU-ban szenvedő (2 év alatti) gyermekeknél nem vizsgálták.

Összesen 12, 12 és betöltött 18 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermek és serdülő vett részt a CUPID A, B, és C vizsgálatban. A 24 héten át kéthetente 300 mg vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő 5 serdülő betegnél megfigyelt dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációk a 24 héten át kéthetente 300 mg dupilumabot kapó, CSU-ban szenvedő felnőtt betegekénél megfigyelt egyéni, dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációtartományon belül voltak.

Összesen 20, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő gyermek vett részt a PKM16982 és CUPID (A és C) vizsgálatban. A négyhetente 200 mg, négyhetente 300 mg, vagy kéthetente 200 mg dupilumabot kapó, 2 és betöltött 12 éves kor közötti, CSU-ban szenvedő 18 gyermeknél a dupilumab átlagos $\pm$ SD dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációja $91,1 \pm 39,4$ $\mu\text{g/ml}$ volt a 24. héten.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási (beleértve a biztonságossági farmakológiai végpontokat), reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A dupilumab mutagén potenciálját nem értékelték; mindazonáltal nem várható monoklonális antitesteknél, hogy megváltoztassák a DNS-t vagy a kromoszómákat.

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat a dupilumabbal. Az IL-4R α gátlásával összefüggő és a helyettesítő antitestekkel nyert, állatokra vonatkozó toxicitási adatok kapcsán rendelkezésre álló bizonyítékok értékelése nem utal arra, hogy a dupilumab karcinogén potenciálja emelkedett lenne.

Egy majmokkal, a majom IL-4R α -ra specifikus helyettesítő antitest használatával végzett reprodukív toxicitási vizsgálat során nem figyeltek meg magzati rendellenességeket az IL-4R α -t telítő adagok mellett.

Egy kiterjesztett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat nem fedett fel nemkívánatos hatásokat az anyaállatoknál vagy az utódoknál a születés/születést követő 6 hónapig.

A hím és nőstény egereknél végzett fertilitási vizsgálatok, amelyekhez egy IL-4R α elleni helyettesítő antitestet alkalmaztak, nem mutattak ki a termékenységre gyakorolt káros hatást (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-arginin-monohidroklorid
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-acetát-trihidrát
jégecet (E260)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Szükség esetén az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll kivehető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejárat ideje elmúlt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1,14 ml oldat szilikonozott, 1. típusú, átlátszó üvegből készült, előretöltött fecskendőben tűvédővel, rögzített 27G-s 12,7 mm-es ($\frac{1}{2}$ hüvelykes), vékony falú, rozsdamentes acélból készült, egybeszerelt tűvel.

Kiszerelés:

- 1 db előretöltött fecskendő
- 2 db előretöltött fecskendő
- 6 db (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1,14 ml oldat szilikonozott, 1. típusú, átlátszó üvegből készült, előretöltött injekciós toll, rögzített 27G-s 12,7 mm-es ($\frac{1}{2}$ hüvelykes), vékony falú, rozsdamentes acélból készült, egybeszerelt tűvel.

Az előretöltött injekciós toll kerek kupakkal és ovális, nyíllal körülvelt betekintőablakkal ellátott, vagy négyzet alakú barázdált kupakkal és ovális, nyíllal nem körülvelt betekintőablakkal ellátott tollként érhető el.

Kiszerelés:

- 1 db előretöltött injekciós toll
- 2 db előretöltött injekciós toll
- 6 db előretöltött injekciós toll
- 6 db (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag) előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolás

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Dupixent előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll használatára vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató végén találhatóak.

Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz, akkor nem szabad felhasználni.

A 200 mg-os előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll hűtőszekrényből történő kivétele után hagyni kell, hogy 30 perc alatt szobahőmérsékletűre, legfeljebb 25 °C-ra melegedjen a Dupixent beadása előtt.

Az előretöltött fecskendőt vagy előretöltött injekciós tollat nem szabad hőnek vagy közvetlen napfénynek kitenni, és nem szabad felrázni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani. Felhasználás után helyezze az előretöltött fecskendőt vagy előretöltött injekciós tollat szűrásbiztos tartályba és dobja ki a helyi előírásoknak megfelelően. A tartály nem hasznosítható újra.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. szeptember 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS
A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
Amerikai Egyesült Államok

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Írország

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgium

BioAtrium AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIAORSZÁG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
NÉMETORSZÁG

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ
300 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Ne rázza fel!

Itt nyílik

[A QR-kódot fel kell tüntetni]

dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: _/_/_ .

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/005 1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

EU/1/17/1229/006 2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 300 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSHOZ (BLUE BOXSZAL)
300 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégcet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / / .

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/008 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dupixent 300 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BELSŐ DOBOZ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSHOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)
300 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

Gyűjtőcsomagolás része, egyedileg nem értékesíthető!

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Ne rázza fel!

Itt nyílik

[A QR-kódot fel kell tüntetni]

dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/008 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 300 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK CÍMKE 300 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Dupixent 300 mg injekció
dupilumab
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg/2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

300 mg-os előretöltött injekciós toll

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll
2 db előretöltött injekciós toll
6 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/017 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/018 2 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/020 6 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/026 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/027 2 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 300 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ
300 mg-os előretöltött injekciós toll – Gyűjtőcsomagolás (Blue Boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/028 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dupixent 300 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BELSŐ DOBOZ
300 mg-os előretöltött injekciós toll – Gyűjtőcsomagolás (Blue Box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg dupilumab 2 ml oldatban (150 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

3 db előretöltött injekciós toll
Gyűjtőcsomagolás része, egyedileg nem értékesíthető!

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/028 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 300 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

300 mg-os előretöltött injekciós toll

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Dupixent 300 mg injekció

dupilumab

Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

[A QR-kódot fel kell tüntetni]

dupixent.eu

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg/2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

200 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Ne rázza fel!

Itt nyílik

[A QR-kódot fel kell tüntetni]

dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/009 1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

EU/1/17/1229/010 2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 200 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSHOZ (BLUE BOXSZAL)
200 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/012 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Dupixent 200 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BELSŐ DOBOZ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSHOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)
200 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml), előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

2 db előretöltött fecskendő tűvédővel

Gyűjtőcsomagolás része, egyedileg nem értékesíthető!

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

Ne rázza fel!

Itt nyílik

[A QR-kódot fel kell tüntetni]

dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/012 6 db előretöltött fecskendő (3, egyenként 2-2 fecskendőt tartalmazó csomag) tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 200 mg fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

200 mg-os előretöltött fecskendő tűvédővel

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Dupixent 200 mg injekció

dupilumab

Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/1,14 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

200 mg-os előretöltött injekciós toll

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll
2 db előretöltött injekciós toll
6 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/013 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/014 2 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/016 6 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/023 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1229/024 2 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 200 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

200 mg-os előretöltött injekciós toll – Gyűjtőcsomagolás (Blue Boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/025 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 200 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
BELSŐ DOBOZ
200 mg-os előretöltött injekciós toll – Gyűjtőcsomagolás (Blue Box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
dupilumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg dupilumab 1,14 ml oldatban (175 mg/ml) előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

3 db előretöltött injekciós toll
Gyűjtőcsomagolás része, egyedileg nem értékesíthető!

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra
Ne rázza fel!
Itt nyílik
[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: ///

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dupixent fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható.

A hűtőszekrényből való kivétel után 14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: / /

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1229/025 6 db előretöltött injekciós toll (2, egyenként 3-3 injekciós tollat tartalmazó csomag)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dupixent 200 mg injekciós toll

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

200 mg-os előretöltött injekciós toll

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Dupixent 200 mg injekció
dupilumab
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

[A QR-kódot fel kell tüntetni]
dupixent.eu

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/1,14 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben dupilumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (a továbbiakban Dupixent) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Dupixent?

A Dupixent hatóanyaga a dupilumab.

A dupilumab egy monoklonális ellenanyag (egyfajta különleges fehérje), amely az interleukin (IL-4 és IL-13) nevű fehérjék hatását gátolja. Mindkét fehérjének fontos szerepe van az atopiás dermatitisz, az asztma, az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás, a prurigo nodulárisz (PN), az eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás, a tüdőben lévő légutak tartós beszűkülése (krónikus obstruktív tüdőbetegség, COPD), és a tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (krónikus spontán urtikária) okozta jelek és tünetek kialakításában.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Dupixent?

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisz, más néven atopiás ekcéma kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A Dupixent-et 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél is alkalmazzák súlyos atopiás dermatitisz kezelésére. A Dupixent együtt adható azokkal az ekémagyógyszerekkel, amit Ön a bőrére használ, vagy önmagában is adható.

A Dupixent egyéb, az asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható a súlyos asztma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az asztma tünetei a jelenleg alkalmazott asztmaellenes gyógyszerekkel (pl. kortikoszteroidok) nem szüntethetők meg.

A Dupixent egyéb, az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható olyan felnőtteknél, akiknél a betegség tünetei az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás kezelésére jelenleg alkalmazott gyógyszerekkel nem szüntethetők meg. A Dupixent csökkentheti a műtét vagy a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának szükségességét.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos prurigo nodulárisz (PN), más néven idült prurigo nodulárisz (angol rövidítése: CNPG) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A Dupixent a prurigo nodulárisz kezelésére való egyéb, a bőrön alkalmazott gyógyszerekkel együtt vagy önmagában is alkalmazható.

A Dupixent-et eozinofil sejtcsőgyulladás kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Dupixent egyéb gyógyszerekkel együtt a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) fenntartó kezelésére is alkalmazható olyan felnőtteknél, akiknél a betegség tünetei a COPD kezelésére jelenleg alkalmazott gyógyszerekkel nem szüntethetők meg.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos krónikus spontán urtikária, más néven tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (angol rövidítése: CSU) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a betegség tünetei antihisztaminokkal nem szüntethetők meg, és akiknél nem alkalmaztak még immunglobulin E (IgE) elleni kezelést CSU-ra.

Hogyan hat a Dupixent?

Az atopiás dermatitisz (atopiás ekcéma) kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést. A Dupixent az atopiás dermatisszal összefüggő fájdalom, szorongás és depresszió tüneteit is enyhítette. Ezenkívül a Dupixent csökkenti az alvászavarát és javítja az Ön életminőségét.

A Dupixent segít megelőzni a súlyos asztmás rohamokat (exacerbációkat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a súlyos asztmás rohamok megelőzése és az Ön légzésének javítása mellett segíthet csökkenteni egy másik, az asztma kezelésére használt gyógyszer csoport, az úgynevezett szájon át alkalmazott kortikoszteroidok adagját is.

A Dupixent segít megelőzni a közepesen súlyos és súlyos COPD-s rohamokat (fellángolásokat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a COPD általános tüneteinek enyhítésében is segíthet.

A CSU kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést és a kiütéseket.

2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dupixent-et:

- ha allergiás a dupilumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, vagy ha bizonytalan ebben, a Dupixent alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dupixent alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Dupixent **nem sürgősségi gyógyszer**, és nem alkalmazható hirtelen fellépő asztmás vagy COPD-s roham kezelésére.

Minden alkalommal, amikor kivált egy új doboz Dupixent-et, fontos, hogy feljegyezze és biztonságos helyen megőrizze a gyógyszer nevét, az alkalmazás dátumát és a gyógyszer gyártási tételének (a dobozon „Lot”-tal jelzett) számát.

Allergiás reakciók

- A Dupixent ritkán súlyos mellékhatásokat, köztük allergiás (túlérzékenységi) reakciókat, anafilaxiás reakciókat és bőr alatti duzzanatot (angioödémát) okozhat. Ezek a reakciók már percekkel a Dupixent alkalmazása után is jelentkezhetnek, de eltelhet akár 7 nap is a kialakulásukig. A Dupixent alkalmazása során figyeljen oda az ilyen állapotok jeleire (azaz a

légzési panaszokra, az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadására, az ájulásra, a szédülésre, a bizonytalanság-érzésre (alacsony vérnyomás), a lázra, általános rossz közérzetre, a nyirokcsomók duzzanatára, csalánkiütésre, viszketésre, ízületi fájdalomra, bőrkiütésre). Ezek a jelek a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” részben kerültek felsorolásra.

- Allergiás reakció bármilyen jelének észlelése esetén hagyja abba a Dupixent alkalmazását, és szóljon kezelőorvosának, vagy haladéktalanul kérjen orvosi segítséget!

Eozinofiliával járó állapotok

- Ritkán az asztmaellenes gyógyszereket szedő betegeknél bizonyos fehérvérsejtek (az eozinofil sejtek) számának emelkedése miatt a vérerek és a tüdő gyulladása jelentkezhet.
- Nem ismert, hogy ezt a Dupixent okozza-e. Ez általában, de nem mindig olyan, szteroid gyógyszert szedő betegeknél jelentkezik, akiknél a szteroid szedését leállították vagy az adagot csökkentették.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát olyan tünetegyüttes jelentkezésekor, mint például az influenzaszerű megbetegedés, bizsergés és tüsszúrászerű érzés vagy zsibbadás a karokban és a lábakban, tüdőt érintő tünetek rosszabbodása és/vagy bőrkiütés.

Élősködők (bélparaziták) általi fertőzés

- A Dupixent gyengítheti az Ön élősködők okozta fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét. Ha már fennálló parazitafertőzése van, azt kezelni kell a Dupixent-kezelés megkezdése előtt.
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha hasmenése van, gázosak a belei, gyomorpanaszai vannak, kenőcsös a széklete, és ha kiszáradt (folyadékot vesztett), ezek ugyanis a parazitafertőzés jelei lehetnek.
- Ha olyan területen él, ahol gyakoriak az ilyen fertőzések, vagy ha ilyen helyre utazik, beszéljen kezelőorvosával.

Asztma

Ha Ön asztmás, és asztma elleni gyógyszereket szed, ne változtassa meg, illetve ne hagyja abba az asztmagyógyszere alkalmazását anélkül, hogy megbeszelné kezelőorvosával. A Dupixent alkalmazásának abbahagyása előtt, vagy ha a kezelés alatt asztmája továbbra is nem megfelelően kezelt vagy rosszabbodik, beszéljen kezelőorvosával.

Szempanaszok

Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy rosszabbodó szempanasza jelentkezik, beleértve a szemfájdalmat vagy a látás megváltozását is.

Gyermekek és serdülők

- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 évesnél fiatalabb, asztmában szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, prurigo noduláriszban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 1 évesnél fiatalabb vagy 15 kg alatti testtömegű, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, COPD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 2 évesnél fiatalabb, CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Dupixent

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy esedékes, hogy kapjon.

Egyéb gyógyszerek asztma kezelésére

Ne hagyja abba az asztma kezelésére használt gyógyszerek szedését, illetve ne csökkentse adagjukat, hacsak kezelőorvosa erre nem utasította.

- Ezeknek a gyógyszereknek az adagolását (különösen a kortikoszteroidoknak nevezettekét) fokozatosan kell abbahagyni.
- Ezt közvetlen orvosi felügyelet mellett, az Ön Dupixent-re adott válaszához függően kell végrehajtani.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. E gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, ezért kerülendő a Dupixent alkalmazása terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazását tanácsolja.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosával együtt kell dönteniük arról, hogy Ön szoptasson vagy inkább a Dupixent-et alkalmazza. Ne tegye a kettőt egyszerre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Dupixent befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Dupixent nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dupixent poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os adagonként (2 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Dupixent-et kell beadni?

Kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő felnőtteknél

Atopiás dermatitiszben szenvedő betegeknél a javasolt Dupixent adag:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet kéthetenként 300 mg szubkután injekcióban adott adag követ.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg minden negyedik héten* , 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

* A kezelőorvos véleménye alapján az adag kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél
A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg minden negyedik héten
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg minden negyedik héten

Javasolt adag asztmában szenvedő felnőtteknél és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél
Súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik szájon át kortikoszteroidot alkalmaznak, vagy súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik társbetegségként közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitiszben szenvednek vagy társbetegségként súlyos, orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknek a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Minden egyéb, súlyos asztmában szenvedő betegnek a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 200 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag asztmában szenvedő gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja asztmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg minden negyedik héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg minden második héten vagy 300 mg minden negyedik héten
60 kg vagy több	200 mg minden második héten

Asztmában és egyidejűleg súlyos atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti betegeknek, kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknél

Orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban a javasolt kezdő dózis 300 mg, amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag prurigo noduláriszban (PN) szenvedő felnőtteknél

Prurigo noduláriszban szenvedő betegeknek a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag eozinofil sejtcsökkentő gyulladásban szenvedő felnőtteknél és (1 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg minden második héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg minden második héten
40 kg vagy több	300 mg minden héten

Javasolt adag krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtteknél

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél a javasolt adag 300 mg minden második héten, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél a Dupixent ajánlott adja egyszeri kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (6 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:*

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg minden második héten
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknél az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (2 és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A Dupixent beadása

A Dupixent-et a bőr alá adott (szubkután) injekcióban kell alkalmazni. Kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel együtt kell dönteniük arról, hogy beadhatja-e saját magának a Dupixent-et.

Mielőtt beadja magának a Dupixent-et, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell tanítania Önt erre. Ha egy orvos vagy ápoló megtanította, akkor megfelelő képzés után egy gondozója is beadhatja Önnek a Dupixent injekciót.

Mindegyik előretöltött fecskendő egy adag (300 mg) Dupixent-et tartalmaz. Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt!

A Dupixent alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el a betegájékoztató végén található Használati útmutatót.

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott, illetve ha az adagot túl korán adták be, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette alkalmazni a Dupixent-et

Ha elfelejtette beadni a Dupixent egy adagját, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Emellett,

Ha Ön **hetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót a lehető leghamarabb, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő, új, hetente alkalmazott adagolási rend szerint.

Ha Ön **kéthetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor várjon a következő esedékes adagig és akkor adja be a Dupixent injekciót.

