

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dupilumabo 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename vienkartinio naudojimo užpildytame švirkšte yra 300 mg dupilumabo (*dupilumabum*) 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

Dupilumabo 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienkartinio naudojimo užpildytame švirkštiklyje yra 300 mg dupilumabo (*dupilumabum*) 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

Dupilumabas yra pilnai žmogaus kilmės monokloninis antikūnas, išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis ar gelsvas sterilus tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių, jo pH yra apytiksliai 5,9.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atopinis dermatitas

Suaugusiesiems ir paaugliams

Dupixent yra skiriamas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą.

6 mėnesių–11 metų vaikams

Dupixent yra skiriamas gydyti sunkų atopinį dermatitą 6 mėnesių–11 metų vaikams, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą.

Astma

Suaugusiesiems ir paaugliams

Dupixent yra skiriamas sunkios astmos su 2 tipo uždegimu, kuriam būdingas kraujyje padidėjęs eozinofilų skaičius ir (arba) padidėjusi frakcinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija (FeNO), palaikomojo gydymo papildymui, žr. 5.1 skyrių, suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant didelę įkvėpiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę kartu su kitu vaistiniu preparatu palaikomajam gydymui.

6–11 metų vaikams

Dupixent yra skiriamas sunkios astmos su 2 tipo uždegimu, kuriam būdingas kraujyje padidėjęs eozinofilų skaičius ir (arba) padidėjusi frakcinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija (FeNO), palaikomojo gydymo papildymui, žr. 5.1 skyrių, 6–11 metų vaikams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant vidutinę ar didelę įkvepiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę kartu su kitu vaistiniu preparatu palaikomajam gydymui.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze (LRSsNP)

Dupixent skiriamas kaip papildomas gydymas su į nosį vartojamais kortikosteroidais suaugusiesiems, sergantiems LRSsNP, kuriems gydymas sisteminiiais kortikosteroidais ir (arba) operacinis gydymas nesuteikia tinkamos ligos kontrolės.

Mazgelinis niežulys (MN)

Dupixent skiriamas vidutinio sunkumo arba sunkiam mazgeliniam niežuliui (MN) gydyti suaugusiesiems, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą.

Eozinofilinis ezofagitas (EoE)

Dupixent skirtas eozinofiliniam ezofagitui gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams (sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg), kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant įprastinį medikamentinį gydymą, kurie tokio gydymo netoleruoja arba kuriems toks gydymas netinka (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis būklės, kuriai gydyti skiriamas dupilumabas, diagnozavimo ir gydymo patirties (žr. 4.1 skyrių).

Dozavimas

Atopinis dermatitas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiesiems pacientams yra pradinė 600 mg dozė (dvi 300 mg injekcijos), vėliau kas antrą savaitę po oda leidžiant po 300 mg.

Paaugliams (12–17 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 12–17 metų paaugliams yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 12–17 metų paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Vaikams (6-11 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6-11 metų vaikams yra pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6-11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites (K4S)*, pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę (K2S)

* remiantis gydytojo įvertinimu, dozę galima padidinti iki 200 mg K2S pacientams, kurių kūno svoris yra nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg.

Vaikams (6 mėnesių-5 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams yra pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites (K4S)
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites (K4S)

Dupilumabas gali būti vartojamas su vietinio poveikio kortikosteroidais arba be jų. Gali būti vartojami vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriai, tačiau geriau turi būti paliekami tik probleminėms sritims, pvz., veidui, kaklui, sritims, kur oda liečiasi su oda, ir lytinių organų sričiai.

Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą pacientams, kuriems po 16 savaičių nepasireiškė atsakas į atopinio dermatito gydymą. Kai kuriems pacientams, kuriems pradžioje pasireiškė dalinis atsakas, pagerėjimas gali pasireikšti tęsiant gydymą ilgiau nei 16-ka savaičių. Jei reikia laikinai nutraukti gydymą dupilumabu, po to pacientai gali būti sėkmingai gydomi toliau.

Astma

Suaugusiesiems ir paaugliams

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems) yra:

- Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamuosius kortikosteroidus, ar pacientams, sergantiems sunkia astma ir kartu sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, arba suaugusiesiems pacientams, kuriems kartu yra sunkus lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze, pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos), po to kas antrą savaitę skiriama po 300 mg leisti po oda.
- Visiems kitiems pacientams pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos), po to skiriant po 200 mg kas antrą savaitę po oda.

Vaikams (6–11 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams yra pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams, sergantiems astma

Kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas keturias savaites (K4S)
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę (K2S) ar 300 mg kas keturias savaites (K4S)
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę (K2S)

Vaikų populiacijos pacientams (6–11 metų), kurie tuo pat metu serga astma ir sunkiu atopiniu dermatitu, remiantis patvirtinta indikacija, rekomenduojama vartoti 2 lentelėje nurodytą dozę.

Kai vartojant dupilumą pasireiškia klinikinis pagerėjimas, pacientai, kartu vartojantys geriamųjų kortikosteroidų, gali sumažinti vartojamą steroidų dozę (žr. 5.1 skyrių). Steroidų dozę reikia mažinti palaipsniui (žr. 4.4 skyrių).

Dupilumabas skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia apsvarstyti bent kas metus, pagal gydytojo nustatytą paciento astmos kontrolės lygį.

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze (LRSsNP)

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiems pacientams yra pradinė 300 mg dozė, vėliau vartojant po 300 mg kas antrą savaitę.

Dupilumabas skirtas ilgalaikiam gydymui. Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą pacientams, kuriems po 24 savaičių nepasireiškė atsakas į LRSsNP gydymą. Kai kuriems pacientams, kuriems pradžioje pasireiškė dalinis atsakas, pagerėjimas gali pasireikšti tęsiant gydymą ilgiau nei 24-ias savaites.

Mazgelinis niežulys (MN)

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiems pacientams yra pradinė 600 mg dozė (dvi 300 mg injekcijos), vėliau kas antrą savaitę leidžiant po 300 mg.

Dupilumabas gali būti vartojamas su vietinio poveikio kortikosteroidais arba be jų.

Turima MN klinikinio tyrimo duomenų apie iki 24 savaičių gydytus pacientus. Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą pacientams, kuriems po 24 savaičių nepasireiškė atsakas į MN gydymą.

Eozinofilinis ezofagitas (EoE)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 12 metų ir vyresniems pacientams yra 300 mg kas savaitę (1KS).

Dupilumabo 300 mg dozės vartojimas kas savaitę nebuvo tirtas su EoE sergančiais mažiau kaip 40 kg sveriančiais pacientais.

Dupilumabas skirtas ilgalaikiam gydymui. Dupilumabo 300 mg vartojimas kas savaitę tirtas laikotarpiu iki 52 savaičių. Dozavimas po 52 savaičių nebuvo tirtas.

Praleidus dozę

Praleidus kas savaitinę dozę, ji turi būti suvartota kuo greičiau, vaistinio preparato pradėdant vartoti pagal naują grafiką, remiantis ta data.

Praleidus kas antrą savaitę vartojamą dozę, ji turi būti suleista per 7 dienas nuo praleistos dozės ir po to vaistinis preparatas turi būti vartojamas pagal įprastą paciento grafiką. Jei praleista dozė per 7 dienas nesuleidžiama, reikia palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę pagal įprastą grafiką.

Praleidus kas 4 savaites vartojamą dozę, ji turi būti suleista per 7 dienas nuo praleistos dozės ir po to vaistinis preparatas turi būti vartojamas pagal įprastą paciento grafiką. Jei praleista dozė per 7 dienas nesuleidžiama, vaistinio preparato dozė suleidžiama pradėdant vartoti pagal naują grafiką, remiantis ta data.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenys apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, labai riboti (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Kūno svoris

Pagal kūno svorį dozės koreguoti nerekomenduojama 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems astma ir EoE bei suaugusiesiems, sergantiems atopiniu dermatitu, LRSsNP ar MN (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 6 mėnesių, sergantiems atopiniu dermatitu, dar neištirtas. Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sveriantiems mažiau kaip 5 kg, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas sunkia astma sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 6 metų, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Saugumas ir veiksmingumas LRSsNP sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas MN sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, neištirtas. Duomenų nėra.

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas EoE sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 12 metų, dar neištirtas.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Užpildyti dupilumabo švirkštikliai yra skirti vartoti suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams. Užpildyti dupilumabo švirkštai yra skirti vartoti suaugusiesiems ir 6 mėnesių bei vyresniems vaikams. Užpildyti dupilumabo švirkštikliai nėra skirti vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Dupilumabas vartojamas kaip injekcija po oda į šlaunį arba pilvą, išskyrus 5 cm atstumą apie bambą. Jeigu injekciją leidžia kitas žmogus, galima leisti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienas užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis yra skirtas naudoti tik vieną kartą.

Pradinė 600 mg dozė vartojama leidžiant dvi 300 mg dupilumabo injekcijas iš eilės į skirtingas injekcijos vietas.

Kiekvieną kartą leidžiant injekciją rekomenduojama keisti injekcijos vietą. Dupilumabo negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista ar su kraujosruvomis ar randais.

Pacientas gali pats susileisti dupilumabą arba dupilumabą gali suleisti paciento globėjas, jeigu jo sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, kad tai tinkama. Prieš vartojimą pacientus ir (arba) jų globėjus reikia tinkamai apmokyti, kaip paruošti ir vartoti dupilumabą pagal pakuotės lapelio pabaigoje pateiktą vartojimo instrukciją (VI). 12 metų ir vyresniems vaikams dupilumabą rekomenduojama vartoti jį suleidžiant arba suleidimą prižiūrint suaugusiesiems. Vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 metų dupilumabo turi suleisti globėjas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Staigus astmos paūmėjimas

Dupilumabo negalima vartoti ūminės astmos simptomams ar staigiam paūmėjimui gydyti. Dupilumabo negalima vartoti ūminiam bronchų spazmui ar astminei būklei gydyti.

Kortikosteroidai

Pradėjus gydymą dupilumabu staigiai nutraukti kortikosteroidų, vartojamų sisteminiu būdu, lokaliai ar inhaliacijomis, negalima. Jei reikia, kortikosteroidų dozę reikia mažinti palaipsniui esant tiesioginei gydytojo priežiūrai. Kortikosteroidų dozės sumažinimas gali būti susijęs su sisteminiais abstinencijos simptomais ir (arba) gali pasireikšti būklės, kurias prieš tai slopino gydymas sisteminiu būdu vartojamais kortikosteroidais.

Kortikosteroidų vartojimas sisteminiu būdu gali slopinti 2 tipo uždegimo biologinius žymenis. Į tai reikia atsižvelgti ir nustatyti, ar pacientams, vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų, yra 2 tipo uždegimas (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Jeigu pasireiškia sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (staigios ar uždelstos), dupilumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą. Buvo gauta pranešimų apie anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą ir seruminę ligą arba į seruminę ligą panašias reakcijas. Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema pasireiškė praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po dupilumabo suleidimo (žr. 4.8 skyrių).

Eozinofilinės būklės

Suaugusiems pacientams, gydomiems dupilumabu ir dalyvavusiems astmos gydymo programoje, buvo aprašyti eozinofilinės pneumonijos ir vaskulito, pasireiškiančio eozinofiline granulomatoze su poliangitu (EGPA), atvejai. Buvo gauta pranešimų apie suaugusiems pacientams, dalyvavusiems LRSsNP vystymo programoje, kartu sirgusiems ir astma, tiek vartojant dupilumabą, tiek placebo, tuo pačiu metu pasireiškusių vaskulitą ir EGPA. Gydytojai turi atidžiai stebėti, ar jų gydomiems pacientams su eozinofilija nepasireiškia vaskulitinis išbėrimas, nepasunkėja su plaučiais susiję simptomai, neatsiranda širdies komplikacijų ir (arba) neuropatija. Pacientams, kuriems yra taikomas astmos gydymas, gali pasireikšti sunkios sisteminės eozinofilinės būklės, kurioms esant kartais pastebimi klinikiniai eozinofilinės pneumonijos arba vaskulito, pasireiškiančio eozinofiline granulomatoze su poliangitu, reiškiniai. Tai būklės, kurios dažnai yra gydomos sisteminiais kortikosteroidais. Šie reiškiniai įprastai, bet ne visada, gali būti susiję su geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimu.

Helmintinė infekcija

Pacientai, kuriems žinoma, kad yra helmintinė infekcija, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Dupilumabas gali daryti įtaką imuniniam atsakui į helmintų infekcijas, slopindamas signalų perdavimą IL-4/IL-13. Pacientai, kurie jau anksčiau turėjo helmintų infekciją, prieš pradėdant gydymą dupilumabu turėtų būti nuo jų išgydyti. Jeigu pacientai užsikrečia helmintais gydymo dupilumabu metu ir antihelmintinis gydymas nėra veiksmingas, gydymą dupilumabu reikia nutraukti, kol bus išgydyta helmintų infekcija. Gauta pranešimų apie 6–11 metų vaikams, kurie dalyvavo vaikų populiacijos astmos vystymo programoje, pasireiškusių enterobiozės atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Su konjunktyvitu ir keratitu susiję reiškiniai

Gauta pranešimų apie su konjunktyvitu ir keratitu susijusius reiškinius gydant dupilumabu, daugiausia pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu. Kai kurie pacientai pranešė apie su konjunktyvitu ar keratitu susijusius regėjimo sutrikimus (pvz., neryškų matymą) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia patarti savo sveikatos priežiūros specialistui pranešti apie naujai atsiradusius ar pasunkėjusius akių simptomus. Dupilumabu gydomus pacientus, kuriems išsivysto konjunktyvitas, nepraeinantis taikant standartinį gydymą, ar pasireiškia keratitą leidžiantys įtarti požymiai ir simptomai, turi apžiūrėti oftalmologas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kartu sergantys astma

Dupilumabo vartojantys pacientai, kuriems taip pat yra ir astma, negali koreguoti ar nutraukti astmos gydymo, nepasitarę su gydytojais. Nutraukus dupilumabo vartojimą, pacientus, kurie dar serga ir astma, reikia atidžiai stebėti.

Skiepėjimas

Kadangi nenustatytas klinikinis saugumas ir veiksmingumas, gyvų ir gyvų susilpnintų vakcinų skirti kartu su dupilumabu nerekomenduojama. Rekomenduojama, kad pacientas prieš gydymą dupilumabu būtų pagal galiojančią skiepų kalendorių paskiepytas gyvomis ir gyvomis susilpnintomis vakcinomis. Klinikinių duomenų, kurie paremtų labiau specifiskas gaires, kaip dupilumabu gydomus pacientus skiepyti gyvomis ir gyvomis susilpnintomis vakcinomis, nėra. Buvo įvertintas imuninis atsakas į DTaP ir polisacharidinę meningokokinę vakciną (žr. 4.5 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 300 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Imuninis atsakas į skiepijimą buvo įvertintas tyrime, kuriame atopiniu dermatitu sergantys pacientai buvo gydyti 300 mg dupilumabo doze kartą per savaitę 16 savaitių. Po 12 dupilumabo vartojimo savaitių pacientai buvo paskiepyti DTaP vakcina (priklausoma nuo T ląstelių) ir polisacharidine meningokokine vakcina (nepriklausoma nuo T ląstelių), imuninis atsakas buvo įvertintas po 4 savaitių. Antikūnų atsakas į abi vakcinas nuo stabligės ir polisacharidinę meningokokinę vakciną buvo panašus dupilumabu gydytiems pacientams ir placebo gydytiems pacientams. Tyrimo metu nebuvo pastebėta nepageidaujamų sąveikų tarp negyvų vakcinų ir dupilumabo.

Todėl pacientai, vartojantys dupilumabo, gali kartu vartoti inaktyvuotas ar negyvas vakcinas. Informacija apie gyvas vakcinas pateikiama 4.4 skyriuje.

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai su atopiniu dermatitu, buvo tiriamas dupilumabo poveikis CYP substratų farmakokinetikai (FK). Šiame tyrime surinkti duomenys nenurodė kliniškai reikšmingo dupilumabo poveikio CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP2C9 aktyvumui.

Dupilumabo poveikio kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų FK nesitikima. Remiantis populiacijos analize, vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančių ir dupilumabo vartojančių pacientų kiti dažniausiai kartu vartojami vaistiniai preparatai dupilumabo farmakokinetikai įtakos nedarė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys apie dupilumabo vartojimą nėščioms moterims yra riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio žalingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dupilumabo galima vartoti nėštumo metu tik tuomet, jeigu galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar dupilumabas išsiskiria į moters pieną, ar nurijus sistemiškai absorbuojamas. Sprendimą nutraukti žindymą ar gydymą dupilumabu reikia priimti, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais vaisingumo sumažėjimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dupilumabas gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant atopinį dermatitą, astmą ir LRSsNP yra injekcijos vietos reakcijos (įskaitant paraudimą, edemą, niežėjimą, skausmą, patinimą), konjunktyvitas, alerginis konjunktyvitas, artralgija, burnos pūslelinė ir eozinofilija. Gydant EoE pranešta apie papildomą nepageidaujamą injekcijos vietos reakciją – kraujosruvas. Buvo aprašyti reti seruminės ligos arba į seruminę ligą panašios reakcijos, anafilaksinės reakcijos ir opinio keratito atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje pateikiami dupilumabo saugumo duomenys daugiausia buvo gauti 12-os atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo atopiniu dermatitu, astma ir LRSsNP sergantys

pacientai, metu. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti 4 206 pacientai, kontroliuojamu periodu vartoję dupilumabo, ir 2 326 pacientai, vartoję placebo, ir pateikiami duomenys atspindi bendrąsias dupilumabo saugumo savybes.

5 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir (arba) poregistraciniu laikotarpiu, pateiktos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Dažnas	Konjunktyvitas* Burnos pūslelinė*
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnas	Eozinofilija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas Retas	Angioneurozinė edema# Anafilaksinė reakcija Seruminės ligos reakcija Į seruminę ligą panašios reakcijos
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnas Nedažnas Retas	Alerginis konjunktyvitas* Keratitas*# Blefaritas*† Akių niežėjimas*† Sausos akys*† Opinis keratitas*†#
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Nedažnas	Veido išbėrimas#
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnas	Artralgija#
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnas	Injekcijos vietos reakcijos (įskaitant paraudimą, edemą, niežėjimą, skausmą, patinimą ir kraujosruvas)

*akių sutrikimai ir burnos pūslelinė daugiausiai pasireiškė atopinio dermatito tyrimų metu.

†atopinio dermatito tyrimų metu akių niežėjimas, blefaritas ir sausos akys pasireiškė dažnai, o opinis keratitas pasireiškė nedažnai.

#pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Po dupilumabo pavartojimo buvo aprašyti anafilaksinės reakcijos, angioneurozinės edemos ir seruminės ligos arba į seruminę ligą panašių reakcijų atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Su konjunktyvitu ir keratitu susiję reiškiniai

Atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu konjunktyvitas ir keratitas dažniau pasireiškė atopiniu dermatitu sergantiems pacientams, gydytiems dupilumabu, lyginant su gavusiais placebo. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė konjunktyvitas ar keratitas, gydymo metu pasveiko arba sveiko. Praėjus 5-eriems atopinio dermatito ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metams atitinkamas konjunktyvito ir keratito dažnis išliko panašus į placebo kontroliuojamų atopinio dermatito tyrimų metu dupilumabo grupėje stebėtą dažnį. Konjunktyvito ir keratito dažnis pacientams, sergantiems astma, buvo mažas ir buvo panašus lyginant dupilumabą ir placebo. Konjunktyvito dažnis LRSsNP ir MN sergantiems pacientams, vartojantiems dupilumabą, buvo didesnis nei vartojantiems placebo,

tačiau mažesnis nei stebėtas pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu. Pranešimų apie keratito atvejus LRSsNP ar MN vystymo programos metu gauta nebuvo. Konjunktyvito dažnis EoE sergantiems pacientams buvo mažas ir panašus dupilumabo ir placebo vartojusiųjų grupėse. Pranešimų apie keratito atvejus EoE vystymo programos metu gauta nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

Herpetinė egzema

16 savaičių trukmės suaugusiųjų atopinio dermatito gydymo monoterapija tyrimų metu buvo pranešta apie herpetinę egzemą, pasireiškusią <1 % dupilumabo grupėje ir <1 % placebo grupėje. 52 savaičių atopinio dermatito gydymo dupilumabu + VKS suaugusiųjų tyrimo metu buvo pranešta apie herpetinę egzemą, pasireiškusią 0,2 % dupilumabo +VKS grupėje bei 1,9 % placebo + VKS grupėje. Ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo metu (AD-1225) praėjus 5-eriams metams šis dažnis išliko stabilus.

Eozinofilija

Dupilumabu gydytų pacientų grupėje buvo nustatytas didesnis pradinio eozinofilų skaičiaus padidėjimo, lyginant su pradine reikšme, vidurkis, palyginus su placebo gavusiais pacientais atopinio dermatito, astmos ir LRSsNP indikacijoms. Astmos atvirojo pratęsimo saugumo tyrimo (TRAVERSE) metu, taikant tiriamąjį gydymą, eozinofilų skaičius sumažėjo iki artimo pradiniam kiekiui ir grįžo į pradinį lygį. Vidutinė eozinofilų koncentracija kraujyje 20-ąją savaitę buvo mažesnė lyginant su pradine reikšme ir išliko 5-erius ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metus. Vidutinio eozinofilų skaičiaus padidėjimo kraujyje MN sergantiems pacientams (lyginant su placebo poveikiu) nenustatyta (PRIME ir PRIME2). Tyrimo gydymo laikotarpiu EoE sergančių pacientų (TREET A ir B dalys) eozinofilų skaičiaus kraujyje vidurkis ir mediana sumažėjo iki beveik pradinio rodmens arba išliko mažesni nei pradinis rodmuo.

Apie gydymo metu atsiradusią eozinofiliją ($\geq 5\ 000$ ląstelių/ μl) buvo pranešta < 3 % dupilumabu gydytų pacientų ir < 0,5 % placebo vartojusių pacientų (SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST ir VOYAGE; SINUS-24 ir SINUS-52 tyrimai; PRIME ir PRIME2; TREET A ir B dalys).

Tyrimo AD-1539 metu apie gydymo metu atsiradusią eozinofiliją ($\geq 5\ 000$ ląstelių/ μl) buvo pranešta 8,4 % dupilumabu gydytų pacientų ir 0 % placebo vartojusių pacientų, eozinofilų skaičiaus mediana gydymo laikotarpio pabaigoje sumažėjo iki mažesnio nei pradinis rodmuo.

Infekcijos

16 savaičių trukmės suaugusiųjų atopinio dermatito gydymo monoterapija klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,0 % pacientų, gydytų placebo ir 0,5 % pacientų, gydytų dupilumabu. 52 savaičių trukmės suaugusiųjų atopinio dermatito tyrimo CHRONOS metu buvo pranešimų apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 0,6 % pacientų, gydytų placebo ir 0,2 % pacientų, gydytų dupilumabu. Sunkių infekcijų dažnis per 5-erius ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metus išliko stabilus.

Apibendrinus klinikinių astmos tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. 24-ių savaičių saugumo duomenys rodo, kad buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,0 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,1 % pacientų, gavusių placebo. 52-jų savaičių trukmės tyrimo QUEST metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,4 % pacientų, gavusių placebo.

Apibendrinus klinikinių LRSsNP tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. 52-jų savaičių trukmės tyrimo SINUS-52 metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,3 % pacientų, gydytų placebo.

Apibendrinus klinikinių MN tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,3 % pacientų, vartojusių placebo.