Ha Ön **négyhetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor adja be a Dupixent injekciót, amikor eszébe jut, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő új négyhetes adagolási rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Dupixent alkalmazását

Ne hagyja abba a Dupixent alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Dupixent súlyos mellékhatásokat, köztük ritka allergiás (túlérzékenységi) reakciókat – köztük anafilaxiás reakciót, szérumbetegséget és szérumbetegség-szerű reakciót – okozhat, melyek jelei közé a következők tartoznak:

- légzési panaszok
- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- ájulás, szédülés, bizonytalanság-érzés (alacsony vérnyomás)
- láz
- általános rossz közérzet
- nyirokcsomó-duzzanat

- csalánkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés

Amennyiben allergiás reakciója alakul ki, hagyja abba a Dupixent alkalmazását és haladéktalanul szóljon kezelőorvosának.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (például helyi bőrpír, duzzanat, viszketés, fájdalom, és véraláfutás)
- vörös szem és szemviszketés
- szemfertőzés
- herpesz (az ajkakon és a bőrön)
- egy bizonyos fehérvérsejttípus (eozinofil sejtek) számának emelkedése a vérben
- ízületi fájdalom (artralgia)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- szemhéjviszketés, szemhéj-bepirosodás és szemhéjduzzanat
- a szem felszínének gyulladása, esetenként homályos látással (szaruhártya-gyulladás)
- kiütések vagy bőrpír az arcon
- szemszárazság

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció
- fekélyek a szem külső, átlátszó rétegén (szaruhártyán), esetenként homályos látással (fekélyes szaruhártya-gyulladás)

További mellékhatások asztmában szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

Gyakori: végbélgiliszták (enterobiázis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó. Szükség esetén az előretöltött fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejárati ideje elmúlt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha homályos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dupixent?

- A készítmény hatóanyaga a dupilumab.
- Előretöltött fecskendőnként 300 mg dupilumabot tartalmaz 2 ml oldatos injekcióban (injekció).
- Egyéb összetevők: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Dupixent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dupixent tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely tűvédővel ellátott, előretöltött üveg fecskendőben kerül forgalomba.

A Dupixent 1 vagy 2 db, 300 mg-ot tartalmazó előretöltött fecskendőt, vagy 6 db, 300 mg-ot tartalmazó előretöltött fecskendőt (3, egyenként 2-2 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomag) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIAORSZÁG

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Withrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

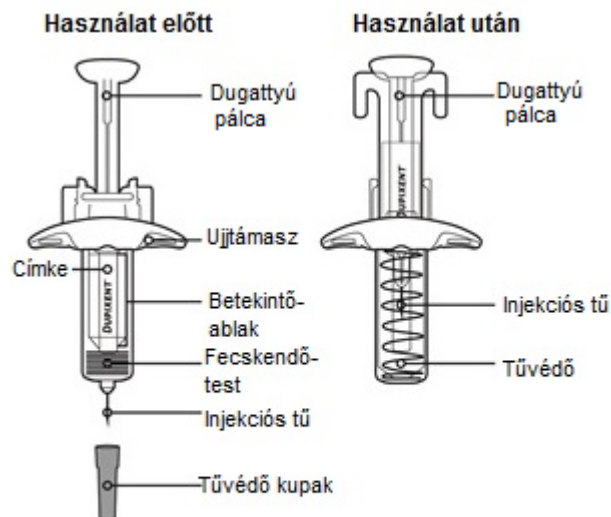
Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel dupilumab

Használati útmutató

Az ábra a tűvédővel felszerelt Dupixent előretöltött fecskendő részeit mutatja be.



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött fecskendő. 300 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknek és serdülőknek javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. A 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja.

- A fecskendő alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Beszélje meg az Önt kezelő egészségügyi szakemberrel, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Az első injekció beadása előtt kérje meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell helyesen használni a fecskendőt.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett, vagy ha megsérült.
- **Ne** használja a fecskendőt, ha a tűvédő kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Csak akkor** érintse meg a dugattyút, amikor már készen áll az injekció beadására.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el az esetleges levegőbuborékokat a fecskendőből.
- A tűszúrásból eredő véletlen sérülések megelőzése érdekében mindegyik előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédővel, amely az injekció beadása után automatikusan aktiválódik, és befedi a tűt.
- **Soha ne** húzza vissza a dugattyút.
- **Ne** használja fel újra a fecskendőt.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- A fecskendő(k) gyermekektől elzárva tartandó(ak)!

- A fel nem használt fecskendőket tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- **Ne** hagyja a Dupixent-et szobahőmérsékleten (<25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.
- Soha **ne** rázza fel a fecskendőt!
- **Ne** melegítse a fecskendőt!
- **Ne** fagyassza meg a fecskendőt!
- **Ne** tegye a fecskendőt közvetlen napfényre!

1. lépés: A csomagolásból való kivétel

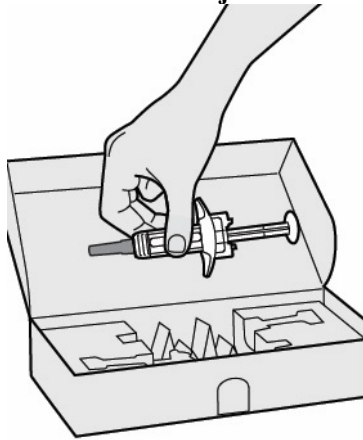
A fecskendőtestet a közepénél megfogva vegye ki a fecskendőt a dobozból.



Ne vegye le a tűvédő kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!



Ne használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett, vagy ha megsérült!



2. lépés: Előkészítés

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött fecskendő
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a 12. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

Vizsgálja meg a címkét:

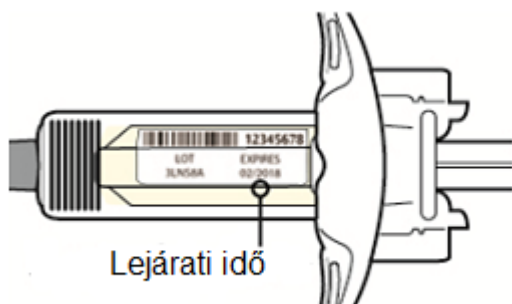
- Ellenőrizze a lejáratí idít.
- Ellenőrizze, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.



A lejáratí idít nít ne használja fel a fecskendít!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



3. lépés: Ellenőrzés

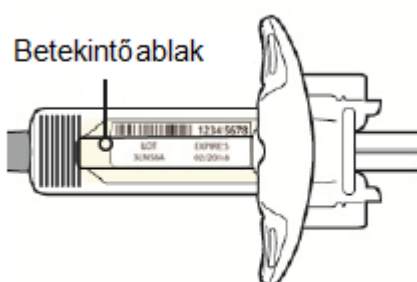
Vizsgálja meg a gyógyszert a fecskendő betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.



Ne használja a fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.



4. lépés: Várjon 45 percet

Tegye a fecskendőt egy lapos felületre, és hagyja legalább 45 percig, hogy magától szobahőmérsékletre felmelegedjen.



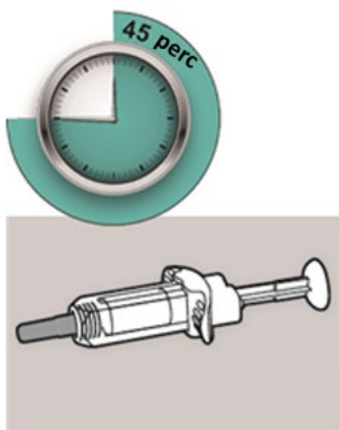
Ne melegítse a fecskendőt mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!



Ne tegye a fecskendőt közvetlen napfényre!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



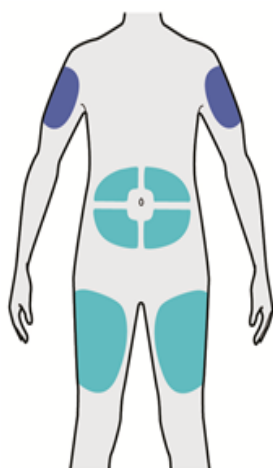
5. lépés: A beadási hely kiválasztása

Válassza ki az injekció beadás helyét.

- Az injekciót a combba vagy a hasba adhatja be, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.
- Ha valaki más adja be önnek az injekciót, akkor a felkart is használhatja.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.



Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrbe adni.



- ide adhatja be önmaga vagy gondozója
- ide kizárólag gondozója adhatja be

6. lépés: Tisztítás

Mosson kezet.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.

Hagyja, hogy a bőre az injekció beadás előtt megszáradjon.



Az injekció beadásáig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez és ne fújjon rá!



7. lépés: A tűvédő kupak eltávolítása

Fogja meg a fecskendőtest közepénél úgy, hogy a tű a testétől elfelé mutasson, majd húzza le a tűvédő kupakot.

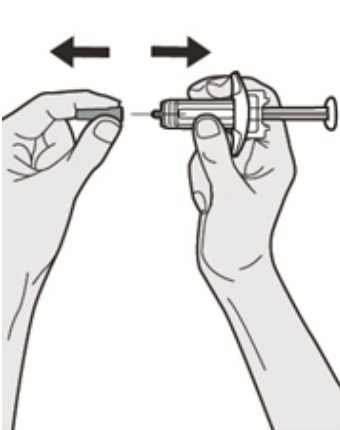


Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!



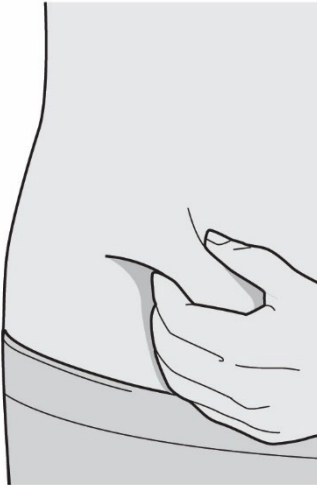
Ne érintse meg a tűt!

A tűvédő kupak eltávolítása után azonnal adja be a gyógyszert.



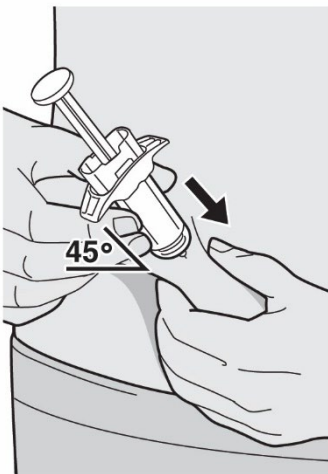
8. lépés: A bőr összecsaplása

Az injekció beadási helyén csipentse össze a bőrt a képen látható módon.



9. lépés: A tű beszúrása

Szúrja a tűt teljesen az összecsapított bőrbe, körülbelül 45°-os szögben.



10. lépés: A dugattyú lenyomása

Engedje el az összecsapított bőrt.

Lassan és folyamatosan nyomja le a dugattyút addig, ameddig csak engedi, amíg ki nem ürül a fecskendő.

Megjegyzés: Némi ellenállást fog érezni. Ez normális jelenség.



11. lépés: A dugattyú felengedése és a tű kihúzása

Emelje fel a hüvelykujját és engedje fel a dugattyút addig, amíg a tű vissza nem húzódik a tűvédő mögé, majd vegye el a fecskendőt a beadás helyétől.

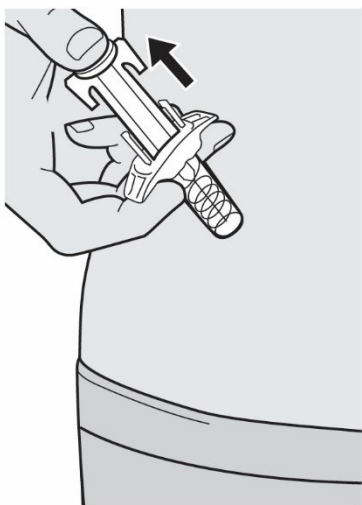
Ha vért lát, finoman nyomjon a beadás helyére egy vattapamacsot vagy gézt.



Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!



Ne dörzsölje a bőrét az injekció beadása után!



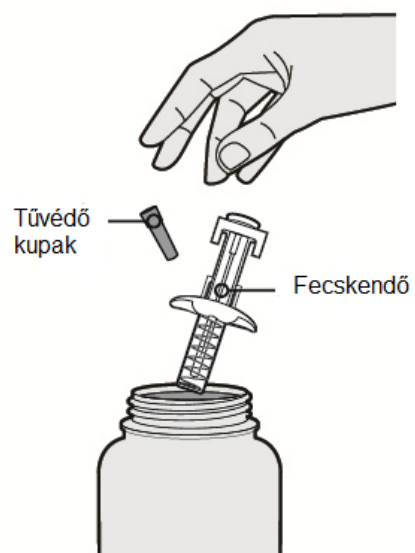
12. lépés: Hulladékba helyezés

Tegye a fecskendőt és a tűvédő kupakot szűrásbiztos tartályba.



Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!

Mindig tartsa a tartályt gyermekektől elzárva.



Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

dupilumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (a továbbiakban Dupixent) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Dupixent?

A Dupixent hatóanyaga a dupilumab.

A dupilumab egy monoklonális ellenanyag (egyfajta különleges fehérje), amely az interleukin (IL-4 és IL-13) nevű fehérjék hatását gátolja. Mindkét fehérjének fontos szerepe van az atopiás dermatitisz, az asztma, az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás, a prurigo nodulárisz (PN), az eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás, a tüdőben lévő légutak tartós beszűkülése (krónikus obstruktív tüdőbetegség, COPD), és a tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (krónikus spontán urtikária) okozta jelek és tünetek kialakításában.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Dupixent?

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisz, más néven atopiás ekcéma kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A Dupixent-et 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél is alkalmazzák súlyos atopiás dermatitisz kezelésére (lásd „Gyermekek és serdülők” pont). A Dupixent együtt adható azokkal az ekcémagyógyszerekkel, amit Ön a bőrére használ, vagy önmagában is adható.

A Dupixent egyéb, az asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható a súlyos asztma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az asztma tünetei a jelenleg alkalmazott asztmaellenes gyógyszerekkel (pl. kortikoszteroidok) nem szüntethetők meg.

A Dupixent egyéb, az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható olyan felnőtteknél, akiknél a betegség tünetei az orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladás kezelésére jelenleg alkalmazott gyógyszerekkel nem szüntethetők meg. A Dupixent csökkentheti a műtét vagy a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának szükségességét.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos prurigo nodulárisz (PN), más néven idült prurigo nodulárisz (angol rövidítése: CNPG) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A Dupixent a prurigo nodulárisz kezelésére való egyéb, a bőrön alkalmazott gyógyszerekkel együtt vagy önmagában is alkalmazható.

A Dupixent-et eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Dupixent egyéb gyógyszerekkel együtt a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) fenntartó kezelésére is alkalmazható olyan felnőtteknél, akiknél a betegség tünetei a COPD kezelésére jelenleg alkalmazott gyógyszerekkel nem szüntethetők meg.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos krónikus spontán urtikária, más néven tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (angol rövidítése: CSU) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a betegség tünetei antihisztaminokkal nem szüntethetők meg, és akiknél nem alkalmaztak még immunglobulin E (IgE) elleni kezelést CSU-ra.

Hogyan hat a Dupixent?

Az atopiás dermatitisz (atopiás ekcéma) kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést. A Dupixent az atopiás dermatisszel összefüggő fájdalom, szorongás és depresszió tüneteit is enyhítette. Ezenkívül a Dupixent csökkenti az alvászavarát és javítja az Ön életminőségét.

A Dupixent segít megelőzni a súlyos asztmás rohamokat (exacerbációkat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a súlyos asztmás rohamok megelőzése és az Ön légzésének javítása mellett segíthet csökkenteni egy másik, az asztma kezelésére használt gyógyszer csoport, az úgynevezett szájon át alkalmazott kortikoszteroidok adagját is.

A Dupixent segít megelőzni a közepesen súlyos és súlyos COPD-s rohamokat (fellángolásokat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a COPD általános tüneteinek enyhítésében is segíthet.

A CSU kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést és a kiütéseket.

2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dupixent-et:

- ha allergiás a dupilumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, vagy ha bizonytalan ebben, a Dupixent alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dupixent alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Dupixent **nem sürgősségi gyógyszer**, és nem alkalmazható hirtelen fellépő asztmás vagy COPD-s roham kezelésére.

Minden alkalommal, amikor kivált egy új doboz Dupixent-et, fontos, hogy feljegyezze és biztonságos helyen megőrizze a gyógyszer nevét, az alkalmazás dátumát és a gyógyszer gyártási tételének (a dobozon „Lot”-tal jelzett) számát.

Allergiás reakciók

- A Dupixent ritkán súlyos mellékhatásokat, köztük allergiás (túlérzékenységi) reakciókat, anafilaxiás reakciókat és bőr alatti duzzanatot (angioödémát) okozhat. Ezek a reakciók már percekkel a Dupixent alkalmazása után is jelentkezhetnek, de eltelhet akár 7 nap is a kialakulásukig. A Dupixent alkalmazása során figyeljen oda az ilyen állapotok jeleire (azaz a légzési panaszokra, az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadására, az ájulásra, a szédülésre, a bizonytalanság-érzésre (alacsony vérnyomás), a lázra, általános rossz közérzetre, a nyirokcsomók duzzanatára, csalánkiütésre, viszketésre, ízületi fájdalomra, bőrkiütésre). Ezek a jelek a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” részben kerültek felsorolásra.
- Allergiás reakció bármilyen jelének észlelése esetén hagyja abba a Dupixent alkalmazását, és szóljon kezelőorvosának, vagy haladéktalanul kérjen orvosi segítséget!

Eozinofiliával járó állapotok

- Ritkán az asztmaellenes gyógyszereket szedő betegeknél bizonyos fehérvérsejtek (az eozinofil sejtek) számának emelkedése miatt a vérerek és a tüdő gyulladása jelentkezhet.
- Nem ismert, hogy ezt a Dupixent okozza-e. Ez általában, de nem mindig olyan, szteroid gyógyszert szedő betegeknél jelentkezik, akiknél a szteroid szedését leállították vagy az adagot csökkentették.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát olyan tünetegyüttes jelentkezésekor, mint például az influenzaszerű megbetegedés, bizsergés és tüszúrasszerű érzés vagy zsibbadás a karokban és a lábakban, tüdőt érintő tünetek rosszabbodása és/vagy bőrkiütés.

Élősködők (bélparaziták) általi fertőzés

- A Dupixent gyengítheti az Ön élősködők okozta fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét. Ha már fennálló parazitafertőzése van, azt kezelni kell a Dupixent-kezelés megkezdése előtt.
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha hasmenése van, gázosak a belei, gyomorpanaszai vannak, kenőcsös a széklete, és ha kiszáradt (folyadékot vesztett), ezek ugyanis a parazitafertőzés jelei lehetnek.
- Ha olyan területen él, ahol gyakoriak az ilyen fertőzések, vagy ha ilyen helyre utazik, beszéljen kezelőorvosával.

Asztma

Ha Ön asztmás, és asztma elleni gyógyszereket szed, ne változtassa meg, illetve ne hagyja abba az asztmagyógyszere alkalmazását anélkül, hogy megbeszelné kezelőorvosával. A Dupixent alkalmazásának abbahagyása előtt, vagy ha a kezelés alatt asztmája továbbra is nem megfelelően kezelt vagy rosszabbodik, beszéljen kezelőorvosával.

Szempanaszok

Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy rosszabbodó szempanasza jelentkezik, beleértve a szemfájdalmat vagy a látás megváltozását is.

Gyermekek és serdülők

- A Dupixent előretöltött injekciós toll nem **2 évesnél fiatalabb gyermekeknél** történő alkalmazásra szolgál.
- 6 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében beszéljen gyermeke kezelőorvosával, aki fel fogja írni a megfelelő, Dupixent előretöltött fecskendőt.
- 6 hónaposnál idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a dupilumabot a gondozó kell, hogy beadja.
- 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a dupilumabot vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 évesnél fiatalabb, asztmában szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.

- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, prurigo nodulárisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 1 évesnél fiatalabb vagy 15 kg alatti testtömegű, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 18 évesnél fiatalabb, COPD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 2 évesnél fiatalabb, CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Dupixent

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy esedékes, hogy kapjon.

Egyéb gyógyszerek asztma kezelésére

Ne hagyja abba az asztma kezelésére használt gyógyszerek szedését, illetve ne csökkentse adagjukat, hacsak kezelőorvosa erre nem utasította.

- Ezeknek a gyógyszereknek az adagolását (különösen a kortikoszteroidoknak nevezettét) fokozatosan kell abbahagyni.
- Ezt közvetlen orvosi felügyelet mellett, az Ön Dupixent-re adott válaszáától függően kell végrehajtani.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. E gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, ezért kerülendő a Dupixent alkalmazása terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazását tanácsolja.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosával együtt kell dönteniük arról, hogy Ön szoptasson vagy inkább a Dupixent-et alkalmazza. Ne tegye a kettőt egyszerre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Dupixent befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Dupixent nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 300 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dupixent poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 300 mg-os adagonként (2 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Dupixent-et kell beadni?

Kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő felnőtteknél

Atopiás dermatitiszben szenvedő betegeknél a javasolt Dupixent adag:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet kéthetenként 300 mg szubkután injekcióban adott adag követ.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg minden negyedik héten* , 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

* A kezelőorvos véleménye alapján az adag kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg minden negyedik héten
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg minden negyedik héten

Javasolt adag asztmában szenvedő felnőtteknél és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

Súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik szájon át kortikoszteroidot alkalmaznak, vagy súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik társbetegséggént közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitiszben szenvednek vagy társbetegséggént súlyos, orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknek, a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Minden egyéb, súlyos asztmában szenvedő betegnek a Dupixent ajánlott adagja:

- kezdő adagként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 200 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag asztmában szenvedő gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja asztmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg minden negyedik héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg minden második héten vagy 300 mg minden negyedik héten
60 kg vagy több	200 mg minden második héten

Asztmában és egyidejűleg súlyos atopiás dermatitisben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti betegeknél, kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknél

Orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban a javasolt kezdő adag 300 mg, amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag prurigo nodulárisban (PN) szenvedő felnőtteknél

Prurigo nodulárisban szenvedő betegeknél a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő felnőtteknél és (1 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg minden második héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg minden második héten
40 kg vagy több	300 mg minden héten

Javasolt adag krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtteknél

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél a javasolt adag 300 mg minden második héten, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél a Dupixent ajánlott adja egyszeri kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (6 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:*

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg minden második héten
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknél az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (2 és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A Dupixent beadása

A Dupixent-et a bőr alá adott (szubkután) injekcióban kell alkalmazni. Kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel együtt kell dönteniük arról, hogy beadhatja-e saját magának a Dupixent-et.

Mielőtt beadja magának a Dupixent-et, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell tanítania Önt erre. Ha egy orvos vagy ápoló megtanította, akkor megfelelő képzés után egy gondozója is beadhatja Önnek a Dupixent injekciót.

Mindegyik előretöltött injekciós toll egy adag (300 mg) Dupixent-et tartalmaz. Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

A Dupixent alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el a betegtájékoztató végén található Használati útmutatót.

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott, illetve ha az adagot túl korán adták be, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette alkalmazni a Dupixent-et

Ha elfelejtette beadni a Dupixent egy adagját, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Emellett,

Ha Ön **hetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót a lehető leghamarabb, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő, új, hetente alkalmazott adagolási rend szerint.

Ha Ön **kéthetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor várjon a következő esedékes adagig és akkor adja be a Dupixent injekciót.

Ha Ön **négyhetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor adja be a Dupixent injekciót, amikor eszébe jut, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő új négyhetes adagolási rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Dupixent alkalmazását

Ne hagyja abba a Dupixent alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Dupixent súlyos mellékhatásokat, köztük ritka allergiás (túlérzékenységi) reakciókat – köztük anafilaxiás reakciót, szérumbetegséget és szérumbetegség-szerű reakciót – okozhat, melyek jelei közé a következők tartoznak:

- légzési panaszok
- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- ájulás, szédülés, bizonytalanság-érzés (alacsony vérnyomás)
- láz
- általános rossz közérzet
- nyirokcsomó-duzzanat
- csalánkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés

Amennyiben allergiás reakciója alakul ki, hagyja abba a Dupixent alkalmazását és haladéktalanul szóljon kezelőorvosának.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek) :

- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (például helyi bőrpír, duzzanat, viszketés, fájdalom, és véraláfutás)
- vörös szem és szemviszketés
- szemfertőzés
- herpesz (az ajkakon és a bőrön)
- egy bizonyos fehérvérsejttípus (eozinofil sejtek) számának emelkedése a vérben
- ízületi fájdalom (artralgia)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- szemhéjviszketés, szemhéj-bepirosodás és szemhéjduzzanat
- a szem felszínének gyulladása, esetenként homályos látással (szaruhártya-gyulladás)
- kiütések vagy bőrpír az arcon
- szemszárazság

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció
- fekélyek a szem külső, átlátszó rétegén (szaruhártyán), esetenként homályos látással (fekélyes szaruhártya-gyulladás)

További mellékhatások asztmában szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

Gyakori: végbélgiliszták (enterobiázis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó. Szükség esetén az előretöltött injekciós toll kivethető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejárati ideje elmúlt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha homályos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dupixent?

- A készítmény hatóanyaga a dupilumab.
- Előretöltött injekciós tollanként 300 mg dupilumabot tartalmaz 2 ml oldatos injekcióban (injekció).
- Egyéb összetevők: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégcet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Dupixent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Az előretöltött injekciós toll kerek kupakkal és ovális, nyíllal körülvelt betekintőablakkal ellátott, vagy négyzet alakú barázdált kupakkal és nyíllal nem körülvelt betekintőablakkal ellátott tollként érhető el. Bár vannak kisebb különbségek a két előretöltött injekciós toll megjelenésében, de mindkettő ugyanúgy működik.

A Dupixent 1, 2, vagy 6 db, 300 mg-ot tartalmazó előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagban vagy 6 db, 300 mg-ot tartalmazó előretöltött injekciós tollat (2, egyenként 3-3 előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomag) tartalmazó csomagban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIAORSZÁG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
NÉMETORSZÁG

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu>

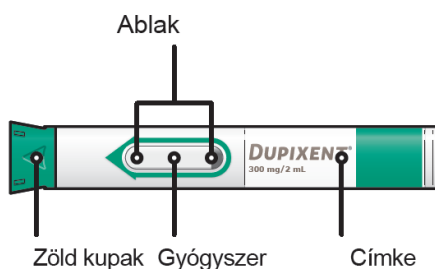
Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Dupilumab

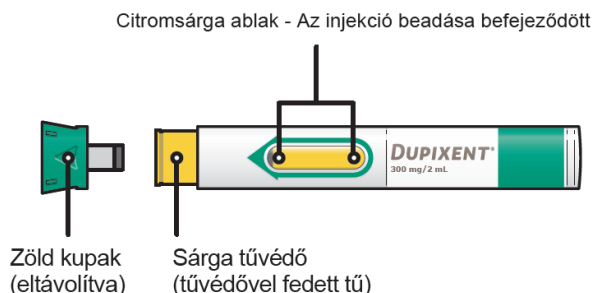
Használati útmutató

Az ábra a Dupixent előretöltött injekciós toll részeit mutatja be.

Használat előtt



Használat után



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött injekciós toll. 300 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja. A Dupixent előretöltött injekciós toll csak felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

- Az előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Kérdezze meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha megsérült!
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zöld kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Ne** nyomja meg vagy **ne** érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el a zöld kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt!
- **Ne** próbálja meg visszatenni a zöld kupakot az előretöltött injekciós tollra!
- **Ne** használja fel újra az előretöltött injekciós tollat.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- Az előretöltött injekciós toll(ak) és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó(k)!
- A fel nem használt előretöltött injekciós tollakat tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak eredeti dobozukban tárolandók.
- **Ne** hagyja az előretöltött injekciós tollakat szobahőmérsékleten (< 25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.
- Soha **ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat!
- Ne fagyassza az előretöltött injekciós tollat!
- Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

A: Előkészítés

A1. Gyűjtse össze a szükséges eszközöket

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött injekciós toll
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a D. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

A2. Vizsgálja meg a címkét

- Győződjön meg róla, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.

Vizsgálja meg a címkét



A3. Ellenőrizze a lejárati időt

- Ellenőrizze a lejárati időt.



A lejárati időn túl ne használja fel az előretöltött injekciós tollat!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!

Lejárati idő



A4. Ellenőrizze a gyógyszert

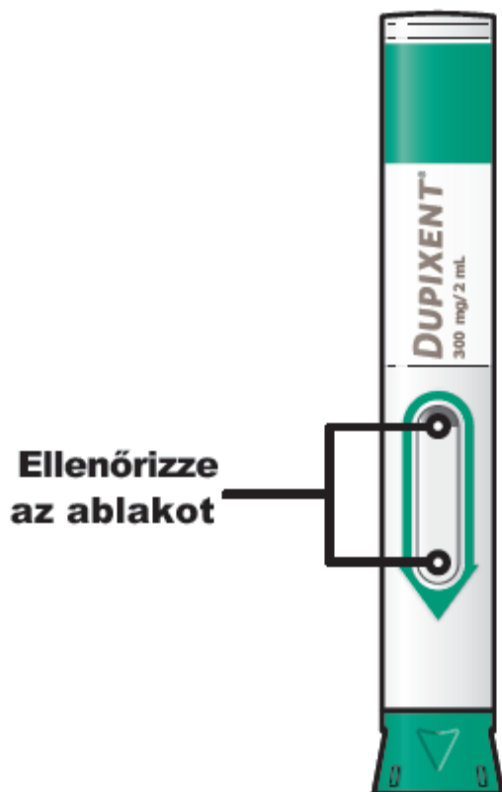
Vizsgálja meg a gyógyszert az előretöltött injekciós toll betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.

⚠ Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha látható szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.

⚠ Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a betekintőablak sárga!



A5: Várjon 45 percet

Tegye az előretöltött injekciós tollat egy lapos felületre, és hagyja legalább 45 percig, hogy magától szobahőmérsékletre (25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletre) melegedjen.

⚠ Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!

⚠ Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

⚠ Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



B. Válassza ki a beadás helyét

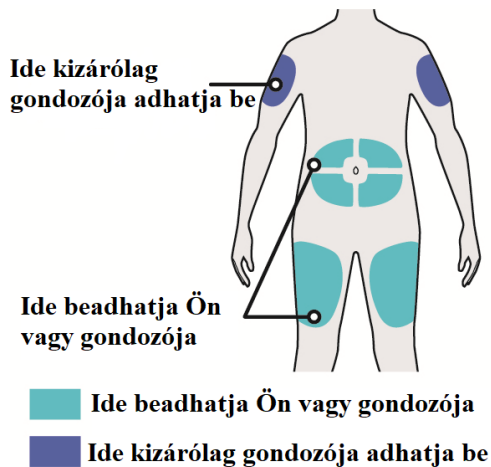
B1. Javasolt beadási helyek:

- **Comb**
- **Has**, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.
- **Felkar**, Ha egy gondozó adja be Önnek az adagot, a felkar külső része is használható.

Minden injekció beadásakor változtassa meg a Dupixent injekció beadási helyét.

⚠ **Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.**

⚠ **Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrbe adni.**



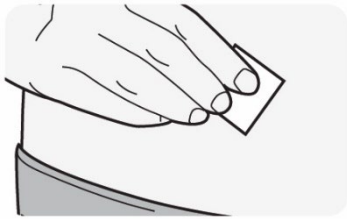
B2. Mosson kezet.



B3. Készítse elő az injekcióbeadás helyét.

- Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Hagyja, hogy a bőr az injekcióbeadás előtt megszáradjon.

⚠ Az injekció beadásáig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez, és ne fújjon rá!



C. Adja be az injekciót

C1. Távolítsa el a zöld kupakot

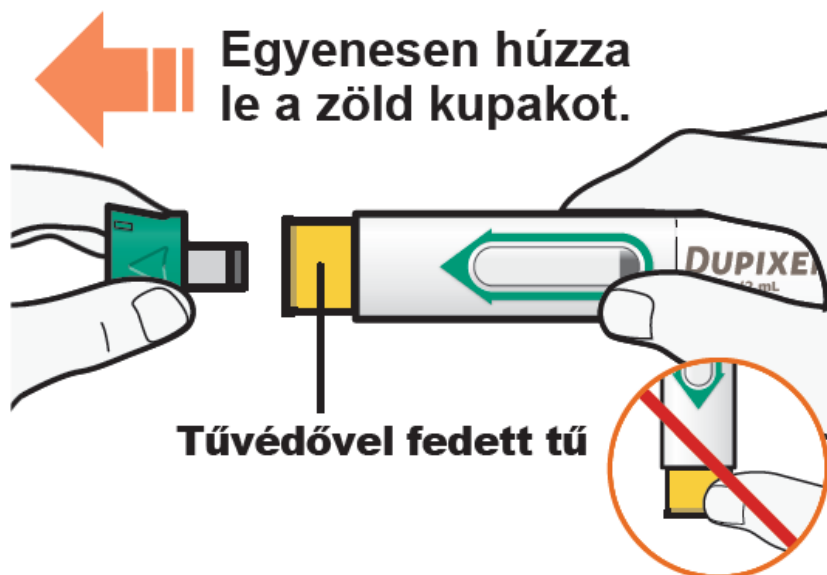
Egyenesen húzza le a zöld kupakot.

Ne csavarja le a zöld kupakot.

Ne vegye le a zöld kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!

Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz. Tűvédővel fedett tű.

⚠ Az eltávolítás után ne próbálja meg visszatenni a zöld kupakot az előretöltött injekciós tollra!

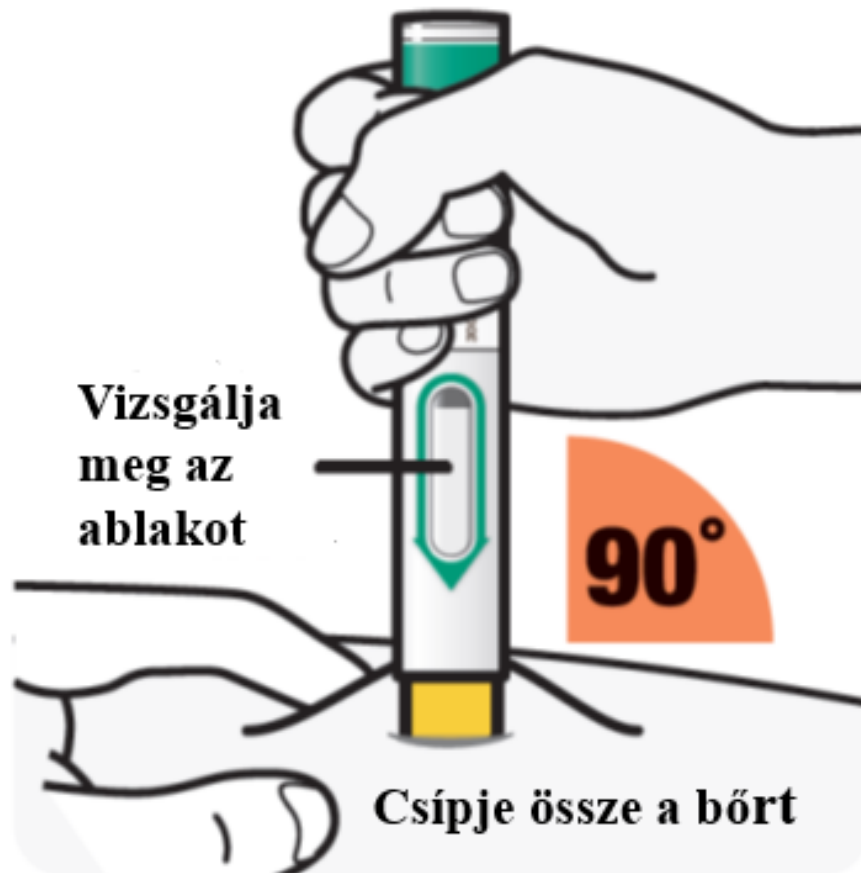


C2. A bőr redőbe történő összecsapása és az injekciós toll elhelyezése a bőrön

- Csípje össze a bőrt redőbe az injekció beadása előtt és közben.
- A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.
- Amikor a sárga tűvédőt a bőrre helyezi, úgy tartsa az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa a betekintőablakot.

- Helyezze a sárga tűvédőt a bőrére, körülbelül 90 fokos szögben.

 Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz. A tű a tűvédő mögött van.