Remiantis TREET (A ir B dalys) metu gautais saugumo duomenimis, gydant EoE, bendrasis infekcijų dažnis buvo didesnis vartojant dupilumabo (32,0 %), palyginti su placebo (24,8 %). 24-ių savaičių saugumo duomenys rodo, kad buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 0,5 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 0 % pacientų, vartojusių placebo.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant kitus gydomuosius baltymus, vartojant dupilumabo, yra imunogeninių reakcijų galimybė.

Antikūnų prieš preparatą (APP) susidarymas bendrai nebuvo susijęs su poveikiu dupilumabo koncentracijai žmogaus organizme, saugumui arba veiksmingumui.

Maždaug 5 % atopiniu dermatitu, astma ar LRSsNP sergančių pacientų, 52 savaites kartą per dvi savaites vartojusių po 300 mg dupilumabo, buvo nustatyti APP dupilumabui. Maždaug 2 % pacientų buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 2 % buvo nustatyti vaistinį preparatą neutralizuojantys antikūnai. Panašūs rezultatai buvo gauti MN sergantiems suaugusiems pacientams, kurie 24 savaites vartojo po 300 mg dupilumabo K2S, vaikų populiacijos pacientams (6 mėnesių–11 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, kurie 16 savaičių vartojo po 200 mg K2S, 200 mg K4S arba 300 mg K4S dupilumabo, ir 6–11 metų astma sergantiems pacientams, kurie 52 savaites vartojo dupilumą po 100 mg K2S arba po 200 mg K2S. Panašus APP atsakas buvo stebėtas suaugusiems pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, kurie buvo gydyti dupilumabu iki 5-erių metų ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metu.

Maždaug 16 % atopiniu dermatitu sirgusių paauglių, kurie 16 savaičių vartojo 300 mg arba 200 mg K2S dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumą; maždaug 3 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 5 % buvo aptikti neutralizuojantys antikūnai.

Maždaug 9 % astma sergančių pacientų, 52 savaites kartą per dvi savaites vartojusių po 200 mg dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumą, maždaug 4 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 4 % buvo aptikti neutralizuojantys antikūnai.

Maždaug 1 % EoE sergančių pacientų, 24 savaites kas savaitę arba kartą per dvi savaites vartojusių po 300 mg dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumą, 0 % pacientų buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 0,5 % buvo nustatyti vaistinį preparatą neutralizuojantys antikūnai.

Placebo grupėse iki 4 % pacientų, nepaisant amžiaus ar populiacijos, susidarė antikūnų dupilumabui; maždaug 2 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 1 % buvo neutralizuojančių antikūnų.

Mažiau kaip 1 % pacientų, vartojusių dupilumabo pagal patvirtintus dozavimo režimus, buvo nustatytas aukštas APP titrų susidarymas, susijęs su sumažėjusia vaistinio preparato koncentracija žmogaus organizme ir veiksmingumu. Be to, vienam pacientui pasireiškė seruminė liga, vienam – į seruminę ligą panašios reakcijos (< 0,1 %), kurios buvo susijusios su aukštais APP titrais (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Paaugliai (12-17 metų)

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 250-čia 12-17 metų pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1526), metu. Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiaisiais.

Vaikai (6-11 metų)

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 367-iais 6-11 metų pacientais, sirgusiais sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1652), metu. Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems

pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiais ir paaugliais.

Vaikai (6 mėnesių-5 metų)

Dupilumabo saugumas kartu skiriant VKS buvo įvertintas tyrimo su 161-u pacientu (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sirgusiu vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, metu, sunkiu atopiniu dermatitu sirgusių pacientų pogrupį sudarė 124 tiriamieji (AD-1539). Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo (kartu skiriant VKS) saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiais ir 6-17 metų vaikais bei paaugliais.

Atopinis plaštakų ir pėdų dermatitas

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 27 pediatrijiniais pacientais (12–17 metų amžiaus), sirgusiais vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu plaštakų ir pėdų dermatitu (AD-1924), metu. Iki 16 savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, nustatytą tyrimų su vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiais ir 6 mėnesių bei vyresniais vaikais ir paaugliais metu.

Astma

Paaugliai (12-17 metų)

Į 52-jų savaitių trukmės QUEST tyrimą buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys astma. Stebėtas saugumo pobūdis buvo panašus į saugumo pobūdį, stebėtą suaugusiesiems.

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (TRAVERSE) su 89 paaugliais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkia astma, metu. Šio tyrimo metu pacientai buvo stebimi iki 96-os savaitės. Dupilumabo saugumo duomenys tyrimo TRAVERSE metu sutapo su saugumo duomenimis, stebėtais pagrindinių astmos tyrimų metu gydant 52 savaites.

Vaikai (6-11 metų)

6–11 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma (VOYAGE), pranešta apie papildomą nepageidaujamą reakciją enterobiozę, kuri pasireiškė 1,8 % (5 pacientams) dupilumabo grupėse ir neatsirado nė vienam pacientui placebo grupėje. Visi enterobiozės atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir pacientai pasveiko skyrus gydymą helmintus veikiančiais vaistiniais preparatais be gydymo dupilumabu nutraukimo.

6–11 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma, apie eozinofiliją (eozinofilų kiekis kraujyje $\geq 3\ 000$ ląstelių/ μ l arba nepageidaujamas reiškinys tyrėjo nuomone) pranešta 6,6 % tiriamųjų dupilumabo grupėse ir 0,7 % pacientų placebo grupėje. Dauguma eozinofilijos atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir nebuvo susiję su klinikiniais simptomais. Tokie atvejai buvo laikini, laikui bėgant silpnėjo ir gydymo dupilumabu dėl jų nutraukti nereikėjo.

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo tęstinio tyrimo (EXCURSION) metu, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo arba sunkia astma sergantys 6-11 metų vaikai, prieš tai dalyvavę VOYAGE tyrime. Iš 365 pacientų, kurie buvo įtraukti į EXCURSION tyrimą, 350 pacientų baigė 52 savaitių gydymą, o 228 pacientai baigė gydymą, kurio bendroji trukmė buvo 104 savaitės (VOYAGE ir EXCURSION). EXCURSION tyrimo metu nustatytos dupilumabo ilgalaikio saugumo savybės atitiko saugumo savybes, nustatytas pagrindinio astmos tyrimo (VOYAGE) metu taikant 52 savaitių trukmės gydymą.

EoE

Į TREET (A ir B dalys) tyrimus iš viso buvo įtraukti 99 12–17 metų paaugliai, sergantys EoE. Stebėtas saugumo pobūdis buvo panašus į saugumo pobūdį, stebėtą suaugusiesiems.

Ilgalaikis saugumas

Atopinis dermatitas

Iki 52-osios savaitės dupilumabo + VKS (tyrimas CHRONOS) saugumo pobūdis atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems išliko toks pat, koks buvo stebėtas 16-ąją savaitę. Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 6 mėnesių–17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1434). Dupilumabo saugumo pobūdis 52 savaites stebėtiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį stebėtą 16-ąją tyrimų AD-1526, AD-1652 ir AD-1539 savaitę. Ilgalaikio dupilumabo saugumo pobūdis stebėtas vaikams ir paaugliams buvo panašus į stebėtą atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems.

III fazės daugiacentrio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) su 2 677 suaugusiaisiais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, įskaitant 179 tiriamuosius, kurie užbaigė bent 260 tyrimo savaitių, metu buvo vertinamas 300 mg per savaitę (99,7 %) kartotinių dupilumabo dozių ilgalaikis saugumas. Ilgalaikio dupilumabo saugumo duomenys, stebėti šiame tyrime iki 5-erių metų, buvo tokie patys, kaip ir stebėti kontroliuojamų tyrimų metu.

Astma

Dupilumabo saugumo pobūdis 96-ių savaitių trukmės ilgalaikio saugumo tyrimo (TRAVERSE) metu buvo panašus į pagrindinių astmos tyrimų metu iki 52-jų savaitių taikyto gydymo metu stebėtą saugumo pobūdį.

Dupilumabo saugumo savybės astma sergantiems 6-11 metų vaikams, kurie dalyvavo 52 savaitių trukmės ilgalaikiame saugumo tyrime (EXCURSION), atitiko saugumo savybes, nustatytas pagrindinio astmos tyrimo (VOYAGE) metu taikant 52 savaitių trukmės gydymą.

LRSsNP

Dupilumabo saugumo pobūdis suaugusiesiems, sergantiems LRSsNP, 52-ąją savaitę buvo toks pat kaip stebėtas 24-ąją savaitę.

Eozinofilinis ezofagitas

Dupilumabo saugumo pobūdis 52-ąją savaitę iš esmės buvo toks pat kaip stebėtas 24-ąją savaitę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio dupilumabo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti dermatologiniai vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai dermatitui gydyti, išskyrus kortikosteroidus, ATC kodas: D11AH05

Veikimo mechanizmas

Dupilumabas yra rekombinantinis žmogaus IgG4 monokloninis antikūnas, kuris slopina interleukino-4 ir interleukino-13 signalų perdavimą. Dupilumabas slopina IL-4 signalų perdavimą per I tipo receptorių (IL-4Rα/γc), abiejų interleukinų – ir IL-4, ir IL-13 – signalų perdavimą per II tipo receptorių (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 ir IL-13 yra pagrindiniai citokinai, dalyvaujantys žmogaus 2 tipo uždegimo sukeltose ligose, tokiose kaip atopinis dermatitas, astma, LRSsNP, MN ir EoE,. Kai dupilumabas užblokuoja IL-4/IL-13 susidarymo kelią, sumažėja daug 2 tipo uždegimo mediatorių.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių atopinio dermatito tyrimų metu gydymas dupilumabu buvo susijęs su 2 tipo imuniteto biologinių žymenų, tokių, kaip užkrūčio liauka ir aktyvacija reguliuojamo chemokino (TARC/CCL17), bendrojo serumo IgE ir alergenui specifinio IgE, koncentracijos sumažėjimu kraujo serume, palyginus su pradiniu įvertinimu. Gydant dupilumabu suaugusius ir paauglius, sergančius atopiniu dermatitu, buvo pastebėtas laktatdehidrogenazės (LDH), biologinio žymens, susijusio su AD ligos aktyvumu ir sunkumu, sumažėjimas.

Astma sergantiems suaugusiesiems ir paaugliams gydymas dupilumabu, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino FeNO ir cirkuliuojančių eotaksino-3, bendrojo IgE, alergenui specifinio IgE, TARC ir periostino (klinikinių tyrimų metu vertintų 2 tipo biologinių žymenų) koncentracijas. Tokie 2 tipo uždegimo biologinių žymenų sumažėjimai buvo panašūs tiriamiesiems vartojant 200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites ir 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites režimais. Astma sergantiems vaikų populiacijos pacientams (6–11 metų) gydymas dupilumabu, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino FeNO ir cirkuliuojančių bendrojo IgE, alergenui specifinio IgE ir TARC (klinikinių tyrimų metu vertintų 2 tipo biologinių žymenų) koncentracijas. Šie žymenys po 2 savaičių gydymo buvo beveik maksimaliai nuslopinti, išskyrus IgE, kurio koncentracija mažėjo lėčiau. Šis poveikis išliko viso gydymo metu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant atopiniam dermatitui

Suaugusieji, sergantys atopiniu dermatitu

Dupilumabo, vartojamo monoterapijai ir kartu su vietiniais kortikosteroidais, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas trijų pagrindinių atsitiktinės atrankos dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų (SOLO 1, SOLO 2 ir CHRONOS) metu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 2119 pacientų, kurie buvo 18 metų ir vyresni, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu (AD), kuris apibrėžtas pagal Tyrėjo bendrojo įvertinimo (TBI) (angl. *IGA, Investigator's Global Assessment*) skalę ≥ 3 , pagal Egzemos išplitimo ir sunkumo skalę (EIS) (angl. *EASI, Eczema Area and Severity Index*) skalę ≥ 16 , esant mažiausiai ≥ 10 % pažeistam kūno paviršiaus plotui (KPP). Į tris tyrimus atrinktiems tinkamiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinius vaistinius preparatus.

Visų trijų tyrimų metu pacientams dupilumabas buvo leidžiamas po oda, skiriant: 1) pradinę 600 mg dupilumabo dozę (dvi 300 mg injekcijas) per 1 parą, po kurios skirta po 300 mg dozę vieną kartą per dvi savaites; arba 2) pradinę 600 mg dupilumabo dozę per 1 parą, po kurios skirta po 300 mg dozę vieną kartą per savaitę; arba 3) atitinkamą placebo. Jeigu reikėjo kontroliuoti netoleruojamus atopinio dermatito simptomus, pacientams buvo leidžiama tyrėjo nuožiūra gauti gelbstimąjį gydymą (tai yra, stipresnius vietinius steroidus arba sisteminius imunosupresantus). Pacientai, kurie gavo gelbstimąjį gydymą, buvo laikomi tyrimo metu nepasiekusiais atsako.

Vertinimo kriterijai

Visuose trijuose pagrindiniuose tyrimuose gretutiniai pagrindiniai vertinimo kriterijai buvo pacientų, pagal TBI įvertintų 0 arba 1 („švarių“ arba „beveik švarių“), proporcija, rodikliams sumažėjus ≥ 2 balais pagal 0-4 TBI skalę, ir pacientų, kuriems nustatytas pagerėjimas mažiausiai 75 % pagal EIS

skalę (EIS-75), proporcija. Pagrindinės antrinės ir kitos kliniškai reikšmingos antrinės vertinimosios baigtys pateiktos 5 lentelėje.

Pradinio įvertinimo charakteristikos

Monoterapijos tyrimuose (SOLO 1 ir SOLO 2) visose trijose grupėse, kurioms buvo taikytas gydymas, tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 38,3 metų, svorio vidurkis buvo 76,9 kg, 42,1 % tiriamųjų buvo moterys, 68,1 % tiriamųjų buvo baltaodžiai, 21,8 % – azijiečių kilmės, 6,8 % – juodaodžiai. Šiuose tyrimuose 51,6 % pacientų pradinio įvertinimo metu pagal TBI buvo nustatyta 3 (vidutinio sunkumo AD), 48,3 % pacientams pradinio įvertinimo metu pagal TBI buvo nustatyta 4 (sunkus AD), 32,4 % pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas sisteminiais imunosupresantais. Pradinio įvertinimo metu vertinimo pagal EIS vidurkis buvo 33,0, kas savaitę apskaičiuotas niežėjimo vertinimo pagal Skaitmeninę vertinimo skalę (SVS) vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 7,4, įvertinimo pagal POEM skalę vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 20,5, įvertinimo pagal DLQI skalę vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 15,0, įvertinimo pagal HADS vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 13,3.

Tuo pat metu vartojamų VKS tyrime (CHRONOS) visose tiriamųjų grupėse amžiaus vidurkis buvo 37,1 metų, svorio vidurkis buvo 74,5 kg, 39,7 % tiriamųjų buvo moterys, 66,2 % tiriamųjų buvo baltaodžiai, 27,2 % – azijiečių kilmės, 4,6 % – juodaodžiai. Šiame tyrime 53,1 % pacientų pradinio įvertinimo metu pagal TBI buvo nustatyta 3, 46,9 % pacientams pradinio įvertinimo metu pagal TBI buvo nustatyta 4, ir 33,6 % pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas sisteminiais imunosupresantais. Pradinio įvertinimo metu vertinimo pagal EIS vidurkis buvo 32,5, kas savaitę apskaičiuotas niežėjimo vertinimo pagal SVS vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 7,3, įvertinimo pagal POEM skalę vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 20,1, įvertinimo pagal DLQI skalę vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 14,5, įvertinimo pagal HADS vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 12,7.

Klinikinis atsakas

16 savaičių trukmės monoterapijos tyrimai (SOLO 1 ir SOLO 2) ir 52 savaičių trukmės vartojimo kartu su VKS tyrimas (CHRONOS)

SOLO 1, SOLO 2 ir CHRONOS tyrimų metu, vertinant pokyčius nuo pradinio įvertinimo iki 16 savaitės, reikšmingai didesnė pacientų, atsitiktine tvarka atrinktų gauti dupilumabą, proporcija pasiekė TBI 0 ar 1 atsaką, EIS-75 ir (arba) jiems buvo nustatytas niežėjimo sumažėjimas pagal SVS (pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis) ≥ 4 punktais, palyginus su placebo (žr. 5 lentelę).

Reikšmingai didesnė pacientų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į vieno arba su VKS vartojamo dupilumabo grupę, dalis pasiekė greitą niežėjimo susilpnėjimą, vertinant pagal SVS, palyginus su placebo arba su placebo + VKS (apibrėžiama kaip pagerėjimas ≥ 4 balais jau 2 savaitę; atitinkamai $p < 0,01$ ir $p < 0,05$).

CHRONOS tyrimo metu iki 52 savaitės buvo stebimas ilgalaikis gydymo dupilumabu poveikis (žr. 6 lentelę).

Visų trijų tyrimų gretutinių pagrindinių, pagrindinių antrinių ir kitų kliniškai reikšmingų antrinių vertinimo baigčių veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Dupilumabo monoterapijos veiksmingumo rezultatai 16 savaitę (PAR – pilnas analizės rinkinys) ir vartojimo kartu su VKS^a rezultatai 16 savaitę ir 52 savaitę

	SOLO 1 16 savaitę (PAR) ^b		SOLO 2 16 savaitę (PAR) ^b		CHRONOS 16 savaitę (PAR) ^h		CHRONOS 52 savaitę (PAR 52 savaitę) ^h	
	Placebas	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites	Placebas	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites	Placebas + VKS	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites + VKS	Placebas + VKS	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites + VKS
<i>Atsitiktinai atrinkti pacientai</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
TBI 0 arba 1 ^c , pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis % ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EIS-50, pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis % ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EIS-75, pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis % ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EIS-90, pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis % ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
Niežėjimo vertinimas pagal SVS, MK vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo % (+/- SK)	- 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)
Niežėjimo vertinimas pagal SVS (pagerėjimas ≥ 4 punktais), atsaką pasiekusių pacientų dalis % ^{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)

MK = mažiausi kvadratai; SK = standartinė paklaida

^a visiems pacientams buvo skiriamas bazinis gydymas vietiniais kortikosteroidais ir pacientams buvo leidžiama naudoti vietinius kalcineurino inhibitorius.

^b pilnas analizės rinkinys (PAR) apima visus atsitiktinai atrinktus pacientus.

^c pacientas, kuriam nustatytas atsakas, apibrėžiamas kaip pacientas, kuriam pagal TBI nustatyta 0 arba 1 („švarus“ arba „beveik švarus“), sumažėjus vertinimui pagal 0–4 TBI skalę ≥ 2 balais.

^d pacientai, kuriems buvo skiriamas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba kuriems trūko duomenų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^e bendras pacientų skaičius buvo skaičius pacientų, kurių pradinis niežėjimo vertinimas pagal SVS buvo ≥ 4 .

^f reikšmingai didesnei pacientų, gydomų dupilumabu, daliai 2 savaitę buvo nustatytas niežėjimo pagerėjimas, vertinant pagal SVS skalę, ≥ 4 balais, palyginus su placebo ($p < 0,01$).

^g p-reikšmė $< 0,0001$, statistiškai reikšminga, palyginus su placebo, pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą.

^h pilnas analizės rinkinys (PAR) apima visus atsitiktinai atrinktus pacientus. PAR 52 savaitę apima visus atsitiktinai atrinktus pacientus mažiausiai vienerius metus prieš pirminės analizės galutinės pabaigos datą.

ⁱ nominali p-reikšmė = 0,0005.

^j nominali p-reikšmė $< 0,0001$.

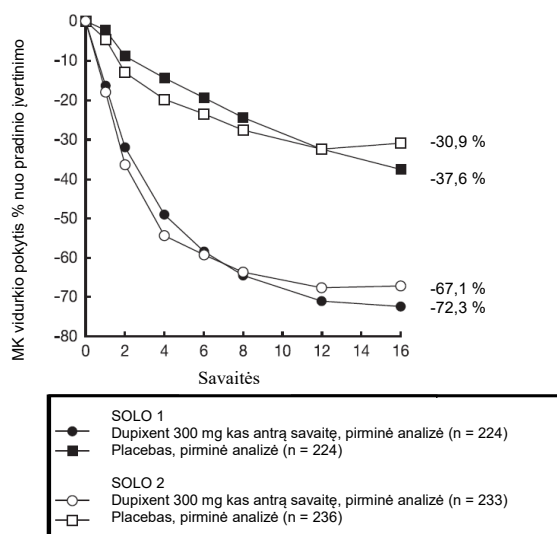
SOLO1, SOLO2 ir CHRONOS tyrimų metu panašūs rezultatai buvo gauti pacientams skiriant 300 mg dupilumabo kas savaitę.

1a ir 1b paveikslėliuose parodytas procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis, vertinant EIS, ir procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis, vertinant SVS, atitinkamai iki 16 savaitės SOLO1 ir SOLO2 tyrimuose.

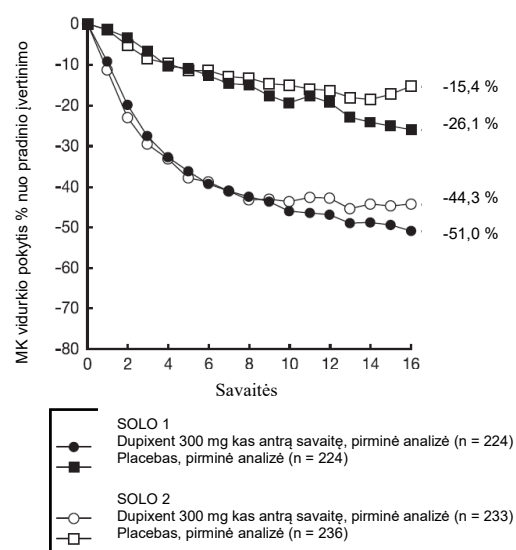
2a ir 2b paveikslėliuose parodytas procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis, vertinant EIS, ir procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis, vertinant SVS, atitinkamai iki 52 savaitės CHRONOS tyrime.

1 paveikslėlis. Procentinio pokyčio, palyginus su pradiniu įvertinimu, vidurkis, vertinant pagal EIS (1a pav.) ir SVS (1b pav.), SOLO 1^a ir SOLO 2^a tyrimuose (PAR)^b

1a paveikslėlis. SOLO 1 ir SOLO 2 (EIS)



1b paveikslėlis. SOLO 1 ir SOLO 2 (SVS)



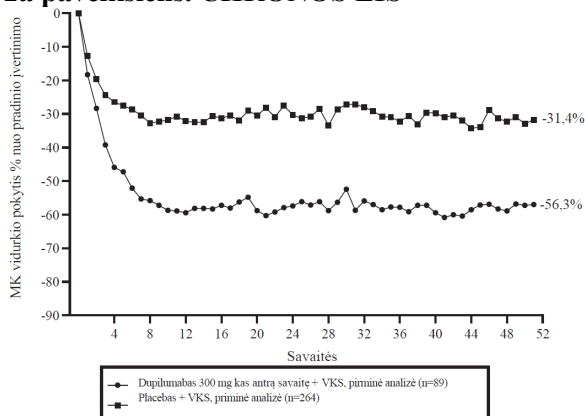
MK = mažiausi kvadratai

^a Pirminėse veiksmingumo vertinamosiose baigčių analizėse pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba kuriems trūko duomenų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

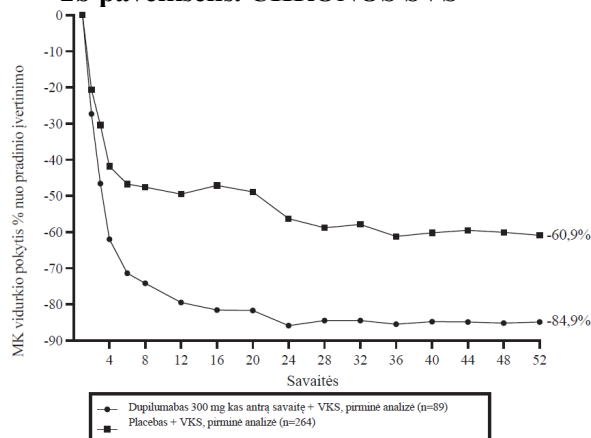
^b Pilnas analizės rinkinys (PAR) apima visus atsitiktinai atrinktus pacientus.