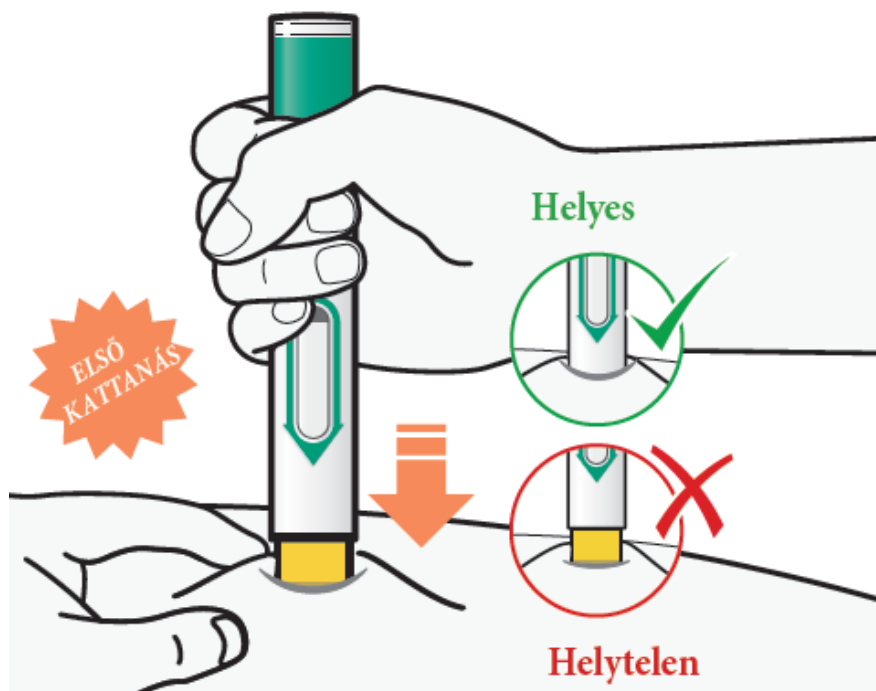


C3. Nyomja le

Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőréhez addig, amíg már nem látja a sárga tűvédőt, és tartsa úgy.

- Egy „kattanást” fog hallani, ha az injekció beadása elkezdődik.
- A betekintőablak sárga színűre változik.

Az injekció beadása legfeljebb 20 másodpercig tart.



A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

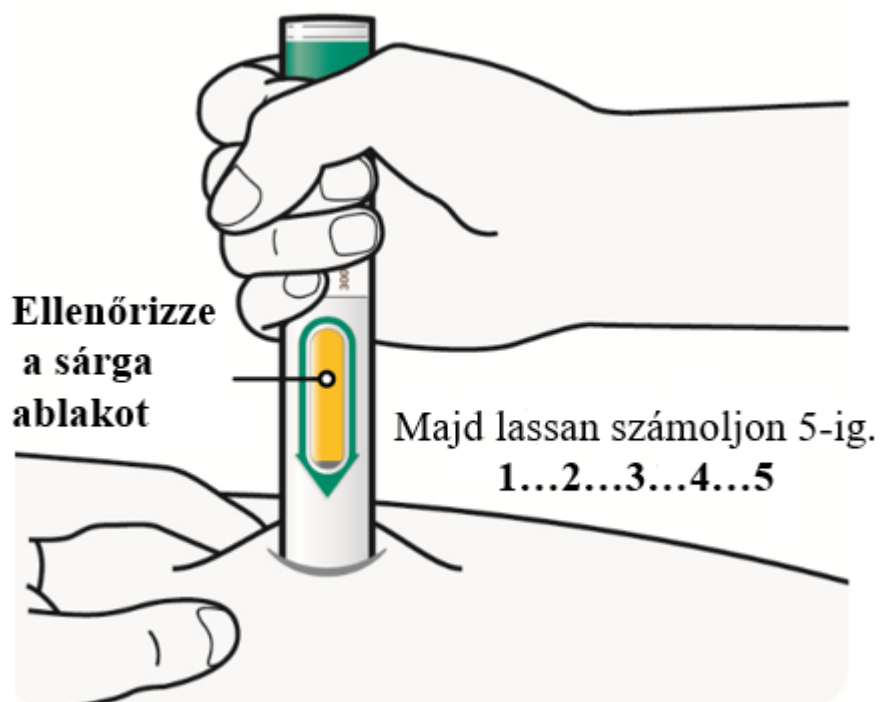
C4. Tartsa határozottan az injekciós tollat

Tartsa az előretöltött injekciós tollat határozottan, a bőrnek nyomva.

- Egy második kattánást is hallhat.
- Ellenőrizze, hogy a betekintőablak színe teljesen sárgára változott.
- Majd lassan számoljon 5-ig.
- Ezután lassan emelje el a bőrtől az injekciós tollat. Az injekció beadása befejeződött.

Ha a betekintőablak színe nem változott teljesen citromsárgára, vegye el a bőrtől az injekciós tollat, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

⚠ Ne adjon be egy második adagot anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

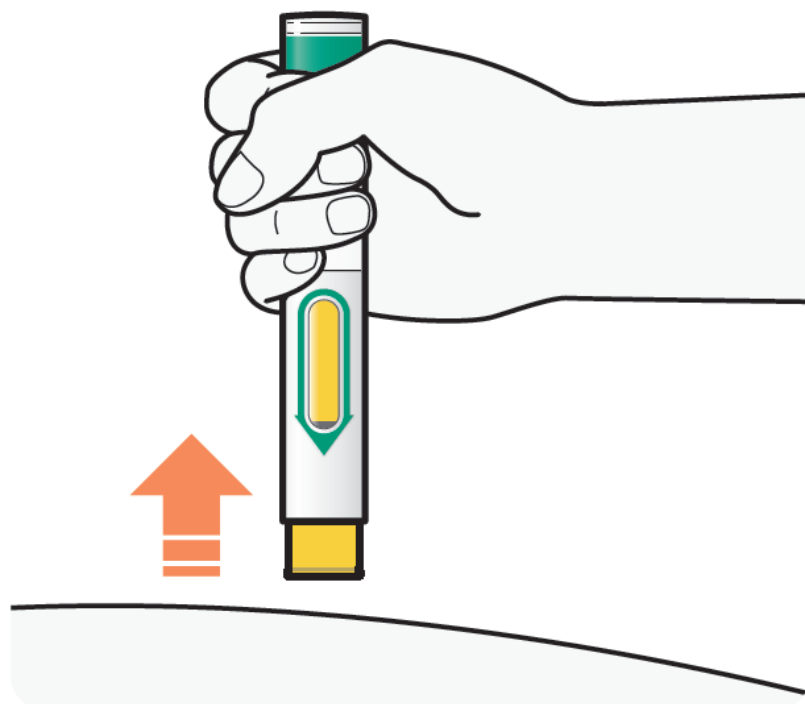


A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C5. Vegye el az injekciós tollat a bőréről

- Ha befejezte az injekció beadását, egyenesen húzza ki, és vegye el az injekciós tollat a bőréről és azonnal helyezze a hulladékba a D pontban leírtak szerint.
- Ha vért lát a beadás helyén, finoman nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézt.

⚠ Ne dörzsölje a bőrét az injekció beadása után!



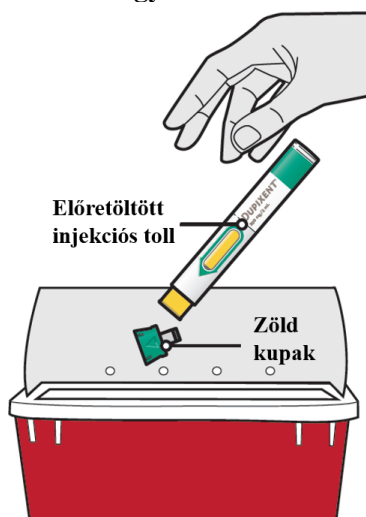
D. Hulladékba helyezés

- Beadás után azonnal tegye az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt), és a zöld kupakokat egy szűrőbiztos tartályba.

Ne tegye (dobja ki) az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt) és a zöld kupakokat a háztartási hulladékba.



Ne tegye vissza a zöld tűvédő kupakot!

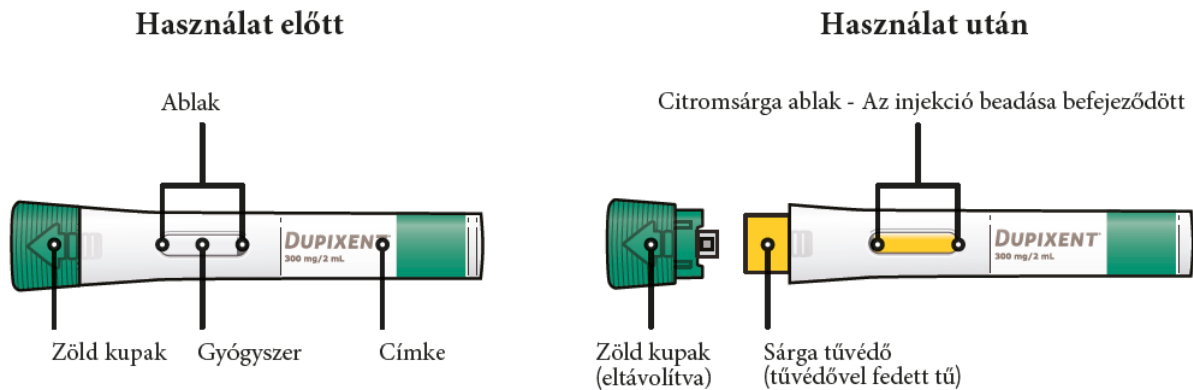


Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Dupilumab

Használati útmutató

Az ábra a Dupixent előretöltött injekciós toll részeit mutatja be.



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött injekciós toll. 300 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja. A Dupixent előretöltött injekciós toll csak felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

- Az előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Kérdezze meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha megsérült!
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zöld kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Ne** nyomja meg vagy **ne** érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el a zöld kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt!
- **Ne** próbálja meg visszatenni a zöld kupakot az előretöltött injekciós tollra!
- **Ne** használja fel újra az előretöltött injekciós tollat.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- Az előretöltött injekciós toll(ak) és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó(k)!
- A fel nem használt előretöltött injekciós tollakat tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak eredeti dobozukban tárolandók.
- **Ne** hagyja az előretöltött injekciós tollakat szobahőmérsékleten (< 25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.
- Soha **ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat!
- Ne fagyassza az előretöltött injekciós tollat!
- Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

A: Előkészítés

A1. Gyűjtse össze a szükséges eszközöket

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött injekciós toll
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a D. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

A2. Vizsgálja meg a címkét

- Győződjön meg róla, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.

Vizsgálja meg a címkét



A3. Ellenőrizze a lejárati időt

- Ellenőrizze a lejárati időt.



A lejárati időn túl ne használja fel az előretöltött injekciós tollat!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!

Lejárati idő



A4. Ellenőrizze a gyógyszert

Vizsgálja meg a gyógyszert az előretöltött injekciós toll betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.

⚠ Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha látható szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.

⚠ Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a betekintőablak sárga!



A5: Várjon 45 percet

Tegye az előretöltött injekciós tollat egy lapos felületre, és hagyja legalább 45 percig, hogy magától szobahőmérsékletre (25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletre) melegedjen.

⚠ Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!

⚠ Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

⚠ Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



B. Válassza ki a beadás helyét

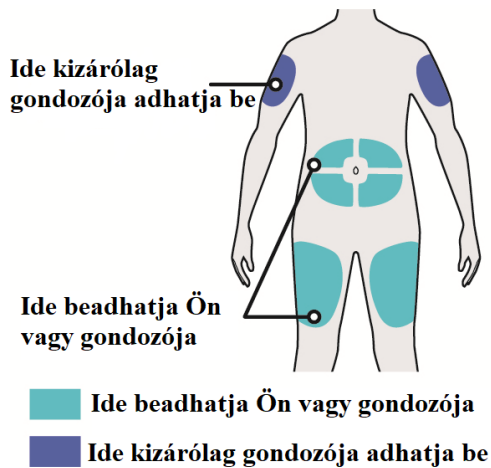
B1. Javasolt beadási helyek:

- **Comb**
- **Has**, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.
- **Felkar**, Ha egy gondozó adja be Önnek az adagot, a felkar külső része is használható.

Minden injekció beadásakor változtassa meg a Dupixent injekció beadási helyét.

 **Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.**

 **Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véralfutásos vagy heges bőrbe adni.**



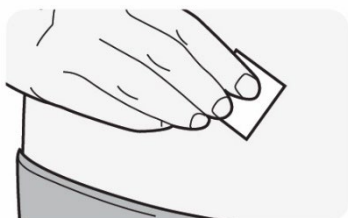
B2. Mosson kezet.



B3. Készítse elő az injekcióbeadás helyét.

- Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Hagyja, hogy a bőr az injekcióbeadás előtt megszáradjon.

 **Az injekció beadásáig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez, és ne fújjon rá!**



C. Adja be az injekciót

C1. Távolítsa el a zöld kupakot

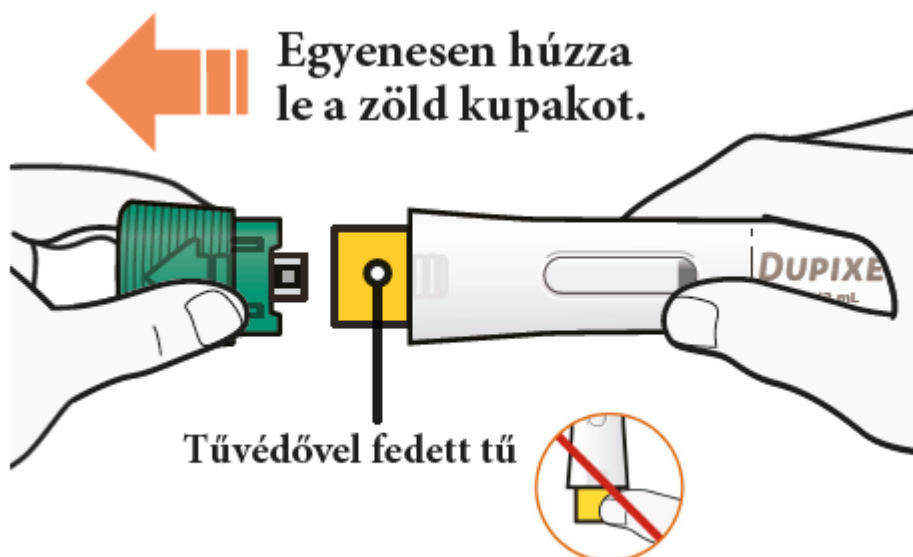
Egyenesen húzza le a zöld kupakot.

Ne csavarja le a zöld kupakot.

Ne vegye le a zöld kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!

Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz. Tűvédővel fedett tű.

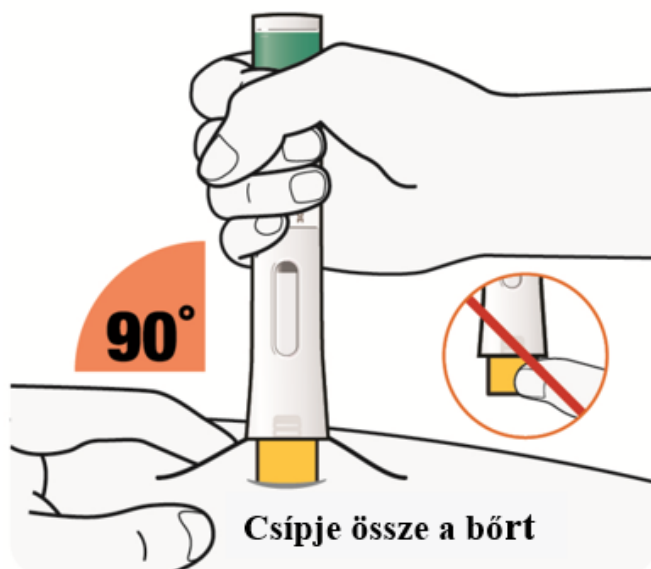
⚠ Az eltávolítás után ne próbálja meg visszatenni a zöld kupakot az előretöltött injekciós tollra!



C2. A bőr redőbe történő összecsispése és az injekciós toll elhelyezése a bőrön

- Csípje össze a bőrt redőbe az injekció beadása előtt és közben.
- A bőr redőbe történő összecsispése felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.
- Amikor a sárga tűvédőt a bőrre helyezi, úgy tartsa az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa a betekintőablakot.
- Helyezze a sárga tűvédőt a bőrre, körülbelül 90 fokos szögben.

⚠ Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a sárga tűvédőhöz. A tű a tűvédő mögött van.

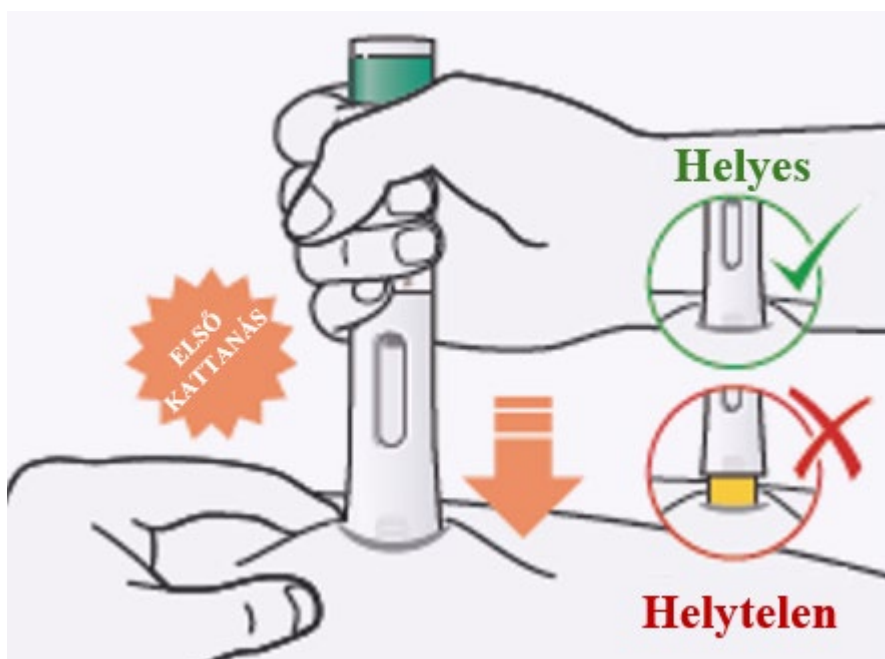


C3. Nyomja le

Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőréhez addig, amíg már nem látja a sárga tűvédőt, és tartsa úgy.

- Egy „kattanást” fog hallani, ha az injekció beadása elkezdődik.
- A betekintőablak sárga színűre változik.

Az injekció beadása legfeljebb 15 másodpercig tart.