2 paveikslėlis. Procentinio pokyčio, palyginus su pradiniu įvertinimu, vidurkis, vertinant pagal EIS ir niežulį vertinant pagal SVS, CHRONOS tyrime^a (PAR 52 savaitę)^b

2a paveikslėlis. CHRONOS EIS



2b paveikslėlis. CHRONOS SVS



MK = mažiausi kvadratai

^a Pirminėse veiksmingumo vertinimo kriterijų analizėse pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba kuriems trūko duomenų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^b PAR 52 savaitę apima visus atsitiktinai atrinktus pacientus mažiausiai vienerius metus prieš pirminės analizės galutinės pabaigos datą.

Gydymo poveikis pogrupiuose (suskirsčius pagal svorį, amžių, lytį, rasę ir bazinį gydymą, įskaitant imunosupresantus) SOLO 1, SOLO 2 ir CHRONOS tyrimuose atitiko visų tyrime dalyvavusių pacientų rezultatus kiekvieno iš šių tyrimų metu.

Klinikinis atsakas pacientams, kurių ligos požymiai nepakankamai kontroliuojami, vartojant ciklosporiną, kurie šio preparato netoleruoja arba kuriems gydymas ciklosporinu nėra patartinas (CAFE tyrimas)

CAFE tyrimo metu buvo tiriamas dupilumabo veiksmingumas, palyginus su placebo, jo skiriant 16 savaičių kartu su VKS suaugusiems pacientams, sergantiems AD, kurio požymiai nepakankamai kontroliuojami geriamuoju ciklosporinu, netoleruojantiems šio preparato arba kai gydymas šiuo metu kontraindikuotinas arba nėra patartinas.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 325 pacientai, iš jų 210 anksčiau vartojo ciklosporiną, o 115 pacientų niekada nebuvo vartoję ciklosporino, nes gydymas ciklosporinu buvo mediciniškai nepatartinas. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 38,4 metų, 38,8 % tiriamųjų buvo moterys. Pradinio įvertinimo metu vertinimo pagal EIS vidurkis buvo 33,1, pažeisto kūno paviršiaus ploto vidurkis buvo 55,7, kas savaitę apskaičiuotas niežėjimo vertinimo pagal SVS vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 6,4, įvertinimo pagal DLQI skalę vidurkis pradinio įvertinimo metu buvo 13,8.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (dalis pacientų, kuriems nustatytas EIS-75) ir antrinės vertinamosios baigtys 16 savaitę CAFE tyrime apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. Pagrindinių ir antrinių vertinimo kriterijų CAFE tyrime rezultatai

	Placebas + VKS	300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites + VKS	300 mg dupilumabo kas savaitę + VKS
<i>Atsitiktinai atrinkti pacientai</i>	108	107	110
EIS-75, pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius %	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EIS, MK pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis % (+/-SK)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Niežėjimo vertinimas pagal SVS, MK pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis % (+/- SK)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, MK pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (SK)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(visos p-reikšmės < 0,0001, statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą)

52 savaičių CHRONOS tyrimo pacientų pogrupyje, panašiam į CAFE tyrimo tiriamuosius, EIS-75 16 savaitę pasiekė 69,6 % 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites gydytų pacientų, palyginus su 18,0 % placebo gavusių pacientų, 52 savaitę – 52,4 % 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites gydytų pacientų, palyginus su 18,6 % placebo gavusių pacientų. Šiame pogrupyje niežėjimo vertinimo pagal SVS procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo -51,4 % ir -30,2 % 16 savaitę ir -54,8 % ir -30,9 % 52 savaitę, atitinkamai vartojant 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites ir placebo.

Atsako išlaikymas ir trukmė (SOLO CONTINUE tyrimas)

Siekiant įvertinti atsako išlaikymą ir trukmę, tiriamieji, kuriems buvo taikomas gydymas dupilumabu 16 savaičių SOLO 1 ir SOLO 2 tyrimuose, kurie pasiekė TBĮ 0 arba 1 arba EIS-75, buvo pakartotinai atsitiktine tvarka atrinkti į SOLO CONTINUE tyrimą papildomam 36 savaičių trukmės gydymui dupilumabu arba placebo, kaupiamajam 52 savaičių trukmės tyrimo gydymui. Vertinimo kriterijai buvo vertinami 51 arba 52 savaites.

Pagrindiniai gretutiniai vertinimo kriterijai buvo skirtumas tarp EIS rodiklių pradinio įvertinimo metu (0 savaitę) ir 36 savaitę, vertinant procentinius rodiklių skirtumus SOLO 1 ir SOLO 2 tyrimuose, ir procentinis pacientų, pasiekusių EIS-75 36 savaitę, kiekis, palyginus su pacientų su EIS-75 kiekiu pradinio įvertinimo metu.

Pacientams, kurie tęsė preparato vartojimą tokia pačia doze, kaip jie buvo gydomi SOLO 1 ir SOLO 2 tyrimuose (300 mg preparato kartą per 2 savaites arba 300 mg preparato kas savaitę), buvo nustatytas optimalus poveikis klinikinio atsako palaikymui. Kai buvo skiriamos kitokios preparato dozės, veiksmingumas mažėjo priklausomai nuo dozės.

Pagrindiniai ir antriniai vertinimo kriterijai 52 tyrimo SOLO CONTINUE savaitę apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. Pagrindinių ir antrinių vertinimo kriterijų rezultatai tyrime SOLO CONTINUE

	Placebas	Dupilumabas 300 mg		
	N=83	Kartą per 8 savaites N=84	Kartą per 4 savaites N=86	Kartą per 2 savaites / kas savaitę N=169
Gretutiniai pagrindiniai vertinimo kriterijai				
MK pokyčių vidurkis (SK) tarp pradinio įvertinimo ir 36 savaitės, vertinant procentinius EIS skalės pokyčius iš pirmojo tyrimo pradinio įvertinimo duomenų	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Pacientų su EIS-75 procentinis kiekis 36 savaitę, palyginus su pacientais su EIS-75 pradinio įvertinimo metu, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Pagrindiniai antriniai vertinimo kriterijai				
Pacientų, kurių atsakas pagal TBĮ 36 savaitę išliko 1 pradinio įvertinimo punkte tarp pacientų, kurių įvertinimas pagal TBĮ pradinio įvertinimo metu buvo (0, 1), n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Pacientų, kurių atsakas pagal TBĮ 36 savaitę buvo (0,1), procentinis kiekis tarp pacientų, kurių įvertinimas pagal TBĮ pradinio įvertinimo metu buvo (0, 1), n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Pacientų, kurių didžiausias niežėjimas pagal SVS, vertinant 35 savaitę, padidėjo ≥ 3 punktais nuo pradinio įvertinimo, tarp pacientų, kurių didžiausias niežėjimas pagal SVS pradinio įvertinimo metu buvo ≤ 7 , n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p-reikšmė < 0,05, *p-reikšmė < 0,01, **p-reikšmė < 0,001, ***p-reikšmė $\leq 0,0001$ (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą)

SOLO CONTINUE tyrimo metu buvo pastebėta APP atsiradimo tendencija, esant didesniems dozavimo intervalams. APP, atsiradę gydymo metu: kas savaitę: 1,2 %; kartą per 2 savaites: 4,3 %; kartą per 4 savaites: 6,0 %; kartą per 8 savaites: 11,7 %. APP atsakas, trunkantis ilgiau kaip 12 savaičių: kas savaitę: 0,0 %; kartą per 2 savaites: 1,4 %; kartą per 4 savaites: 0,0 %; kartą per 8 savaites: 2,6 %.

Gyvenimo kokybė / pranešimai apie išėjimą iš pacientų, sergančių atopiniu dermatitu

Abiejuose monoterapijos tyrimuose (SOLO 1 ir SOLO 2) 300 mg dupilumabo, vartojamo kartą per 2 savaites, ir 300 mg dupilumabo, vartojamo kartą per savaitę, grupėse, palyginus su placebo grupe, reikšmingai susilpnėjo simptomai, apie kuriuos pranešė pacientai, sumažėjo AD įtaka miegui, susilpnėjo nerimo ir depresijos simptomai (vertinant pagal HADS) bei pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, kuri buvo vertinama POEM ir DLQI bendromis skalėmis 16 savaitę (žr. 9 lentelę).

Panašiai ir kartu su dupilumabu vartojamų VKS tyrime (CHRONOS) 52 savaitę 300 mg dupilumabo, vartojant kartą per 2 savaites, + VKS ir 300 mg dupilumabo kas savaitę + VKS, palyginus su placebo + VKS, susilpnino simptomus, apie kuriuos pranešdavo pacientai, ir AD poveikį miegui bei su

sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, kurie atitinkamai vertinti POEM ir DLQI bendromis skalėmis (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Papildomų antrinių vertinimo baigčių rezultatai, dupilumabą skiriant monoterapijai, 16 savaitę bei kartu vartojant VKS 16 savaitę ir 52 savaitę

	SOLO 1 16 savaitė (PAR)		SOLO 2 16 savaitė (PAR)		CHRONOS 16 savaitė (PAR)		CHRONOS 52 savaitė (PAR 52 savaitė)	
	Placebas	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites	Placebas	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites	Placebas + VKS	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites + VKS	Placebas + VKS	Dupilumabas 300 mg kartą per 2 savaites + VKS
<i>Atsitiktinai atrinkti pacientai</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, MK vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo (SK)	-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, MK vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo (SK)	-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, MK vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo (SK)	-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 (pagerėjimas ≥ 4 balais), atsaką pasiekusių pacientų skaičius % ^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 (pagerėjimas ≥ 4 balais), atsaką pasiekusių pacientų skaičius % ^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)
Pacientų, kurių HADS-nerimo ir HADS-depresijos skalės pasiekė < 8, skaičius % ^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)

MK = mažiausi kvadratai; SK = standartinė paklaida

^a p-reikšmė < 0,0001, ^b p-reikšmė < 0,001, ^c p-reikšmė < 0,05 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą).

^d bendras pacientų skaičius buvo skaičius pacientų, kurių pradinis niežėjimo vertinimas buvo DLQI, POEM ir HADS.

^e nominali p-reikšmė < 0,05, ^f nominali p-reikšmė < 0,0001, ^g nominali p-reikšmė < 0,001.

SOLO1, SOLO2 ir CHRONOS tyrimų metu panašūs rezultatai buvo gauti pacientams skiriant 300 mg dupilumabo kas savaitę.

Paaugliai (12-17 metų), sergantys atopiniu dermatitu

Dupilumabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas paaugliams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1526) metu su 251 paaugliu nuo 12 iki 17 metų, sirgusiu vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu (AD), kuris apibrėžtas pagal Tyrėjo bendrojo įvertinimo (TBI) (angl. IGA, *Investigator's Global Assessment*) skalę ≥ 3 balais bendrai vertinant AD pažeidimus, sunkumo skalei esant nuo 0 iki 4, pagal Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalę (angl. EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 , skalei esant nuo 0 iki 72, esant mažiausiai ≥ 10 % pažeistam kūno paviršiaus plotui (KPP). Į šį tyrimą įtrauktiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus.

Pacientams dupilumabas buvo leidžiamas po oda, skiriant: 1) pradinę 400 mg dupilumabo dozę (dvi 200 mg injekcijas) 1-ąją dieną, paskui po 200 mg kas antrą savaitę, jei jie tyrimo pradžioje svėrė < 60 kg, arba 600 mg dupilumabo pradinę dozę (dvi 300 mg injekcijas) 1-ąją dieną ir paskui po 300 mg kas antrą savaitę, jei jų svoris tyrimo pradžioje buvo ≥ 60 kg; arba 2) pradinę 600 mg dupilumabo dozę (dvi 300 mg injekcijas) 1-ąją dieną, paskui po 300 mg kas 4 savaites, neatsižvelgiant į tyrimo pradžioje buvusį svorį; arba 3) atitinkantį placebo. Jei buvo reikalinga suvaldyti netoleruojamus simptomus, pacientams tyrėjo nuožiūra buvo leidžiama gauti gelbstimajį gydymą. Buvo laikoma, kad pacientams, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*), atsakas nepasireiškė.

Vidutinis šiame tyrime dalyvavusiųjų amžius buvo 14,5 metų, kūno svorio mediana buvo 59,4 kg, 41,0 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 62,5 % baltodžiai, 15,1 % buvo azijiečiai ir 12 % buvo juodaodžiai. Tyrimo pradžioje 46,2 % pacientų TBI balas buvo 3 (vidutinio sunkumo AD), 53,8 % TBI balas buvo 4 (sunkus AD), pažeisto kūno paviršiaus ploto vidurkis buvo 56,5 %, o 42,4 % pacientų prieš tai buvo gydyti sisteminiais imunosupresantais. Taip pat Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalės balas buvo 35,5, pradinis vidutinis savaitės niežėjimas pagal Skaitmeninės vertinimo skalės (SVS) balą buvo 7,6, pradinis vidutinis į pacientą orientuoto egzemos matmens (angl. POEM, *Patient Oriented Eczema Measure*) balas buvo 21,0, ir pradinis vidutinis vaikų dermatologinio gyvenimo kokybės rodiklio (angl. *CDLQI*, *Children Dermatology Life Quality Index*) balas buvo 13,6. Bendrai 92,0 % pacientų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė, 65,6 % buvo alerginis rinitas, 53,6 % buvo astma ir 60,8 % buvo alergija maistui.

Kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių TBI 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“), pagerėjimas bent 2 balais, proporcija ir pacientų, kurių ESI-75 (bent 75 % ESI pagerėjimas), proporcija 16 savaitę lyginant su pradiniu vertinimu.

Klinikinis atsakas

Paauglių atopinio dermatito tyrimo 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. Dupilumabo tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais paaugliais 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai (PAR)

	AD-1526 (PAR) ^a	
	Placebas	Dupilumabas 200 mg (<60 kg) ir 300 mg (≥60 kg) kas antrą sav.
Pacientų atsitiktinėje atrankoje	85^a	82^a
TBĮ 0 arba 1 ^b , %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	2,4 %	24,4 % ^d
ESI-50, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	12,9 %	61,0 % ^d
ESI-75, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	8,2 %	41,5 % ^d
ESI-90, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	2,4 %	23,2 % ^d
ESI, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Niežėjimo SVS, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Niežėjimo SVS (≥4 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	9,5 %	63,4 % ^e

^a pilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^b tiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBĮ yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“), kai įvertinimas TBĮ skalėje nuo 0 iki 4 sumažėjo ≥2 balais.

^c pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba tie, kurių duomenų trūksta, buvo laikomi nepasiekusiais atsako (58,8 % ir 20,7 % atitinkamai placebo ir dupilumabo grupėje).

^d p-reikšmė < 0,0001 (statistiškai reikšminga, palyginus su placebo, pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą).

^e nominali p-reikšmė < 0,0001.

Gelbstimojo gydymo (ant odos vartojamų kortikosteroidų, sisteminių kortikosteroidų ar sisteminių nesteroidinių imunosupresantų) prireikė didesniai procentui pacientų, atsitiktinai paskirtų į placebo grupę, lyginant su dupilumabo grupe (atitinkamai 58,8 % ir 20,7 %).

Reikšmingai didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumabą, pasireiškė greitas niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas jau 4-ąją savaitę, nominali p < 0,001) ir pacientų, kuriems pasireiškė niežėjimo SVS atsakas, proporcija toliau didėjo viso gydymo periodo metu.

Dupilumabo grupėje lyginant su placebo reikšmingai pagerėjo simptomai apie kuriuos pranešė pacientai, AD įtaka miegui ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, kaip buvo išmatuota 16-ąją savaitę naudojant POEM ir CDLQI skales.

Ilgalaikis dupilumabo veiksmingumas paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, kurie jau anksčiau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškusi 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės.

Vaikų populiacija (6–11 metų)

Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumas ir saugumas vaikams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1652) metu

su 367 pacientais nuo 6 iki 11 metų, sirgusiais sunkiu AD, kuris apibrėžtas pagal Tyrėjo bendrojo įvertinimo (TBI) (angl. IGA, *Investigator's Global Assessment*) skalę 4 balais (skalėje nuo 0 iki 4), pagal Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalę (angl. EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 21 (skalėje nuo 0 iki 72) ir kai pažeista mažiausiai ≥ 15 % kūno paviršiaus ploto (KPP). Į šį tyrimą įtrauktiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus. Įtraukimas buvo stratifikuojamas pagal kūno svorį pradinio vertinimo metu (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Dupilumabo K2S +VKS grupėje pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę < 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 200 mg dozę, vėliau nuo 2-os iki 14-os savaitės jie vartojo po 100 mg K2S, o pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę ≥ 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 400 mg dozę, vėliau nuo 2-os iki 14-os savaitės K2S vartojo po 200 mg. Dupilumabo K4S + VKS grupėje pacientai nepriklausomai nuo svorio 1-ąją dieną vartojo pradinę 600 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės vartojo po 300 mg K4S.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo 8,5 metų, svorio mediana – 29,8 kg, 50,1 % buvo mergaitės, 69,2 % buvo baltaodžiai, 16,9 % buvo juodaodžiai ir 7,6 % buvo azijiečiai. Tyrimo pradžioje buvo pažeista 57,6 % KPP ir 16,9 % tiriamųjų buvo prieš tai vartoję sisteminių nesteroidinių imunosupresantų. Taip pat tyrimo pradžioje vidutinis EIS balas buvo 37,9, o blogiausio dienos niežėjimo savaitės vidurkis buvo 7,8, skalei esant nuo 0 iki 10, pradinis SCORAD balas buvo 73,6, pradinis POEM skalės balas buvo 20,9 ir pradinis CDLQI buvo 15,1. Bendrai 91,7 % tiriamųjų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė; 64,4 % buvo alergijos maistui, 62,7 % buvo kitų alergijų, 60,2 % sirgo alerginiu rinitu ir 46,7 % sirgo astma.

Gretutinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių TBI buvo 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“) ir pagerėjimas bent dviem balais, bei pacientų, kurie pasiekė EIS-75 (bent 75 % pagerėjimas pagal EIS), proporcija 16-ąją savaitę.

Klinikinis atsakas

11 lentelėje pateikiami patvirtintų dozavimo režimų pasiskirstymo pagal pradinį svorį rezultatai.

11 lentelė. Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumo rezultatai tyrime AD-1652 16-ąją savaitę (PAR)^a

	Dupilumabas 300 mg K4S ^d + VKS	Placebas +VKS	Dupilumabas 200 mg K2S ^e + VKS	Placebas + VKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
TBI 0 ar 1 ^b , %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
ESI-50, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
ESI-75, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
ESI-90, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
ESI, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Niežėjimo SVS, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Niežėjimo SVS (> 4 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %

CDLQI, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a pilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^b tiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBĮ yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“).

^c pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba kurių duomenų trūko, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^d 1-ąją dieną pacientai gavo 600 mg dupilumabo (žr. 5.2 skyrių).

^e 1-ąją dieną pacientai gavo 400 mg (pradinis svoris ≥ 30 kg) dupilumabo.

^f p-reikšmė < 0,0001 (statistiškai reikšminga, palyginus su placebo, pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą).

^g nominalios p-reikšmės < 0,0001.

^h nominali p-reikšmė = 0,0002.

Didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumabą ir VKS, pasireiškė sunkiausio niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo ir VKS (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas 4-ąją savaitę).

Dupilumabo grupėje lyginant su placebo reikšmingai pagerėjo simptomai, apie kuriuos pranešė pacientai, AD įtaka miegui ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, kaip buvo išmatuota 16-ąją savaitę naudojant POEM ir CDLQI skales.

Ilgalaikis dupilumabo ir VKS veiksmingumas ir saugumas vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, kurie jau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo ir VKS klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškusi 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės. Kai kuriems pacientams, gydomiems 300 mg dupilumabo K4S + VKS, ir toliau buvo stebima klinikinė nauda padidinus dozę iki 200 mg dupilumabo K2S + VKS. Tyrimų AD-1526 ir AD-1652 metu dupilumabo saugumo duomenys pacientams, stebėtiems iki 52-os savaitės, buvo panašūs į saugumo duomenis, stebėtus 16-ąją savaitę.

Vaikų populiacija (6 mėnesių–5 metų)

Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumas ir saugumas vaikams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1539) metu su 162 pacientais nuo 6 mėnesių iki 5 metų, sirgusiais vidutinio sunkumo ar sunkiu AD (*ITT* populiacija), kuris apibrėžtas pagal TBĮ skalę ≥ 3 balais (skalėje nuo 0 iki 4), pagal EIS skalę ≥ 16 (skalėje nuo 0 iki 72) ir kai pažeista mažiausiai ≥ 10 % KPP. Iš 162 pacientų 125 sirgo sunkiu AD (apibrėžtas pagal TBĮ skalę 4 balais). Į šį tyrimą įtrauktiems tinkamiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus. Įtraukimas buvo stratifikuojamas pagal kūno svorį pradinio vertinimo metu (nuo ≥5 kg iki < 15 kg ir nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg).

Dupilumabo K4S +VKS grupėje pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę nuo ≥5 kg iki < 15 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 200 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės jie vartojo po 200 mg K4S, o pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 300 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės K4S vartojo po 300 mg. Tyrėjo nuožiūra tyrimo metu buvo leidžiamas gelbstimasis gydymas. Pacientai, kurie gavo gelbstimąjį gydymą, buvo laikomi tyrimo metu nepasiekusiais atsako.

AD-1539 tyrime dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo 3,8 metų, kūno svorio mediana – 16,5 kg, 38,9 % buvo mergaitės, 68,5 % buvo baltaodžiai, 18,5 % buvo juodaodžiai ir 6,2 % buvo azijiečiai. Tyrimo pradžioje buvo pažeista vidutiniškai 58,4 % KPP ir 15,5 % tiriamųjų buvo prieš tai vartoję sisteminių nesteroidinių imunosupresantų. Taip pat tyrimo pradžioje vidutinis EIS balas buvo 34,1, o blogiausio dienos niežėjimo savaitės vidurkis buvo 7,6, skalei esant nuo 0 iki 10. Bendrai 81,4 % tiriamųjų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė; 68,3 % buvo alergijos maistui, 52,8 % buvo kitų alergijų, 44,1 % sirgo alerginiu rinitu ir 25,5 % sirgo astma.

Šios pradinės ligos charakteristikos vidutinio sunkumo-sunkaus ir sunkaus AD populiacijose buvo panašios.

Gretutinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių TBI buvo 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“ ir pagerėjimas bent 2 balais), bei dalis pacientų, kurie pasiekė EIS-75 (bent 75 % pagerėjimas pagal EIS), 16-ąją savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių TBI buvo 0 („švaru“) arba 1 („beveik švaru“) 16-ąją savaitę.