A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

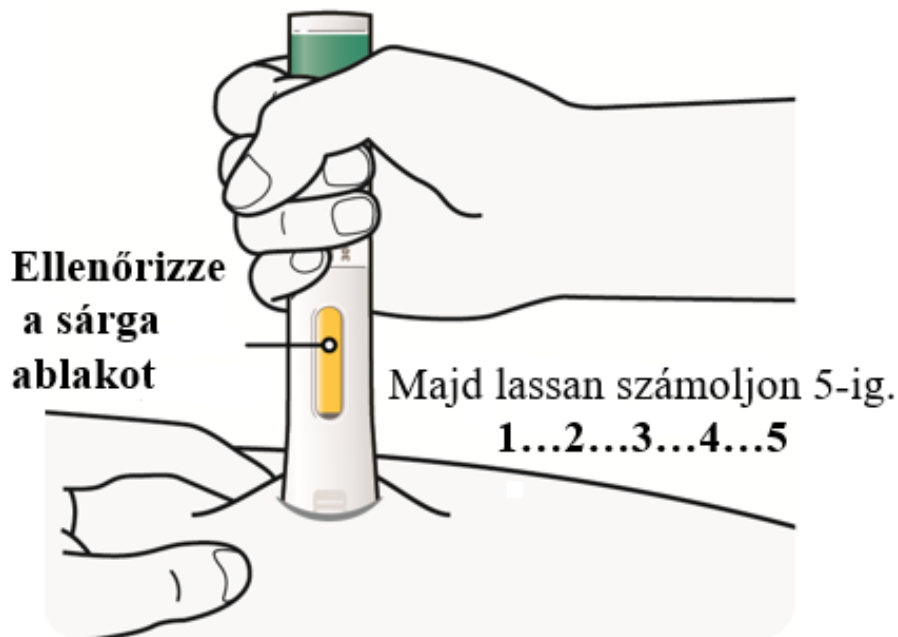
C4. Tartsa határozottan az injekciós tollat

Tartsa az előretöltött injekciós tollat határozottan, a bőrének nyomva.

- Egy második kattantást is hallhat.
- Ellenőrizze, hogy a betekintőablak színe teljesen sárgára változott.
- Majd lassan számoljon 5-ig.
- Ezután lassan emelje el a bőrétől az injekciós tollat. Az injekció beadása befejeződött.

Ha a betekintőablak színe nem változott teljesen citromsárgára, vegye el a bőrétől az injekciós tollat, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

⚠ Ne adjon be egy második adagot anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

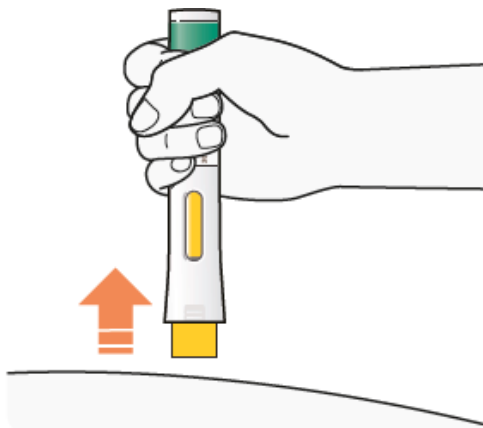


A bőr redőbe történő összecsisípése felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C5. Vegye el az injekciós tollat a bőréről

- Ha befejezte az injekció beadását, egyenesen húzza ki, és vegye el az injekciós tollat a bőréről és azonnal helyezze a hulladékba a D pontban leírtak szerint.
- Ha vért lát a beadás helyén, finoman nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézt.

⚠ Ne dörzsölje a bőrt az injekció beadása után!



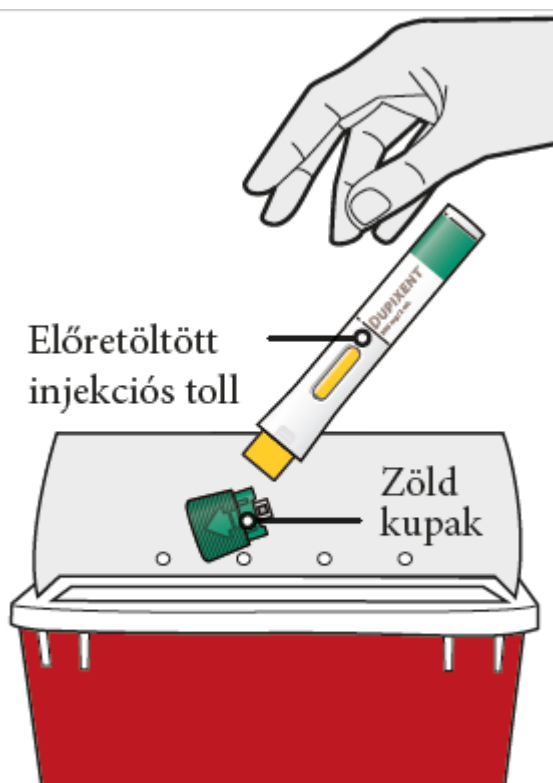
D. Hulladékba helyezés

- Beadás után azonnal tegye az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt), és a zöld kupakokat egy szűrőbiztos tartályba.

Ne tegye (dobja ki) az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt) és a zöld kupakokat a háztartási hulladékba.



Ne tegye vissza a zöld tűvédő kupakot!



Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

dupilumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (a továbbiakban Dupixent) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Dupixent?

A Dupixent hatóanyaga a dupilumab.

A dupilumab egy monoklonális ellenanyag (egyfajta különleges fehérje), amely az interleukin (IL-4 és IL-13) nevű fehérjék hatását gátolja. Mindkét fehérjének fontos szerepe van az atopiás dermatitisz, az asztma, az eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás, és a tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (krónikus spontán urtikária) okozta jelek és tünetek kialakításában.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Dupixent?

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisz, más néven atopiás ekcéma kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A Dupixent-et 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél is alkalmazzák súlyos atopiás dermatitisz kezelésére. A Dupixent együtt adható azokkal az ekémagyógyszerekkel, amit Ön a bőrére használ, vagy önmagában is adható.

A Dupixent egyéb, az asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható a súlyos asztma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az asztma tünetei a jelenleg alkalmazott asztmaellenes gyógyszerekkel (pl. kortikoszteroidok) nem szüntethetők meg.

A Dupixent-et eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos krónikus spontán urtikária, más néven tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (angol rövidítése: CSU) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél és 2 éves vagy

idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a betegség tünetei antihisztaminokkal nem szüntethetők meg, és akiknél nem alkalmaztak még immunglobulin E (IgE) elleni kezelést CSU-ra.

Hogyan hat a Dupixent?

Az atopiás dermatitisz (atopiás ekcéma) kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést. A Dupixent az atopiás dermatisszel összefüggő fájdalom, szorongás és depresszió tüneteit is enyhítette. Ezenkívül a Dupixent csökkenti az alvászavarát és javítja az Ön életminőségét.

A Dupixent segít megelőzni a súlyos asztmás rohamokat (exacerbációkat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a súlyos asztmás rohamok megelőzése és az Ön légzésének javítása mellett segíthet csökkenteni egy másik, az asztma kezelésére használt gyógyszercsoport, az úgynevezett szájon át alkalmazott kortikoszteroidok adagját is.

A CSU kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést és a kiütéseket.

2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dupixent-et:

- ha allergiás a dupilumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, vagy ha bizonytalan ebben, a Dupixent alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dupixent alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Dupixent **nem sürgősségi gyógyszer**, és nem alkalmazható hirtelen fellépő asztmás roham kezelésére.

Minden alkalommal, amikor kivált egy új doboz Dupixent-et, fontos, hogy feljegyezze és biztonságos helyen megőrizze a gyógyszer nevét, az alkalmazás dátumát és a gyógyszer gyártási tételének (a dobozon „Lot”-tal jelzett) számát.

Allergiás reakciók

- A Dupixent ritkán súlyos mellékhatásokat, köztük allergiás (túlérzékenységi) reakciókat, anafilaxiás reakciókat és bőr alatti duzzanatot (angioödémát) okozhat. Ezek a reakciók már percekkel a Dupixent alkalmazása után is jelentkezhetnek, de eltelhet akár 7 nap is a kialakulásukig. A Dupixent alkalmazása során figyeljen oda az ilyen állapotok jeleire (azaz a légzési panaszokra, az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadására, az ájulásra, a szédülésre, a bizonytalanság-érzésre (alacsony vérnyomás), a lázra, általános rossz közérzetre, a nyirokcsomók duzzanatára, csalánkiütésre, viszketésre, ízületi fájdalomra, bőrkiütésre). Ezek a jelek a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” részben kerültek felsorolásra.
- Allergiás reakció bármilyen jelének észlelése esetén hagyja abba a Dupixent alkalmazását, és szóljon kezelőorvosának, vagy haladéktalanul kérjen orvosi segítséget!

Eozinofiliával járó állapotok

- Ritkán az asztmaellenes gyógyszereket szedő betegeknél bizonyos fehérvérsejtek (az eozinofil sejtek) számának emelkedése miatt a vérerek és a tüdő gyulladása jelentkezhet.
- Nem ismert, hogy ezt a Dupixent okozza-e. Ez általában, de nem mindig olyan, szteroid gyógyszert szedő betegeknél jelentkezik, akiknél a szteroid szedését leállították vagy az adagot csökkentették.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát olyan tünetegyüttes jelentkezésekor, mint például az influenzaszerű megbetegedés, bizsergés és tüsszúrászerű érzés vagy zsibbadás a karokban és a lábakban, tüdőt érintő tünetek rosszabbodása és/vagy bőrkiütés.

Élősködők (bélparaziták) általi fertőzés

- A Dupixent gyengítheti az Ön élősködők okozta fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét. Ha már fennálló parazitafertőzése van, azt kezelni kell a Dupixent-kezelés megkezdése előtt.
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha hasmenése van, gázosak a belei, gyomorpanaszai vannak, kenőcsös a széklete, és ha kiszáradt (folyadékot vesztett), ezek ugyanis a parazitafertőzés jelei lehetnek.
- Ha olyan területen él, ahol gyakoriak az ilyen fertőzések, vagy ha ilyen helyre utazik, beszéljen kezelőorvosával.

Asztma

Ha Ön asztmás, és asztma elleni gyógyszereket szed, ne változtassa meg, illetve ne hagyja abba az asztmagyógyszere alkalmazását anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával. A Dupixent alkalmazásának abbahagyása előtt, vagy ha a kezelés alatt asztmája továbbra is nem megfelelően kezelt vagy rosszabbodik, beszéljen kezelőorvosával.

Szempanaszok

Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy rosszabbodó szempanasza jelentkezik, beleértve a szemfájdalmat vagy a látás megváltozását is.

Gyermekek és serdülők

- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 évesnél fiatalabb, asztmában szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 1 évesnél fiatalabb vagy 15 kg alatti testtömegű, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 2 évesnél fiatalabb, CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Dupixent

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy esedékes, hogy kapjon.

Egyéb gyógyszerek asztma kezelésére

Ne hagyja abba az asztma kezelésére használt gyógyszerek szedését, illetve ne csökkentse adagjukat, hacsak kezelőorvosa erre nem utasította.

- Ezeknek a gyógyszereknek az adagolását (különösen a kortikoszteroidoknak nevezettekét) fokozatosan kell abbahagyni.
- Ezt közvetlen orvosi felügyelet mellett, az Ön Dupixent-re adott válaszától függően kell végrehajtani.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. E gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, ezért kerülendő a Dupixent alkalmazása terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazását tanácsolja.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosával együtt kell dönteniük arról, hogy Ön szoptasson vagy inkább a Dupixent-et alkalmazza. Ne tegye a kettőt egyszerre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Dupixent befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Dupixent nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dupixent poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 2,28 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os adagonként (1,14 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Dupixent-et kell beadni?

Kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg minden negyedik héten* , 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

* A kezelőorvos véleménye alapján az adag kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg minden negyedik héten
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg minden negyedik héten

Javasolt adag asztmában szenvedő felnőtteknél és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A legtöbb, súlyos asztmában szenvedő betegnek a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 200 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik szájon át kortikoszteroidot alkalmaznak, vagy súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik társbetegséggént közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisben szenvednek vagy társbetegséggént súlyos, orrpolipokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknek a Dupixent ajánlott adagja:

- kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag asztmában szenvedő gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja asztmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg minden negyedik héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg minden második héten vagy 300 mg minden negyedik héten
60 kg vagy több	200 mg minden második héten

Asztmában és egyidejűleg súlyos atopiás dermatitisben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti betegeknél, kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő felnőtteknél és (1 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg minden második héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg minden második héten
40 kg vagy több	300 mg minden héten

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél a Dupixent ajánlott adja egyszeri kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (6 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:*

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg minden második héten
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknél az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (2 és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A Dupixent beadása

A Dupixent-et a bőr alá adott (szubkután) injekcióban kell alkalmazni. Kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel együtt kell dönteniük arról, hogy beadhatja-e saját magának a Dupixent-et.

Mielőtt beadja magának a Dupixent-et, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell tanítania Önt erre. Ha egy orvos vagy ápoló megtanította, akkor megfelelő képzés után egy gondozója is beadhatja Önnek a Dupixent injekciót.

Mindegyik előretöltött fecskendő egy adag (200 mg) Dupixent-et tartalmaz. Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt!

A Dupixent alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el a betegtájékoztató végén található Használati útmutatót.

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott, illetve ha az adagot túl korán adták be, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette alkalmazni a Dupixent-et

Ha elfelejtette beadni a Dupixent egy adagját, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Emellett,

Ha Ön **hetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót a lehető leghamarabb, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő, új, hetente alkalmazott adagolási rend szerint.

Ha Ön **kéthetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor várjon a következő esedékes adagig és akkor adja be a Dupixent injekciót.

Ha Ön **négyhetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor adja be a Dupixent injekciót, amikor eszébe jut, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő új négyhetes adagolási rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Dupixent alkalmazását

Ne hagyja abba a Dupixent alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Dupixent súlyos mellékhatásokat, köztük ritka allergiás (túlérzékenységi) reakciókat – köztük anafilaxiás reakciót, szérumbetegséget és szérumbetegség-szerű reakciót – okozhat, melyek jelei közé a következők tartoznak:

- légzési panaszok
- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- ájulás, szédülés, bizonytalanság-érzés (alacsony vérnyomás)
- láz
- általános rossz közérzet
- nyirokcsomó-duzzanat
- csalánkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés

Amennyiben allergiás reakciója alakul ki, hagyja abba a Dupixent alkalmazását és haladéktalanul szójon kezelőorvosának.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (például helyi bőrpír, duzzanat, viszketés, fájdalom, és véraláfutás)
- vörös szem és szemviszketés
- szemfertőzés
- herpesz (az ajkakon és a bőrön)
- egy bizonyos fehérvérsejttípus (eozinofil sejtek) számának emelkedése a vérben
- ízületi fájdalom (artralgia)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- szemhéjviszketés, szemhéj-bepirosodás és szemhéjduzzanat
- a szem felszínének gyulladása, esetenként homályos látással (szaruhártya-gyulladás)
- kiütések vagy bőrpír az arcon
- szemszárazság

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció
- fekélyek a szem külső, átlátszó rétegén (szaruhártyán), esetenként homályos látással (fekélyes szaruhártya-gyulladás)

További mellékhatások asztmában szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

Gyakori: végbélgiliszták (enterobiázis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó. Szükség esetén az előretöltött fecskendő kivethető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejárati ideje elmúlt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha homályos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dupixent?

- A készítmény hatóanyaga a dupilumab.
- Előretöltött fecskendőnként 200 mg dupilumabot tartalmaz 1,14 ml oldatos injekcióban (injekció).
- Egyéb összetevők: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégcet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Dupixent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely tűvédővel ellátott, előretöltött üveg fecskendőben kerül forgalomba.

A Dupixent 1 vagy 2 db, 200 mg-ot tartalmazó előretöltött fecskendőt, vagy 6 db, 200 mg-ot tartalmazó előretöltött fecskendőt (3, egyenként 2-2 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomag) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIAORSZÁG

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

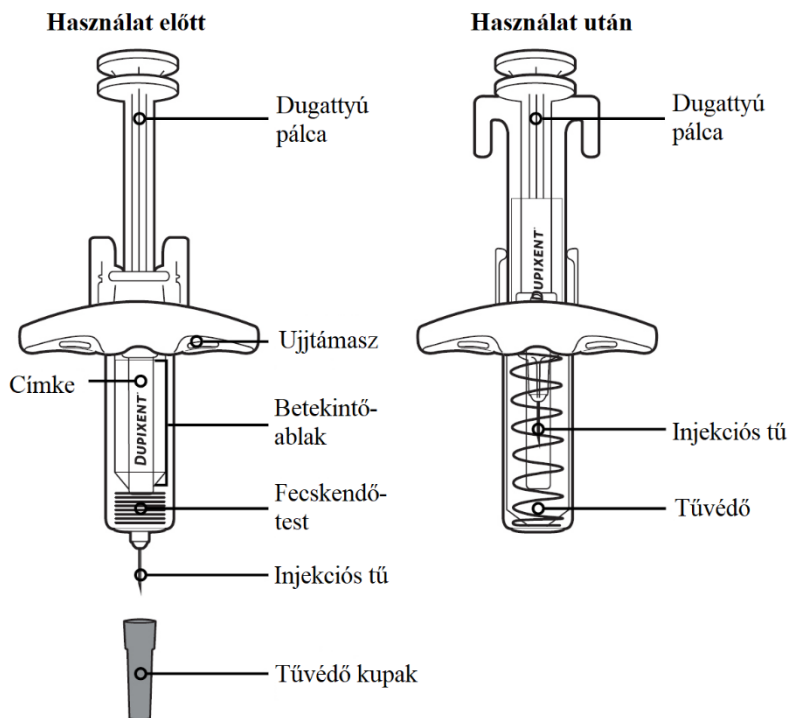
Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel dupilumab

Használati útmutató

Az ábra a tűvédővel felszerelt Dupixent előretöltött fecskendő részeit mutatja be.



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött fecskendő. 200 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. A 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja.

- A fecskendő alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Beszélje meg az Önt kezelő egészségügyi szakemberrel, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Az első injekció beadása előtt kérje meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, hogy mutassa meg, hogyan kell helyesen használni a fecskendőt.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett, vagy ha megsérült.
- **Ne** használja a fecskendőt, ha a tűvédő kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Csak akkor** érintse meg a dugattyút, amikor már készen áll az injekció beadására.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el az esetleges levegőbuborékokat a fecskendőből.
- A tűszúrásból eredő véletlen sérülések megelőzése érdekében mindegyik előretöltött fecskendő rendelkezik egy tűvédővel, amely az injekció beadása után automatikusan aktiválódik, és befedi a tűt.
- **Soha ne** húzza vissza a dugattyút.
- **Ne** használja fel újra a fecskendőt.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- A fecskendő(k) gyermekektől elzárva tartandó(ak)!
- A fel nem használt fecskendőket tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- **Ne** hagyja a Dupixent-et szobahőmérsékleten (<25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.
- Soha **ne** rázza fel a fecskendőt!
- **Ne** melegítse a fecskendőt!
- **Ne** fagyassza meg a fecskendőt!
- **Ne** tegye a fecskendőt közvetlen napfényre!