Klinikinis atsakas

AD-1539 tyrimo 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumo rezultatai tyrime AD-1539 16-ąją savaitę (PAR)^a

	Dupilumabas 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) arba 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) K4S^d+ VKS (ITT populiacija)(N=83)^a	Placebas + VKS (ITT populiacija) (N=79)	Dupilumabas 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) arba 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) K4S^d+ VKS (sunkaus AD populiacija) (N=63)	Placebas + VKS (sunkaus AD populiacija) (N=62)
TBI 0 ar 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % kuriems pasireiškė atsakas ^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, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Stipriausio kasymosi/niežėjimo SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS (> 4 balų pagerėjimas) ^{c *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Paciento miego kokybės SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/- SK)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)

Paciento odos skausmo SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aPilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^bTiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBI yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“).

^cPacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) (62 % ir 19 % atitinkamai placebo ir dupilumabo grupėse) arba kurių duomenų trūko, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^d1-ąją dieną pacientai gavo 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) ar 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) dupilumabo.

^ep-reikšmės < 0,0001, ^fnominali p-reikšmė < 0,05, ^gnominali p-reikšmė < 0,0001, ^hnominali p-reikšmė < 0,005,

ⁱnominali p-reikšmė < 0,001

*Globėjo pranešta baigtis

Reikšmingai didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumabą ir VKS, pasireiškė sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo ir VKS (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas jau 3-ąją savaitę, nominalus $p < 0,005$) ir proporcija pacientų, kurie reagavo į gydymą vertinant sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS, gydymo laikotarpiu toliau didėjo.

Šio tyrimo metu dupilumabas reikšmingai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę vertinant CDLQI (85 pacientams, kurie buvo 4-5 metų) ir IDQOL (77 pacientams, kurie buvo 6 mėnesių-3 metų). *ITT* populiacijoje didesnis CDLQI ir IDQOL MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16-os savaitės stebėtas atitinkamai dupilumabo + VKS (-10,0 ir -10,9) grupėje palyginti su placebo + VKS grupe (-2,5 ir -2,0) ($p < 0,0001$). Panašus tiek CDLQI, tiek IDQOL įvertinimo pagerėjimas stebėtas sunkaus AD populiacijoje.

Ilgalaikis dupilumabo ir VKS veiksmingumas ir saugumas vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu sergantiems vaikams, kurie jau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo ir VKS klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškusi 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės. Tyrimo AD-1539 metu dupilumabo saugumo duomenys pacientams, stebėtiems iki 52-osios savaitės, buvo panašūs į saugumo duomenis, stebėtus 16-ąją savaitę AD-1539 tyrimo metu.

Atopinis plaštakų ir pėdų dermatitas (suaugusiesiems ir paaugliams)

Dupilumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami 16 savaičių trukmės daugiacentriu atsitiktinių imčių dvigubai koduotu paralelinių grupių placebo kontroliuotu tyrimu (AD-1924), kuriame dalyvavo 133 suaugusieji ir pediatriiniai pacientai (12–17 metų amžiaus), kurie sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu plaštakų ir pėdų atopiniu dermatitu, apibūdinamu remiantis TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimu ≥ 3 balai (skalė nuo 0 iki 4) bei plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo skaitinio įvertinimo skalės (angl. *Numeric Rating Scale*, NRS) įvertinimu, kai maksimalus niežėjimo intensyvumas yra ≥ 4 balai (skalė nuo 0 iki 10). Tinkamiems pacientams plaštakų ir pėdų dermatito gydymas vietinio poveikio vaistiniaisiais preparatais nuo AD buvo nepakankamai veiksmingas arba netoleruojamas.

AD-1924 tyrime 38 % pacientų buvo vyrai, 80 % buvo baltodžiai, 72 % tiriamųjų pradinis TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas buvo 3 balai (vidutinio sunkumo plaštakų ir pėdų atopinis dermatitas) ir 28 % tiriamųjų pradinis TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas buvo 4 balai (sunkus plaštakų ir pėdų atopinis dermatitas). Pradinis savaitinis vidutinis plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo NRS įvertinimas buvo 7,1 balo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių plaštakų ir pėdų TBI įvertinimas 16 savaitę buvo 0 (švari) arba 1 (beveik švari), dalis. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo niežėjimo sumažėjimas, vertinamas pagal plaštakų ir pėdų maksimalaus niežėjimo NRS įvertinimą (pagerėjimas ≥ 4 balais). Kitos pacientų praneštos baigtys apėmė plaštakų ir pėdų odos skausmo NRS įvertinimą (0–10 balų), miego kokybės NRS įvertinimą (0–10 balų), gyvenimo kokybės remiantis plaštakų egzemos klausimynu (angl. *quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) įvertinimą (0–117 balų) ir darbo produktyvumo ir pablogėjimo (angl. *work productivity and impairment*, WPAI) įvertinimą (0–100 %).

Dalis pacientų, kurių TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas 16 savaitę buvo nuo 0 iki 1, buvo 40,3 % dupilumabo grupėje ir 16,7 % placebo grupėje (skirtumas tarp gydymo grupių 23,6, 95 % PI: 8,84, 38,42). Dalis pacientų, kurių savaitinis vidutinis plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo NRS įvertinimas 16 savaitę pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais, buvo 52,2 % dupilumabo grupėje ir 13,6 % placebo grupėje (skirtumas tarp gydymo grupių 38,6, 95 % PI: 24,06, 53,15).

Vertinant plaštakų ir pėdų odos skausmo NRS įvertinimą, miego kokybės NRS įvertinimą, QoLHEQ skalės įvertinimą ir WPAI bendrojo darbingumo pablogėjimo ir įprasto aktyvumo pablogėjimo įvertinimą, didesnis pagerėjimas nuo pradinio rodmens iki 16 savaitės nustatytas dupilumabo grupėje, palyginti su placebo grupe (MK vidurkio pokytis, lyginant dupilumabo ir placebo grupių duomenis, atitinkamai: -4,66, palyginti su -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88, palyginti su -0,00 [$p < 0,05$], -40,28, palyginti su -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 %, palyginti su -22,83 % [nominali p reikšmė $< 0,001$] ir -36,39 %, palyginti su -21,26 % [nominali p reikšmė $< 0,001$]).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant astmai

Astmos vystymo programa buvo sudaryta iš trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų, paralelinių grupių daugiacentrių tyrimų (DRI12544, QUEST ir VENTURE), kurių metu gydymas truko nuo 24 iki 52 savaičių ir į juos buvo įtraukti 2888 pacientai (12 metų ir vyresni). Pacientai buvo įtraukti į tyrimus, neatsižvelgiant į mažiausią pradinį eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegimo biologinių žymenų (pvz., FeNO ar IgE) lygį kraujyje. Astmos gydymo rekomendacijos 2 tipo uždegimą apibrėžia kaip eozinofiliją, kai eozinofilų nustatoma ≥ 150 ląstelių/ μl ir (arba) FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544 ir QUEST tyrimuose iš anksto apibūdintų pogrupių analizėms buvo nustatoma, ar eozinofilų koncentracija kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/ μl , FeNO ≥ 25 ir ≥ 50 ppb.

DRI12544 buvo 24 savaičių trukmės dozės ribų nustatymo tyrimas, kuriame dalyvavo 776 pacientai (18 metų ir vyresni). Dupilumabas buvo lyginamas su placebo ir gydymas juo buvo vertinamas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma ir vartojantiems vidutinio dydžio ar didelės įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes ir ilgai veikiančią beta agonistą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (1) (FEV_1) pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės. Taip pat 24-ių savaičių placebo kontroliuojamo gydymo periodo metu buvo nustatytas metinis sunkių astmos paūmėjimo reiškinų dažnis. Rezultatai buvo vertinami bendrojoje populiacijoje (neapribotoje minimaliu pradinio eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegiminių biologinių žymenų kiekiu) ir pogrupiuose pagal pradinį eozinofilų skaičių kraujyje.

QUEST buvo 52 savaičių trukmės patvirtinamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 1902 pacientai (12 metų ir vyresni). Dupilumabas buvo lyginamas su placebo 107 paaugliams ir 1795 suaugusiems pacientams, sergantiems nuolatine (persistuojančia) astma ir vartojantiems vidutinę ar didelę įkvepiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę bei kitą astmą kontroliuojantį vaistinį preparatą. Šiame tyrime buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems reikia trečio vaistinio preparato astmai kontroliuoti. Pagrindiniai vertinimo kriterijai buvo sunkaus paūmėjimo metinis dažnis per 52 savaičių placebo kontroliuojamą periodą ir FEV_1 prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokytis 12 savaitę bendrojoje populiacijoje (neapribotoje minimaliu pradinio eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegiminių biologinių žymenų kiekiu) ir pogrupiuose pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje ir FeNO.

VENTURE buvo 24 savaičių trukmės geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 210 astma sergančių pacientų, neapribotų pradinio 2 tipo biologinių žymenų kiekiu, kuriems reikėjo papildomos kasdieninės geriamųjų kortikosteroidų dozės kartu su nuolat vartojamomis didelėmis įkvepiamųjų kortikosteroidų dozėmis bei papildomu vaistiniu preparatu astmai kontroliuoti. GKS dozė buvo optimizuota atrankos periodu. Tyrimo metu pacientai toliau vartojo savo vaistinį preparatą nuo astmos, tačiau GKS mažinimo fazės metu (4–20 savaitę) jų GKS dozė buvo mažinama kas 4 savaites tol, kol buvo išlaikoma astmos kontrolė. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimas procentais, vertinamas bendrojoje populiacijoje, remiantis geriamųjų kortikosteroidų doze 20 – 24 savaitę, kurią vartojant buvo išlaikyta astmos kontrolė, lyginant ją su prieš tai (tyrimo pradžioje) optimizuota geriamųjų kortikosteroidų doze.

Demografiniai rodikliai ir pradinės šių 3 tyrimų charakteristikos pateikiamos toliau 13 lentelėje.

13 lentelė. Astmos tyrimų demografiniai rodikliai ir pradinės charakteristikos

Parametras	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vidutinis amžius (metais) (SN)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% moterų	63,1	62,9	60,5
% baltųjų	78,2	82,9	93,8
Astmos trukmė (metais), vidurkis ± SN	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Niekada nerūkė, (%)	77,4	80,7	80,5
Paūmėjimų vidurkis praėjusiais metais ± SN	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Didelės ĮKS dozės vartojimas (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) prieš dozę pradinio vertinimo metu ± SN	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Procentinio prognozuojamo FEV ₁ vidurkis pradinio vertimo metu (%) (± SN)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% grįžtamumas (± SN)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Vidutinis ACQ-5 balas (± SN)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Vidutinis AQLQ balas (± SN)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopinės būklės med. istorijoje % bendrai (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)
Vidutinis FeNO ppb (± SN)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientų, kuriems FeNO ppb ≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Vidutinis bendras IgE TV/ml (± SN)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Vidutinis eozinofilų skaičius pradinio vertinimo metu (± SN) ląstelių/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientų, kurių eozinofilų skaičius ≥ 150 ląstelių/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 ląstelių/μl	41,9	43,7	42,4

IKS = įkvepiamieji kortikosteroidai; FEV₁ = forsutas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; ACQ-5 = astmos kontrolės klausimynas 5; AQLQ = astmos gyvenimo kokybės klausimynas; AD = atopinis dermatitas; NP = nosies polipai; AR = alerginis rinitas; FeNO = frakcinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija; EOS = eozinofilų skaičius kraujyje

^adupilumabo astmos tyrimų populiacijoje buvo pacientų, vartojusių vidutines ir dideles IKS dozes. Vidutinės IKS dozės buvo apibrėžtos kaip 500 µg flutikazono ar jo ekvivalento per parą.

Paūmėjimai

Bendrojoje populiacijoje, tyrimų DRI12544 ir QUEST metu, tiriamiesiems, gavusiems 200 mg arba 300 mg dupilumabo kas antrą savaitę, lyginant su placebo, reikšmingai sumažėjo sunkių astmos paūmėjimų dažnis. Didesnis paūmėjimų sumažėjimas buvo stebimas tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu buvo didesnis 2 tipo uždegimo biologinių žymenų, tokių kaip eozinofilų kiekis kraujyje ar FeNO, kiekis (14 ir 15 lentelės).