1. lépés: A csomagolásból való kivétel

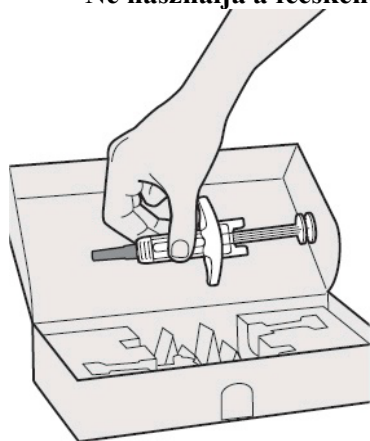
A fecskendőttestet a közepénél megfogva vegye ki a fecskendőt a dobozból.



Ne vegye le a tűvédő kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!



Ne használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett, vagy ha megsérült.



2. lépés: Előkészítés

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött fecskendő
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a 12. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

Vizsgálja meg a címkét:

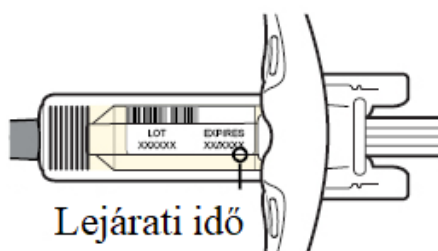
- Ellenőrizze a lejárat időt.
- Ellenőrizze, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.



A lejárat időn túl ne használja fel a fecskendőt!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



3. lépés: Ellenőrzés

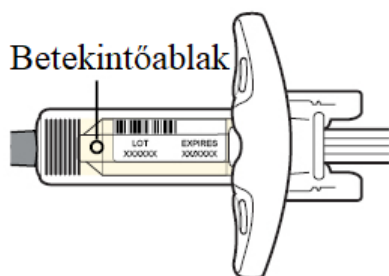
Vizsgálja meg a gyógyszert a fecskendő betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.



Ne használja a fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.



4. lépés: Várjon 30 percet

Tegye a fecskendőt egy lapos felületre, és hagyja legalább 30 percig, hogy magától szobahőmérsékletre felmelegedjen.



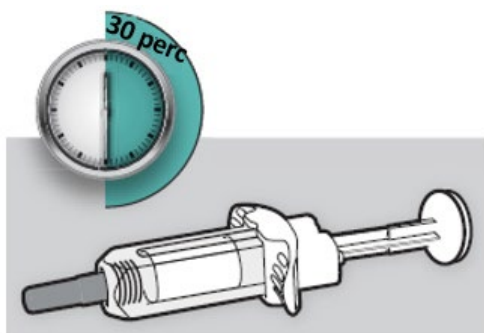
Ne melegítse a fecskendőt mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!



Ne tegye a fecskendőt közvetlen napfényre!



Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



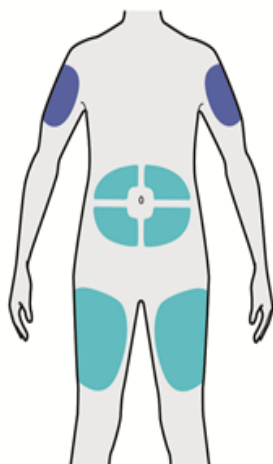
5. lépés: A beadási hely kiválasztása

Válassza ki az injekcióbeadás helyét.

- Az injekciót a combba vagy a hasba adhatja be, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.
- Ha valaki más adja be önnek az injekciót, akkor a felkart is használhatja.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.



Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrbe adni.



- = ide adhatja be önmaga vagy gondozója
- = ide kizárólag gondozója adhatja be

6. lépés: Tisztítás

Mosson kezet.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.

Hagyja, hogy a bőre az injekcióbeadás előtt megszáradjon.



Az injekció beadásaig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez és ne fújjon rá!



7. lépés: A tűvédő kupak eltávolítása

Fogja meg a fecskendőtest közepénél úgy, hogy a tű a testétől elfelé mutasson, majd húzza le a tűvédő kupakot.

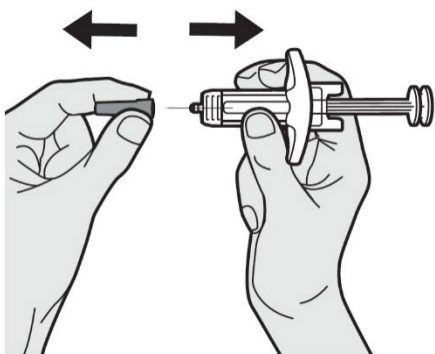


Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!



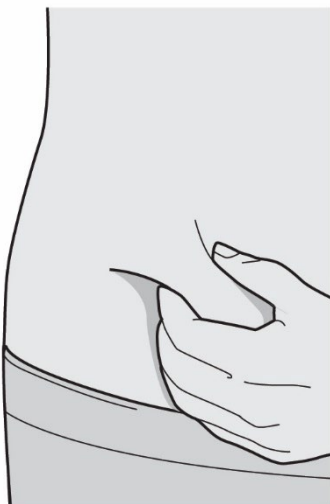
Ne érintse meg a tűt!

A tűvédő kupak eltávolítása után azonnal adja be a gyógyszert.



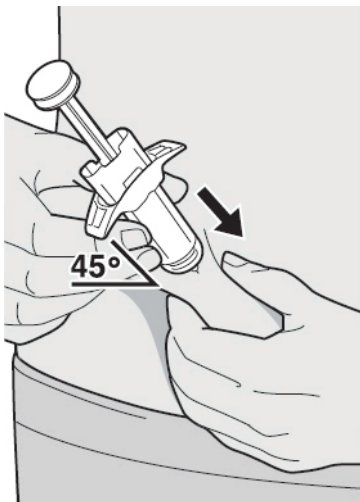
8. lépés: A bőr összecsiszpontése

Az injekció beadási helyén csipentse össze a bőrt a képen látható módon.



9. lépés: A tű beszúrása

Szúrja a tűt teljesen az összecsiszpontett bőrbe, körülbelül 45°-os szögben.



10. lépés: A dugattyú lenyomása

Engedje el az összecsapított bőrt.

Lassan és folyamatosan nyomja le a dugattyút addig, ameddig csak engedi, amíg ki nem ürül a fecskendő.

Megjegyzés: Némi ellenállást fog érezni. Ez normális jelenség.



11. lépés: A dugattyú felengedése és a tű kihúzása

Emelje fel a hüvelykujját és engedje fel a dugattyút addig, amíg a tű vissza nem húzódik a tűvédő mögé, majd vegye el a fecskendőt a beadás helyétől.

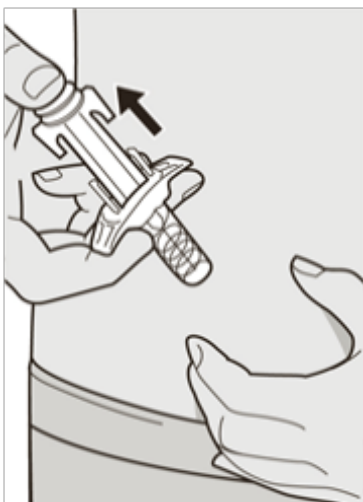
Ha vért lát, finoman nyomjon a beadás helyére egy vattapamacsot vagy gézt.



Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!



Ne dörzsölje a bőrét az injekció beadása után!



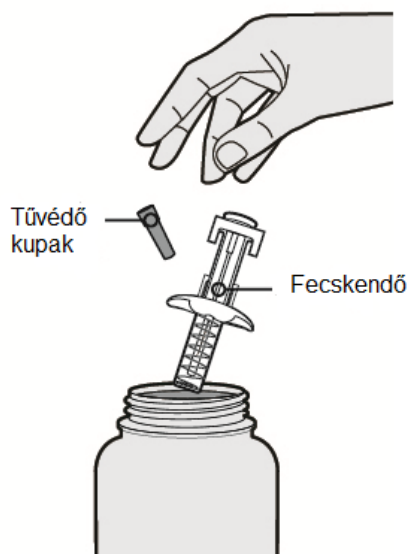
12. lépés: Hulladékba helyezés

Tegye a fecskendőt és a tűvédő kupakot szűrőbiztos tartályba.



Ne tegye vissza a tűvédő kupakot!

Mindig tartsa a tartályt gyermekektől elzárva.



Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

dupilumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (a továbbiakban Dupixent) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dupixent és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Dupixent?

A Dupixent hatóanyaga a dupilumab.

A dupilumab egy monoklonális ellenanyag (egyfajta különleges fehérje), amely az interleukin (IL-4 és IL-13) nevű fehérjék hatását gátolja. Mindkét fehérjének fontos szerepe van az atopiás dermatitisz, az asztma, az eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás, és a tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (krónikus spontán urtikária) okozta jelek és tünetek kialakításában.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Dupixent?

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisz, más néven atopiás ekcéma kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A Dupixent-et 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél is alkalmazzák súlyos atopiás dermatitisz kezelésére (lásd „Gyermekek és serdülők” pont). A Dupixent együtt adható azokkal az ekcémagyógyszerekkel, amit Ön a bőrére használ, vagy önmagában is adható.

A Dupixent egyéb, az asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel együtt is alkalmazható a súlyos asztma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az asztma tünetei a jelenleg alkalmazott asztmaellenes gyógyszerekkel (pl. kortikoszteroidok) nem szüntethetők meg.

A Dupixent-et eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladás kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél és 1 éves vagy idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Dupixent-et közepesen súlyos és súlyos krónikus spontán urtikária, más néven tartós, ismeretlen eredetű csalánkiütés (angol rövidítése: CSU) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a betegség tünetei antihisztaminokkal nem szüntethetők meg, és akiknél nem alkalmaztak még immunglobulin E (IgE) elleni kezelést CSU-ra.

Hogyan hat a Dupixent?

Az atopiás dermatitisz (atopiás ekcéma) kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést. A Dupixent az atopiás dermatisszel összefüggő fájdalom, szorongás és depresszió tüneteit is enyhítette. Ezenkívül a Dupixent csökkenti az alvászavarát és javítja az Ön életminőségét.

A Dupixent segít megelőzni a súlyos asztmás rohamokat (exacerbációkat), és javíthatja az Ön légzését. A Dupixent a súlyos asztmás rohamok megelőzése és az Ön légzésének javítása mellett segíthet csökkenteni egy másik, az asztma kezelésére használt gyógyszercsoport, az úgynevezett szájon át alkalmazott kortikoszteroidok adagját is.

A CSU kezelésére alkalmazott Dupixent javíthatja a bőre állapotát és mérsékelheti a viszketést és a kiütéseket.

2. Tudnivalók a Dupixent alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dupixent-et:

- ha allergiás a dupilumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, vagy ha bizonytalan ebben, a Dupixent alkalmazása előtt kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dupixent alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Dupixent **nem sürgősségi gyógyszer** és nem alkalmazható hirtelen fellépő asztmás roham kezelésére.

Minden alkalommal, amikor kivált egy új doboz Dupixent-et, fontos, hogy feljegyezze és biztonságos helyen megőrizze a gyógyszer nevét, az alkalmazás dátumát és a gyógyszer gyártási tételének (a dobozon „Lot”-tal jelzett) számát.

Allergiás reakciók

- A Dupixent ritkán súlyos mellékhatásokat, köztük allergiás (túlérzékenységi) reakciókat, anafilaxiás reakciókat és bőr alatti duzzanatot (angioödémát) okozhat. Ezek a reakciók már percekkel a Dupixent alkalmazása után is jelentkezhetnek, de eltelhet akár 7 nap is a kialakulásukig. A Dupixent alkalmazása során figyeljen oda az ilyen állapotok jeleire (azaz a légzési panaszokra, az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadására, az ájulásra, a szédülésre, a bizonytalanság-érzésre (alacsony vérnyomás), a lázra, általános rossz közérzetre, a nyirokcsomók duzzanatára, csalánkiütésre, viszketésre, ízületi fájdalomra, bőrkiütésre). Ezek a jelek a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” részben kerültek felsorolásra.
- Allergiás reakció bármilyen jelének észlelése esetén hagyja abba a Dupixent alkalmazását, és szóljon kezelőorvosának, vagy haladéktalanul kérjen orvosi segítséget!

Eozinofiliával járó állapotok

- Ritkán az asztmaellenes gyógyszereket szedő betegeknél bizonyos fehérvérsejtek (az eozinofil sejtek) számának emelkedése miatt a vérerek és a tüdő gyulladása jelentkezhet.
- Nem ismert, hogy ezt a Dupixent okozza-e. Ez általában, de nem mindig olyan, szteroid gyógyszert szedő betegeknél jelentkezik, akiknél a szteroid szedését leállították vagy az adagot csökkentették.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát olyan tünetegyüttes jelentkezésekor, mint például az influenzaszerű megbetegedés, bizsergés és tüszúrasszerű érzés vagy zsibbadás a karokban és a lábakban, tüdőt érintő tünetek rosszabbodása és/vagy bőrkiütés.

Élősködők (bélparaziták) általi fertőzés

- A Dupixent gyengítheti az Ön élősködők okozta fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét. Ha már fennálló parazitafertőzése van, azt kezelni kell a Dupixent-kezelés megkezdése előtt.
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha hasmenése van, gázosak a belei, gyomorpanaszai vannak, kenőcsös a széklete, és ha kiszáradt (folyadékot vesztett), ezek ugyanis a parazitafertőzés jelei lehetnek.
- Ha olyan területen él, ahol gyakoriak az ilyen fertőzések, vagy ha ilyen helyre utazik, beszéljen kezelőorvosával.

Asztma

Ha Ön asztmás, és asztma elleni gyógyszereket szed, ne változtassa meg, illetve ne hagyja abba az asztmagyógyszere alkalmazását anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával. A Dupixent alkalmazásának abbahagyása előtt, vagy ha a kezelés alatt asztmája továbbra is nem megfelelően kezelt vagy rosszabbodik, beszéljen kezelőorvosával.

Szempanaszok

Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy rosszabbodó szempanasza jelentkezik, beleértve a szemfájdalmat vagy a látás megváltozását is.

Gyermekek és serdülők

- A Dupixent előretöltött injekciós toll nem **2 évesnél fiatalabb gyermekeknél** történő alkalmazásra szolgál.
- 6 hónaposnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében beszéljen gyermeke kezelőorvosával, aki fel fogja írni a megfelelő, Dupixent előretöltött fecskendőt.
- 6 hónaposnál idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a dupilumabot a gondozó kell, hogy beadja.
- 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a dupilumabot vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 hónaposnál fiatalabb, atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 6 évesnél fiatalabb, asztmában szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 1 évesnél fiatalabb vagy 15 kg alatti testtömegű, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban szenvedő gyermekeknél még nem ismertek.
- A Dupixent biztonságossága és előnyei 2 évesnél fiatalabb, CSU-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél még nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Dupixent

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy esedékes, hogy kapjon.

Egyéb gyógyszerek asztma kezelésére

Ne hagyja abba az asztma kezelésére használt gyógyszerek szedését, illetve ne csökkentse adagjukat, hacsak kezelőorvosa erre nem utasította.

- Ezeknek a gyógyszereknek az adagolását (különösen a kortikoszteroidoknak nevezettekét) fokozatosan kell abbahagyni.
- Ezt közvetlen orvosi felügyelet mellett, az Ön Dupixent-re adott válaszához függően kell végrehajtani.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. E gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, ezért kerülendő a Dupixent alkalmazása terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazását tanácsolja.

- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosával együtt kell dönteniük arról, hogy Ön szoptasson vagy inkább a Dupixent-et alkalmazza. Ne tegye a kettőt egyszerre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Dupixent befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Dupixent nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dupixent poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 2,28 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 200 mg-os adagonként (1,14 ml). A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dupixent-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Dupixent-et kell beadni?

Kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (12 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok (minden második héten)
Kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg minden negyedik héten* , 4 héttel a 15. nap után kezdve
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

* A kezelőorvos véleménye alapján az adag kéthetente 200 mg-ra emelhető.

Javasolt adag atopiás dermatitiszben szenvedő, 6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja atopiás dermatitiszben szenvedő (6 hónapos és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg (egy 200 mg-os injekció)	200 mg minden negyedik héten

Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció)	300 mg minden negyedik héten
--	---------------------------------	-------------------------------------

Javasolt adag asztmában szenvedő felnőtteknél és (12 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A legtöbb súlyos asztmában szenvedő betegnél a Dupixent ajánlott adagja:

- Kezdő adagként 400 mg (kettő 200 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 200 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik szájon át kortikoszteroidot alkalmaznak, vagy súlyos asztmában szenvedő betegeknek, akik társbetegséggént közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitisben szenvednek vagy társbetegséggént súlyos, orrpolyokkal járó idült orrmelléküreg-gyulladásban szenvedő felnőtteknek, a Dupixent ajánlott adagja:

- kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció),
- amelyet minden második héten 300 mg követ, bőr alá adott injekció formájában.

Javasolt adag asztmában szenvedő gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja asztmában szenvedő (6 és betöltött 12 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

A beteg testtömege	Kezdő és további adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg minden negyedik héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	200 mg minden második héten vagy 300 mg minden negyedik héten
60 kg vagy több	200 mg minden második héten

Asztmában és egyidejűleg súlyos atopiás dermatitisben szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti betegeknél, kezelőorvosa határozza meg, hogy mennyi Dupixent-re van szüksége.

Javasolt adag eozinofil sejtcsökkentő gyulladásban szenvedő felnőtteknél és (1 éves vagy idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	200 mg minden második héten
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 40 kg	300 mg minden második héten
40 kg vagy több	300 mg minden héten

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő felnőtteknél

Felnőtteknél a Dupixent ajánlott adja egyszeri kezdő adagként 600 mg (kettő 300 mg-os injekció), amelyet minden második héten 300 mg követ.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 6 és betöltött 18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (6 és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján:*

A beteg testtömege	Kezdő adag	További adagok
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg (egy 300 mg-os injekció) az 1. napon, majd 300 mg a 15. napon	300 mg négyhetente, 4 héttel a 15. nap után kezdve
Legalább 30 kg, de kevesebb mint 60 kg	400 mg (kettő 200 mg-os injekció)	200 mg minden második héten
60 kg vagy több	600 mg (kettő 300 mg-os injekció)	300 mg minden második héten

*A legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg testtömegű betegeknél az ajánlott adag 200 mg négyhetente.

Javasolt adag krónikus, spontán urtikáriában (CSU) szenvedő 2 és betöltött 6 éves kor közötti gyermekeknél

A Dupixent javasolt adagja krónikus, spontán urtikáriában szenvedő (2 és betöltött 6 éves kor közötti) gyermekeknél a testtömeg alapján:

Testtömeg	Kezdő és további adagok
Legalább 5 kg, de kevesebb mint 15 kg	200 mg négyhetente
Legalább 15 kg, de kevesebb mint 30 kg	300 mg négyhetente

A Dupixent beadása

A Dupixent-et a bőr alá adott (szubkután) injekcióban kell alkalmazni. Kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel együtt kell dönteniük arról, hogy beadhatja-e saját magának a Dupixent-et.

Mielőtt beadja magának a Dupixent-et, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell tanítania Önt erre. Ha egy orvos vagy ápoló megtanította, akkor megfelelő képzés után egy gondozója is beadhatja Önnek a Dupixent injekciót.

Mindegyik előretöltött injekciós toll egy adag (200 mg) Dupixent-et tartalmaz. Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

A Dupixent alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el a betegtájékoztató végén található Használati útmutatót.

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott

Ha az előírtnál több Dupixent-et alkalmazott, illetve ha az adagot túl korán adták be, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha elfelejtette alkalmazni a Dupixent-et

Ha elfelejtette beadni a Dupixent egy adagját, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Emellett,

Ha Ön **hetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót a lehető leghamarabb, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő, új, hetente alkalmazott adagolási rend szerint.

Ha Ön **kéthetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor várjon a következő esedékes adagig és akkor adja be a Dupixent injekciót.

Ha Ön **négyhetente** alkalmazza a Dupixent-et és elfelejtett beadni egy adagot:

- Adja be a Dupixent injekciót az elfelejtett adag időpontját követően 7 napon belül, majd folytassa a korábbi adagolási rendet.
- Ha a kihagyott adagot nem adta be 7 napon belül, akkor adja be a Dupixent injekciót, amikor eszébe jut, utána pedig alkalmazza az injekciót egy ezen időponttal kezdődő új négyhetes adagolási rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a Dupixent alkalmazását

Ne hagyja abba a Dupixent alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Dupixent súlyos mellékhatásokat, köztük ritka allergiás (túlérzékenységi) reakciókat – köztük anafilaxiás reakciót, sérumbetegséget és sérumbetegség-szerű reakciót – okozhat, melyek jelei közé a következők tartoznak:

- légzési panaszok
- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- ájulás, szédülés, bizonytalanság-érzés (alacsony vérnyomás)
- láz
- általános rossz közérzet
- nyirokcsomó-duzzanat
- csalánkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom
- bőrkiütés

Amennyiben allergiás reakciója alakul ki, hagyja abba a Dupixent alkalmazását és haladéktalanul szóljon kezelőorvosának.

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (például helyi bőrpír, duzzanat, viszketés, fájdalom, és véraláfutás)
- vörös szem és szemviszketés
- szemfertőzés

- herpesz (az ajkakon és a bőrön)
- egy bizonyos fehérvérsejttípus (eozinofil sejtek) számának emelkedése a vérben
- ízületi fájdalom (artralgia)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- az arc, az ajkak, a száj, a torok vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)
- szemhéjviszketés, szemhéj-bepirosodás és szemhéjduzzanat
- a szem felszínének gyulladása, esetenként homályos látással (szaruhártya-gyulladás)
- kiütések vagy bőrpír az arcon
- szemszárazság

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció
- fekélyek a szem külső, átlátszó rétegén (szaruhártyán), esetenként homályos látással (fekélyes szaruhártya-gyulladás)

További mellékhatások asztmában szenvedő, 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél

Gyakori: végbélgiliszták (enterobiázis)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó. Szükség esetén az előretöltött injekciós toll kivethető a hűtőszekrényből és a dobozban, fénytől védve, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 14 napig tárolható. A hűtőszekrényből való kivétel dátumát fel kell írni a külső dobozon erre szolgáló helyre. A dobozt meg kell semmisíteni, ha 14 napnál tovább volt hűtőszekrényen kívül tárolva, vagy a gyógyszer lejárati ideje elmúlt.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha homályos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dupixent?

- A készítmény hatóanyaga a dupilumab.
- Előretöltött injekciós tollanként 200 mg dupilumabot tartalmaz 1,14 ml oldatos injekcióban (injekció).

- Egyéb összetevők: L-arginin-monohidroklorid, L-hisztidin, L-hisztidin monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), nátrium-acetát-trihidrát, jégecet (E260), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen a Dupixent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat, amely előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Az előretöltött injekciós toll kerek kupakkal és ovális, nyíllal körülvelt betekintőablakkal ellátott, vagy négyzet alakú barázdált kupakkal és nyíllal nem körülvelt betekintőablakkal ellátott tollként érhető el. Bár vannak kisebb különbségek a két előretöltött injekciós toll megjelenésében, de mindkettő ugyanúgy működik.

A Dupixent 1, 2, vagy 6 db, 200 mg-ot tartalmazó előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagban vagy 6 db, 300 mg-ot tartalmazó előretöltött injekciós tollat (2, egyenként 3-3 előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomag) tartalmazó csomagban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCIAORSZÁG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
NÉMETORSZÁG

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

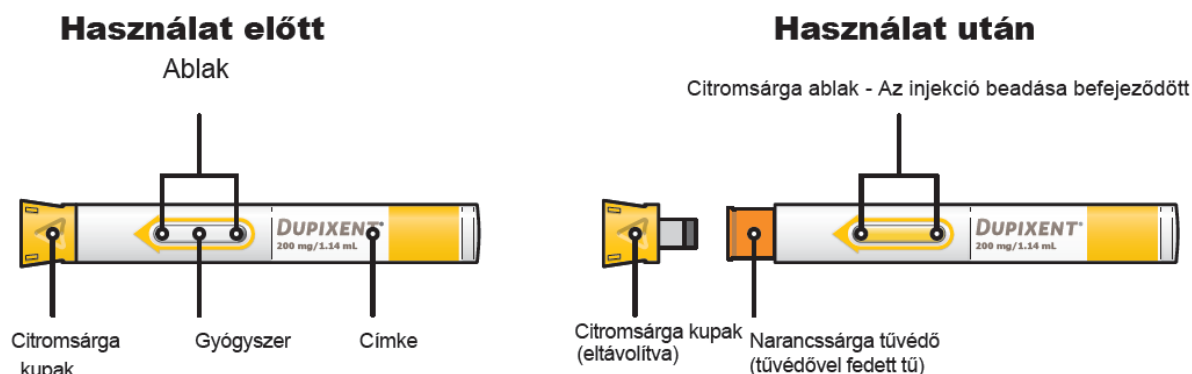
<https://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Dupilumab

Használati útmutató

Az ábra a Dupixent előretöltött injekciós toll részeit mutatja be.



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött injekciós toll. 200 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja. A Dupixent előretöltött injekciós toll csak felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

- Az előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Kérdezze meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha az megsérült!
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a citromsárga kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Ne** nyomja meg vagy **ne** érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el a citromsárga kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt!
- **Ne** próbálja meg visszatenni a citromsárga kupakot az előretöltött injekciós tollra!
- **Ne** használja fel újra az előretöltött injekciós tollat.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- Az előretöltött injekciós toll(ak) és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó(k)!
- A fel nem használt előretöltött injekciós tollakat tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak eredeti dobozukban tárolandók.
- **Ne** hagyja az előretöltött injekciós tollakat szobahőmérsékleten (< 25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.

- Soha **ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat!
- **Ne** melegítse az előretöltött injekciós tollat!
- **Ne** fagyassza az előretöltött injekciós tollat!
- **Ne** tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

A: Előkészítés

A1. Gyűjtse össze a szükséges eszközöket

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött injekciós toll
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a D. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

A2. Vizsgálja meg a címkét

- Győződjön meg róla, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.

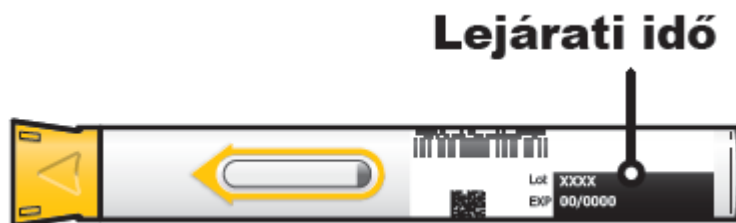


A3. Ellenőrizze a lejárati időt

- Ellenőrizze a lejárati időt.

 **A lejárati időn túl ne használja fel az előretöltött injekciós tollat!**

 **Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!**



A4. Ellenőrizze a gyógyszert

Vizsgálja meg a gyógyszert az előretöltött injekciós toll betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.

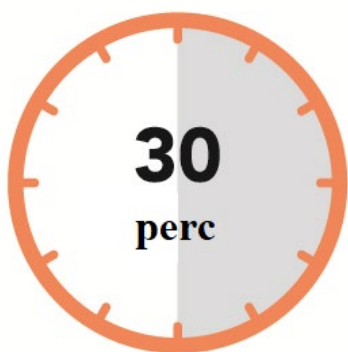
- ⚠ Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha látható szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.
- ⚠ Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a betekintőablak citromsárga!



A5: Várjon 30 percet

Tegye az előretöltött injekciós tollat egy lapos felületre, és hagyja legalább 30 percig, hogy magától szobahőmérsékletre (25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletre) melegedjen.

- ⚠ Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!
- ⚠ Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!
- ⚠ Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



B. Válassza ki a beadás helyét

B1. Javasolt beadási helyek:

- **Comb**
- **Has**, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.
- **Felkar**, Ha egy gondozó adja be Önnek az adagot, a felkar külső része is használható.

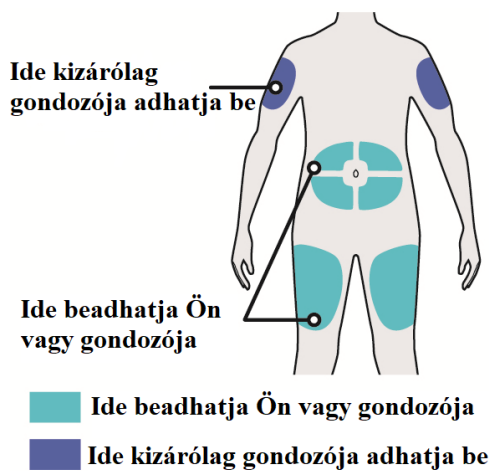
Minden injekció beadásakor változtassa meg a Dupixent injekció beadási helyét.



Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.



Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrbe adni.



B2. Mosson kezet.

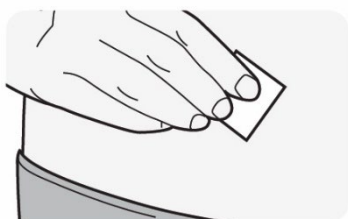


B3. Készítse elő az injekcióbeadás helyét.

- Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Hagyja, hogy a bőr az injekcióbeadás előtt megszáradjon.



Az injekció beadásáig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez, és ne fújjon rá!



C. Adja be az injekciót

C1. Távolítsa el a citromsárga kupakot

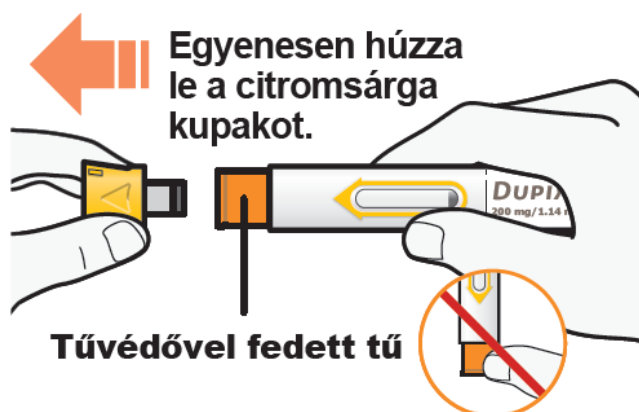
Egyenesen húzza le a citromsárga kupakot.

Ne csavarja le a citromsárga kupakot.

Ne vegye le a citromsárga kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!

Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz. Tűvédővel fedett tű.

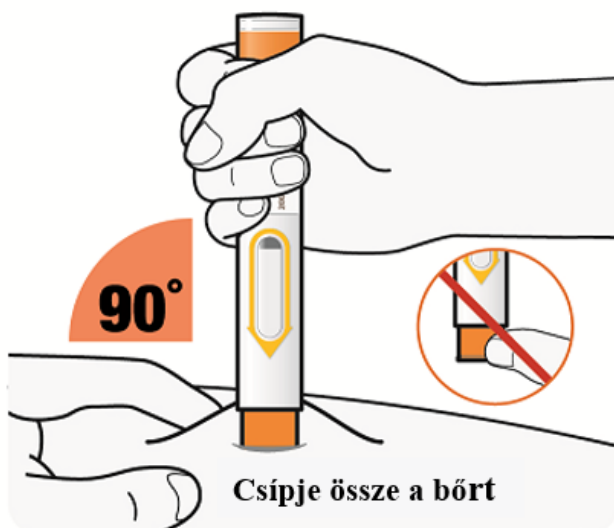
⚠ Az eltávolítás után ne próbálja meg visszatenni a citromsárga kupakot az előretöltött injekciós tollra!



C2. A bőr redőbe történő összecsapása és az injekciós toll elhelyezése a bőrön

- Csípje össze a bőrt redőbe az injekció beadása előtt és közben.
- A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.
- Amikor a narancssárga tűvédőt a bőrre helyezi, úgy tartsa az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa a betekintőablakot.
- Helyezze a narancssárga tűvédőt a bőrre, körülbelül 90 fokos szögben.

⚠ Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz. A tű a tűvédő mögött van.

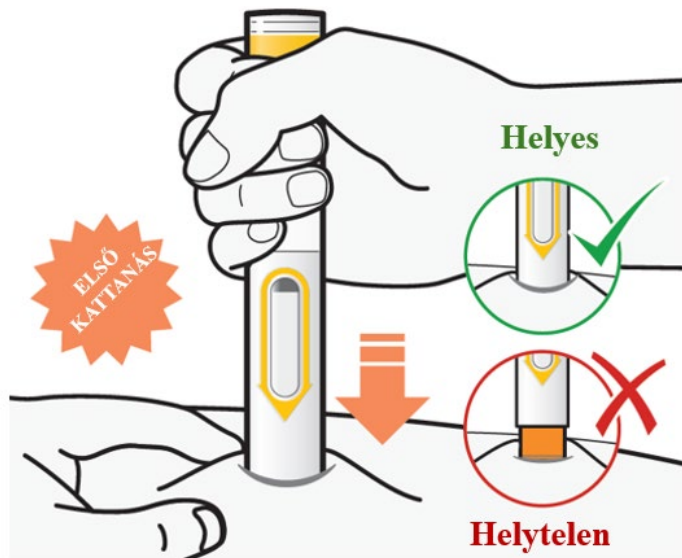


C3. Nyomja le

Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőréhez addig, amíg már nem látja a narancssárga tűvédőt, és tartsa úgy.

- Egy „kattanást” fog hallani, ha az injekció beadása elkezdődik.
- A betekintőablak citromsárga színűre változik.

Az injekció beadása legfeljebb 20 másodpercig tart.



A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C4. Tartsa határozottan az injekciós tollat

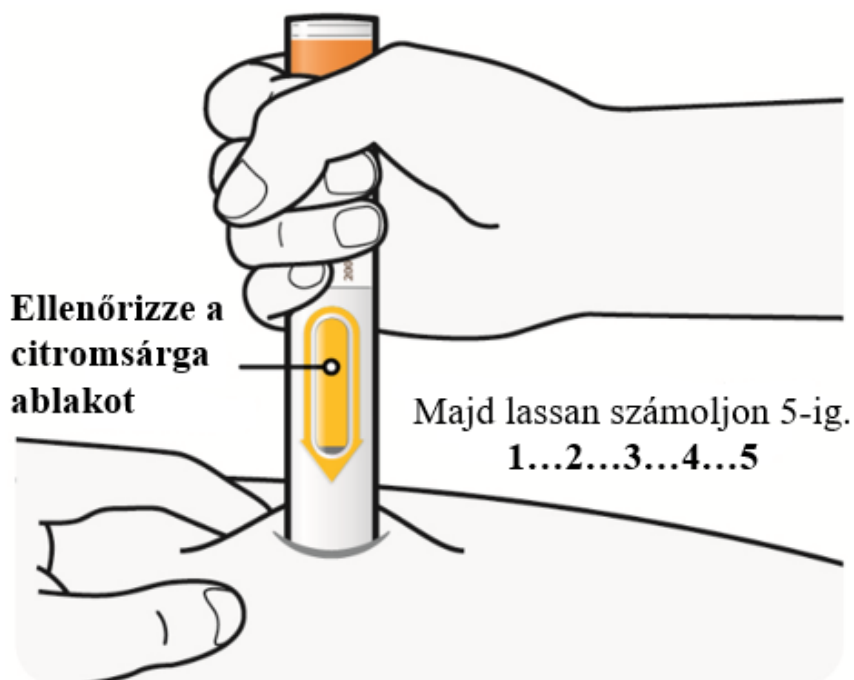
Tartsa az előretöltött injekciós tollat határozottan, a bőrnek nyomva.

- Egy második kattanást is hallhat.
- Ellenőrizze, hogy a betekintőablak színe teljesen citromsárgára változott.
- Majd lassan számoljon 5-ig.
- Ezután lassan emelje el a bőrtől az injekciós tollat. Az injekció beadása befejeződött.

Ha a betekintőablak színe nem változott teljesen citromsárgára, vegye el a bőrtől az injekciós tollat, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.



Ne adjon be egy második adagot anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

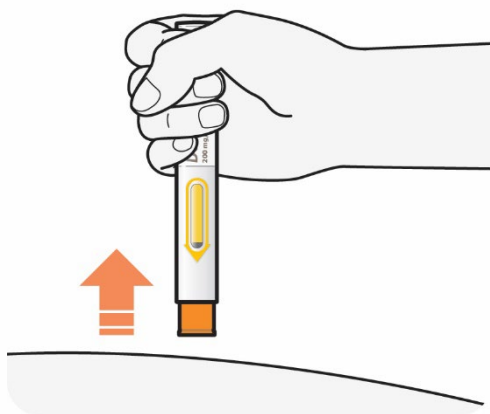


A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C5. Vegye el az injekciós tollat a bőréről

- Ha befejezte az injekció beadását, egyenesen húzza ki, és vegye el az injekciós tollat a bőréről és azonnal helyezze a hulladékba a D pontban leírtak szerint.
- Ha vért lát a beadás helyén, finoman nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézt.

 **Ne dörzsölje a bőrét az injekció beadása után!**

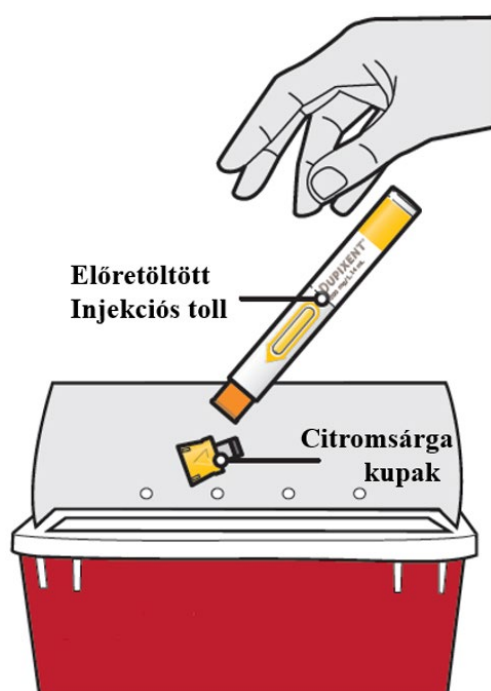


D. Hulladékba helyezés

- Beadás után azonnal tegye az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt), és a citromsárga kupakokat egy szűrőbiztos tartályba.

Ne tegye (dobja ki) az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt) és a citromsárga kupakokat a háztartási hulladékba.

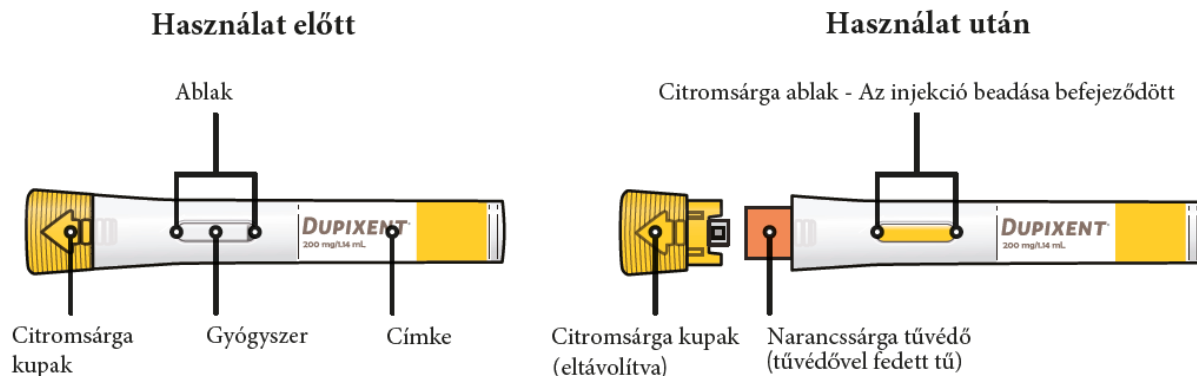
 **Ne tegye vissza a citromsárga tűvédő kupakot!**



Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban Dupilumab

Használati útmutató

Az ábra a Dupixent előretöltött injekciós toll részeit mutatja be.



Fontos információk

Ez az eszköz egy egyszer használatos előretöltött injekciós toll. 200 mg bőr alatti (szubkután) injekció beadására szánt Dupixent-et tartalmaz.

Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának vagy másnak, csak akkor, ha az Önt kezelő egészségügyi szakember megtanította Önnek, hogyan kell azt beadni. 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél javasolt, hogy a Dupixent-et vagy felnőtt adja be, vagy felnőtt felügyelete mellett adják be. 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a Dupixent-et a gondozó kell, hogy beadja. A Dupixent előretöltött injekciós toll csak felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

- Az előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt gondosan olvassa el az összes utasítást.
- Kérdezze meg az Önt kezelő egészségügyi szakembert, milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- Minden injekció beadásakor változtassa meg az injekció beadási helyét.
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha az megsérült!
- **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a citromsárga kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan!
- **Ne** nyomja meg vagy **ne** érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz.
- **Ne** adja be az injekciót ruhán keresztül.
- **Ne** távolítsa el a citromsárga kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt!
- **Ne** próbálja meg visszatenni a citromsárga kupakot az előretöltött injekciós tollra!
- **Ne** használja fel újra az előretöltött injekciós tollat.

Hogyan kell a Dupixent-et tárolni?

- Az előretöltött injekciós toll(ak) és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó(k)!
- A fel nem használt előretöltött injekciós tollakat tartsa az eredeti dobozban és tárolja hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak eredeti dobozukban tárolandók.
- **Ne** hagyja az előretöltött injekciós tollakat szobahőmérsékleten (< 25 °C) 14 napnál tovább. Ha hosszabb időre ki kell vennie a dobozt a hűtőszekrényből, írja fel a kivétel dátumát a külső dobozon megadott helyre, és 14 napon belül használja fel a Dupixent-et.
- Soha **ne** rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat!
- Ne fagyassza az előretöltött injekciós tollat!
- Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!

A: Előkészítés

A1. Gyűjtse össze a szükséges eszközöket

Győződjön meg arról, hogy rendelkezésére állnak-e a következők:

- a Dupixent előretöltött injekciós toll
- 1 alkoholos törlőkendő*
- 1 vattapamacs vagy géz*
- szűrőbiztos tartály* (lásd a D. lépést)

**Ezeket nem tartalmazza a csomagolás.*

A2. Vizsgálja meg a címkét

- Győződjön meg róla, hogy ez-e a megfelelő készítmény és a megfelelő adag.



A3. Ellenőrizze a lejárati időt

- Ellenőrizze a lejárati időt.

⚠ A lejárati időn túl ne használja fel az előretöltött injekciós tollat!

⚠ Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



A4. Ellenőrizze a gyógyszert

Vizsgálja meg a gyógyszert az előretöltött injekciós toll betekintőablakán át.

Győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványsárga színű.

Megjegyzés: Egy légbuborékot láthat, de ez normális jelenség.

- ⚠ Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött vagy homályos, illetve ha látható szemcséket vagy részecskéket tartalmaz.
- ⚠ Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a betekintőablak citromsárga!



A5: Várjon 30 percet

Tegye az előretöltött injekciós tollat egy lapos felületre, és hagyja legalább 30 percig, hogy magától szobahőmérsékletre (25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletre) melegedjen.

- ⚠ Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat mikrohullámú sütőben vagy forró vízben és ne tegye ki közvetlen napfénynek!
- ⚠ Ne tegye az előretöltött injekciós tollat közvetlen napfényre!
- ⚠ Ne tartsa a Dupixent-et szobahőmérsékleten 14 napnál tovább!



B. Válassza ki a beadás helyét

B1. Javasolt beadási helyek:

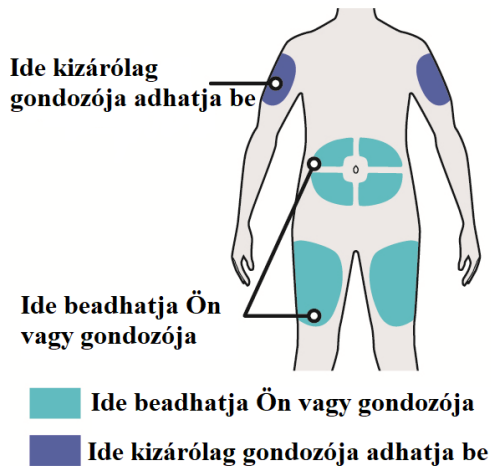
- Comb
- Has, leszámítva a köldök körüli 5 cm-es területet.

- **Felkar,** Ha egy gondozó adja be Önnek az adagot, a felkar külső része is használható.

Minden injekció beadásakor változtassa meg a Dupixent injekció beadási helyét.

 **Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.**

 **Az injekciót nem szabad érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges bőrbe adni.**



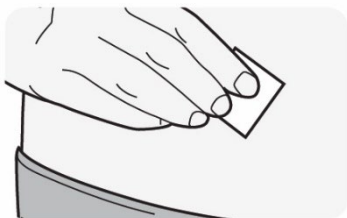
B2. Mosson kezet.



B3. Készítse elő az injekcióbeadás helyét.

- Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Hagyja, hogy a bőre az injekcióbeadás előtt megszáradjon.

 **Az injekció beadásáig ezután már ne érjen hozzá újra a beadási helyhez, és ne fújjon rá!**



C. Adja be az injekciót

C1. Távolítsa el a citromsárga kupakot

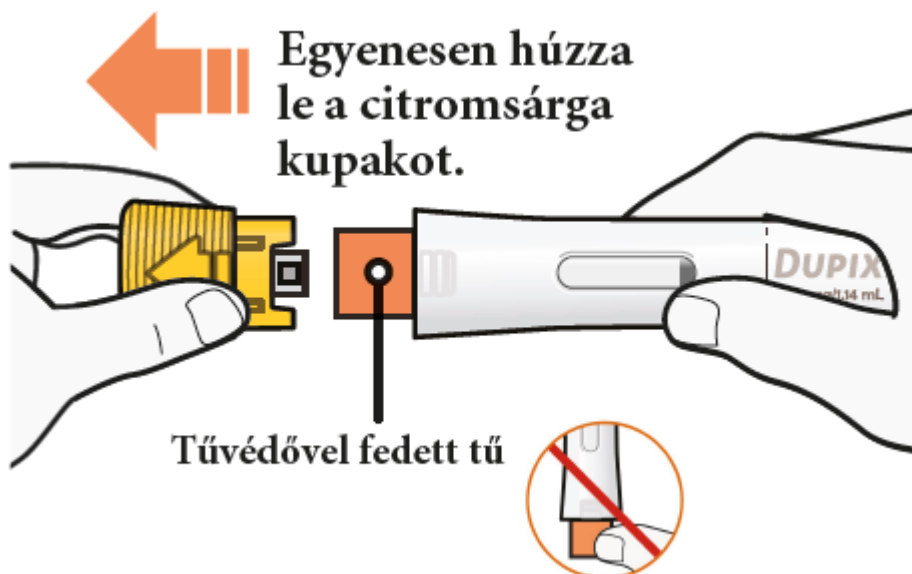
Egyenesen húzza le a citromsárga kupakot.

Ne csavarja le a citromsárga kupakot.

Ne vegye le a citromsárga kupakot addig, amíg nem áll készen az injekció beadására!

Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz. Tűvédővel fedett tű.

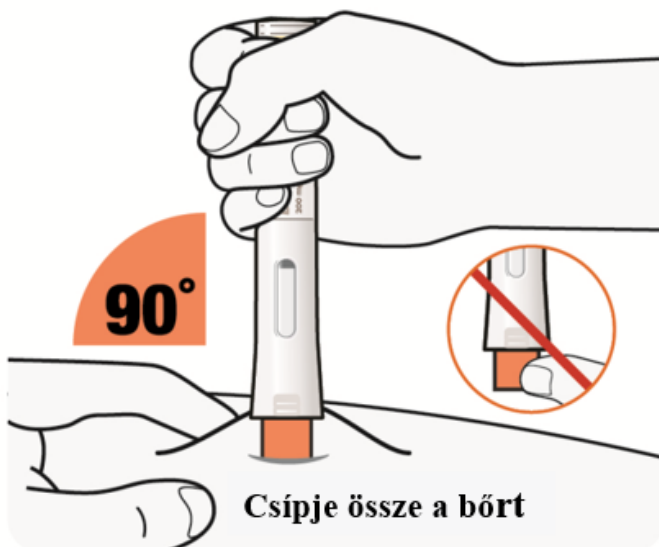
⚠ Az eltávolítás után ne próbálja meg visszatenni a citromsárga kupakot az előretöltött injekciós tollra!



C2. A bőr redőbe történő összecsispése és az injekciós toll elhelyezése a bőrön

- Csípje össze a bőrt redőbe az injekció beadása előtt és közben.
- A bőr redőbe történő összecsispése felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.
- Amikor a narancssárga tűvédőt a bőrre helyezi, úgy tartsa az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa a betekintőablakot.
- Helyezze a narancssárga tűvédőt a bőrre, körülbelül 90 fokos szögben.

⚠ Ne nyomja meg vagy ne érjen az ujjával a narancssárga tűvédőhöz. A tű a tűvédő mögött van.

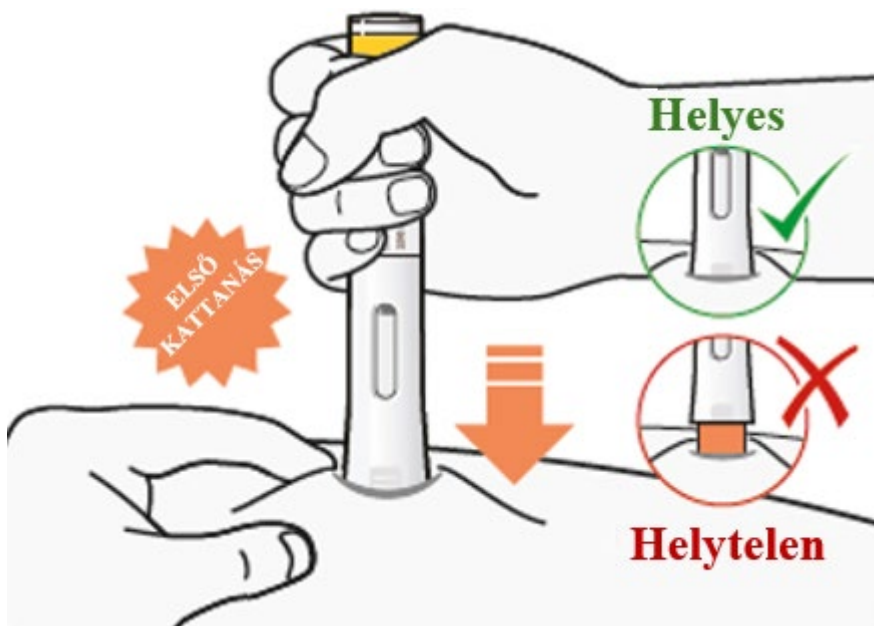


C3. Nyomja le

Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőréhez addig, amíg már nem látja a narancssárga tűvédőt, és tartsa úgy.

- Egy „kattanást” fog hallani, ha az injekció beadása elkezdődik.
- A betekintőablak citromsárga színűre változik.

Az injekció beadása legfeljebb 15 másodpercig tart.



A bőr redőbe történő összecsisípése felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C4. Tartsa határozottan az injekciós tollat

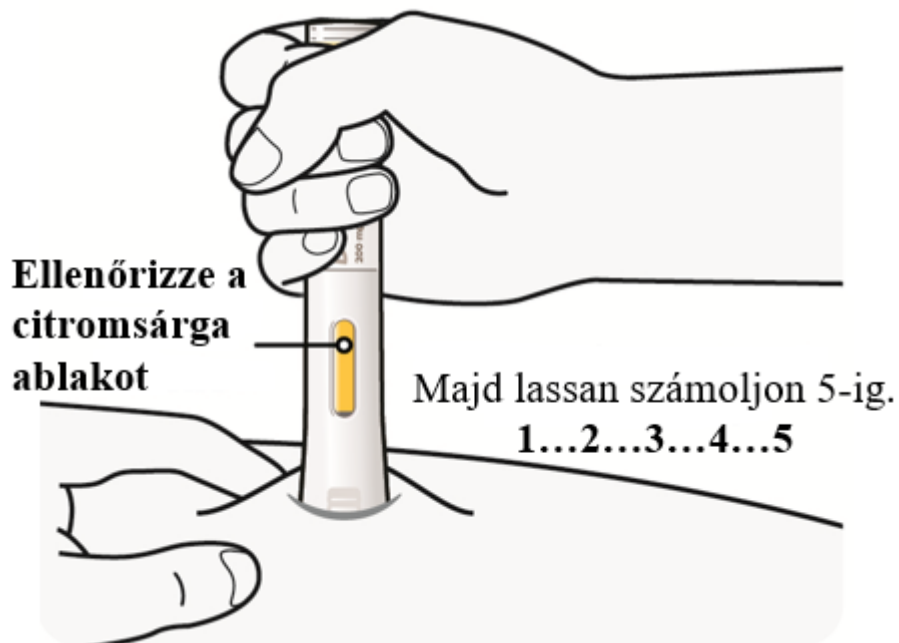
Tartsa az előretöltött injekciós tollat határozottan, a bőrének nyomva.

- Egy második kattanást is hallhat.
- Ellenőrizze, hogy a betekintőablak színe teljesen citromsárgára változott.

- Majd lassan számoljon 5-ig.
- Ezután lassan emelje el a bőrtől az injekciós tollat. Az injekció beadása befejeződött.

Ha a betekintőablak színe nem változott teljesen citromsárgára, vegye el a bőrtől az injekciós tollat, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

⚠ Ne adjon be egy második adagot anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

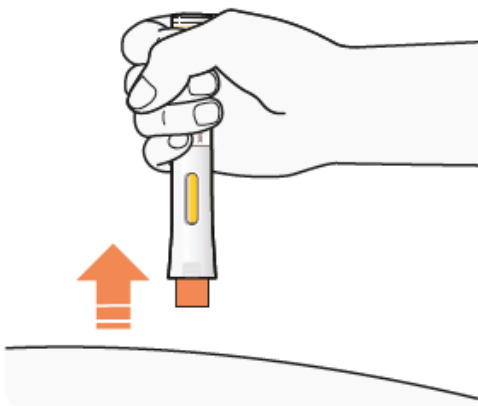


A bőr redőbe történő összecsapása felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges.

C5. Vegye el az injekciós tollat a bőrtől

- Ha befejezte az injekció beadását, egyenesen húzza ki, és vegye el az injekciós tollat a bőrtől és azonnal helyezze a hulladékba a D pontban leírtak szerint.
- Ha vért lát a beadás helyén, finoman nyomjon rá egy vattapamacsot vagy gézt.

⚠ Ne dörzsölje a bőrt az injekció beadása után!



D. Hulladékba helyezés

- Beadás után azonnal tegye az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt), és a citromsárga kupakokat egy szűrőbiztos tartályba.

Ne tegye (dobja ki) az előretöltött injekciós tollakat (a bennük lévő tűt) és a citromsárga kupakokat a háztartási hulladékba.



Ne tegye vissza a citromsárga tűvédő kupakot!