14 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis tyrimų DRI12544 ir QUEST metu (pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/µl)

Gydymas	Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje							
	≥150 ląstelių/µl				≥300 ląstelių/µl			
	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %
N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N		Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)		
Visi sunkūs paūmėjimai								
Tyrimas DRI12544								
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %
Placebas	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Tyrimas QUEST								
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %
Placebas	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %
Placebas	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-reikšmė = 0,0003, ^bp-reikšmė = 0,0001, ^cp-reikšmė = 0,0116, ^dp-reikšmė = 0,0024, ^ep-reikšmė < 0,0001 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^fnominali p-reikšmė < 0,0001.

15 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis tyrime QUEST, apibrėžtas pagal pradinį FeNO pogrūpių vertinimą

Gydymas	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %
	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	
FeNO ≥ 25 ppb				

200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebas	162	1,00 (0,78, 1,30)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebas	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebas	71	1,057 (0,72, 1,55)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebas	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^anominali p-reikšmė < 0,0001

Apibendrintos tyrimo DRI12544 ir QUEST analizės duomenimis, hospitalizacijų ir (arba) vizitų į skubios pagalbos skyrių dėl sunkių paūmėjimų vartojant 200 mg arba 300 mg dupilumabo kartą per dvi savaites atitinkamai sumažėjo 25,5 % ir 46,9 %.

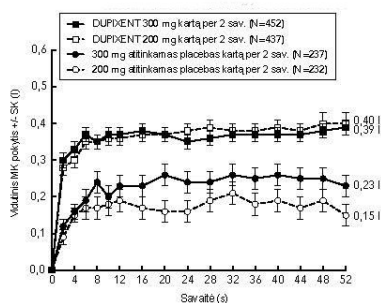
Plaučių funkcija

12-ąją tyrimų DRI12544 ir QUEST savaitę buvo pastebėtas kliniškai reikšmingai pagerėjęs FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo. Didesnis FEV₁ pagerėjimas buvo stebimas tiriamiesiems, kurių 2 tipo uždegimo biologinių žymenų, pvz., eozinofilų kraujyje ar FeNO, kiekis pradinio vertinimo metu buvo didesnis (16 ir 17 lentelės).

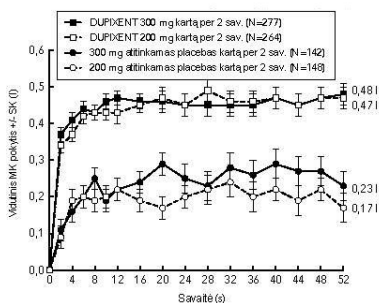
Reikšmingas FEV₁ pagerėjimas buvo stebimas jau 2-ąją savaitę po pirmosios dupilumabo dozės, tiek stiprumui esant 200 mg, tiek 300 mg, ir pagerėjimas išsilaikė iki 24 savaitės (tyrime DRI12544) ir 52 savaitės tyrime QUEST (žr. 3 paveikslėlį).

3 paveikslėlis. Vidutinis FEV₁ (l) iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis nuo pradinio vertinimo per tam tikrą laiką tyrime QUEST (pradinis eozinofilų skaičius ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/μl ir FeNO ≥ 25 ppb)

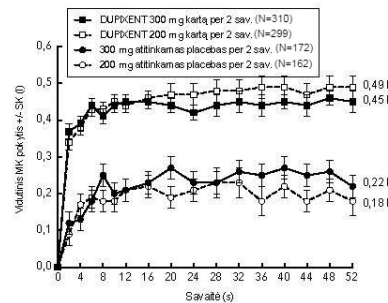
QUEST: eozinofilų sk. kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl



QUEST: eozinofilų sk. kraujyje ≥ 300 ląstelių/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



16 lentelė. Vidutinis FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis 12 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu tyrimuose DRI12544 ir QUEST (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/μl)

Tyrimas	Eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu					
	≥ 150 ląstelių/μl			≥ 300 ląstelių/μl		
	N	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo l (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo l (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)
Tyrimas DRI12544						
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 dupilumabo kartą per 2 sav.	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebas	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Tyrimas QUEST						
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebas	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebas	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-reikšmė < 0,0001, ^bp-reikšmė = 0,0004, ^cp-reikšmė = 0,0008, ^dp-reikšmė = 0,0063, ^ep-reikšmė < 0,0001 (visos statistškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^fnominali p-reikšmė < 0,0001.

17 lentelė. Vidutinis FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis 12 savaitę ir 52 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu tyrime QUEST pagal pradinio vertinimo FeNO pogrūpius

Gydymas	N	12 savaitę		52 savaitę	
		MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)
FeNO ≥ 25 ppb					
200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebas	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebas	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebas	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebas	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^anominali p-reikšmė < 0,0001

Gyvenimo kokybė / pranešimai apie išėjimą iš pacientų, sergančių astma

Iš anksto apibūdinta antrinė vertinamoji baigtis ACQ-5 ir AQLQ(S) ir atsako dažnis, buvo analizuojami po 24 savaičių (tyrimuose DRI12544 ir VENTURE) ir po 52 savaičių (tyrime QUEST, 18 lentelė). Atsako dažnis buvo apibrėžtas, kaip 0,5 ar daugiau balų pagerėjimas (0–6 balų skalė ACQ-5 ir 1–7 balų skalė AQLQ(S)). ACQ-5 ir AQLQ(S) pagerėjimas buvo stebimas jau 2-ąją savaitę ir tyrime DRI12544 išliko iki 24-os savaitės, o tyrime QUEST – iki 52-os savaitės. Panašūs rezultatai buvo stebėti ir tyrimo VENTURE metu.

18 lentelė: ACQ-5 ir AQLQ(S) atsako dažnis 52 savaitę tyrime QUEST

Pranešimai apie išėjimą iš pacientų	Gydymas	EOS ≥ 150 ląstelių/μl		EOS ≥ 300 ląstelių/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Atsako dažnis %	N	Atsako dažnis (%)	N	Atsako dažnis (%)
ACQ-5	200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebas	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	300 mg dupilumabo	408	70,1	248	71,0	277	75,8

	kartą per 2 sav.						
	Placebas	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebas	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebas	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Geriamųjų kortikosteroidų dozės mažinimo tyrimas (VENTURE)

Tyrimo VENTURE metu buvo vertinamas dupilumabo poveikis palaikomajam gydymui vartojamų geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimui. Pradinės charakteristikos pateiktos 13 lentelėje. Visi pacientai vartojo geriamuosius kortikosteroidus bent 6 mėnesius iki tyrimo pradžios. Pradinio vertinimo metu geriamųjų kortikosteroidų vidutinė dozė buvo 11,75 mg placebo grupėje ir 10,75 mg dupilumabą vartojančioje grupėje.

Šiame 24 savaites trukusiame tyrime astmos paūmėjimų (apibrėžti kaip laikinas geriamųjų kortikosteroidų dozės padidėjimas bent 3 dienas) 59 % sumažėjo tiriamiesiems, vartojantiems dupilumabą, lyginant su gaunančiais placebo (metinis dažnis atitinkamai 0,65 ir 1,60 dupilumabo ir placebo grupėje; dažnio santykis 0,41 [95 % PI 0,26, 0,63]), ir 24-ąją savaitę lyginant su pradiniu vertinimu pagerėjo FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo tiriamiesiems, vartojusiems dupilumabo, lyginant su vartojusiais placebo (MK vidurkio skirtumas lyginant dupilumabą su placebo buvo 0,22 l [95 % PI: nuo 0,09 iki 0,34 l]). Poveikis plaučių funkcijai, geriamųjų steroidų dozei ir paūmėjimų sumažinimui buvo panašus nepriklausomai nuo 2 tipo uždegimo biologinių žymenų kiekio (pvz., eozinofilų kraujyje, FeNO) pradinio vertinimo metu. Tyrime VENTURE taip pat buvo vertinami ACQ-5 ir AQLQ(S) bei parodė panašų pagerėjimą, kaip ir tyrime QUEST.

Tyrimo VENTURE rezultatai pagal pradinius biologinių žymenų duomenis pateikiami 19 lentelėje.

19 lentelė. Dupilumabo poveikis GKS dozės sumažinimui, tyrimas VENTURE (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/ μ l ir FeNO ≥ 25 ppb)

	Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ląstelių/ μ l		Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 ląstelių/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=81	Placebas N=69	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=48	Placebas N=41	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=57	Placebas N=57
Pagrindinė vertinamoji baigtis (24 savaitė)						
GKS sumažinimas procentais lyginant su pradine reikšme						
Bendras vidutinis sumažėjimas procentais lyginant su pradine reikšme (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Skirtumas (% [95 % PI]) (Dupilumabas vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
GKS paros dozės sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana %	100	50	100	50	100	50

Sumažėjimas nuo pradinės reikšmės procentais						
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
GKS dozė nesumažėjo arba bent kiek padidėjo, arba tiriamasis pasitraukė iš tyrimo	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Antrinė vertinamoji baigtis (24 savaitė)^a						
Pacientų, kuriems GKS dozė buvo sumažinta iki < 5 mg per parą, proporcija	77	44	84	40	79	34
Šansų santykis (95 % PI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^alogistinės regresijos būdu apskaičiuotas modelis

^bnominali p-reikšmė < 0,0001

^cnominali p-reikšmė = 0,0001

^dnominali p-reikšmė = 0,0002

Ilgalaikis pratęsimo tyrimas (TRAVERSE)

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (TRAVERSE), kuriame dalyvavo 2193 suaugusieji ir 89 paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma, dalyvavę ankstesniuose klinikiniuose dupilumabo tyrimuose (DRI12544, QUEST ir VENTURE), įskaitant 185 suaugusiuosius, sergančius nuo geriamųjų kortikosteroidų priklausoma astma, metu (žr. 4.8 skyrių). Veiksmingumas buvo matuojamas kaip antrinė vertinamoji baigtis ir rezultatai buvo panašūs į stebėtus pagrindiniuose tyrimuose bei išsilaikė iki 96 savaičių. Suaugusiesiems, kuriems buvo nuo geriamųjų kortikosteroidų priklausoma astma, iki 96 savaitės buvo stebimas ilgalaikis paūmėjimų sumažėjimas ir plaučių funkcijos pagerėjimas, nepaisant mažinamos per burną vartojamų kortikosteroidų dozės ar jų vartojimo nutraukimo.

Vaikų populiacijos tyrimas (6–11 metų pacientai; VOYAGE)

Dupilumabo veiksmingumas ir saugumas jo skiriant vaikų populiacijos pacientams buvo vertintas 52 savaičių trukmės daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuotu tyrimu (VOYAGE), kuriame dalyvavę 408 pacientai (6–11 metų) sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia astma ir vartojo vidutinio dydžio ar didelės ĮKS dozės ir vieną astmą kontroliuojantį vaistinį preparatą arba vien didelės ĮKS dozės. Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir kas antrą savaitę vartojo atitinkamai arba dupilumabą (N = 273), arba atitinkamą placebo (N = 135) atsižvelgiant į kūno svorį ≤ 30 kg ar > 30 kg. Veiksmingumas buvo vertinamas pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, apibūdinamas kaip eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metams perskaičiuotas sunkių paūmėjimų reiškinų dažnis 52 savaičių placebo kontroliuojamu laikotarpiu, o pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo procentinio prognozuojamo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokytis nuo pradinio vertinimo rodmenis 12 savaitę. Papildomi antriniai vertinimo kriterijai buvo vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo rodmenis ir atsako dažnis pagal ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA įvertinimą.

VOYAGE demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos pateiktos toliau 20 lentelėje.

20 lentelė. VOYAGE demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos

Parametras	EOS \geq 150 ląstelių/μl arba FeNO \geq 20 ppb (N = 350)	EOS- \geq 300 ląstelių/μl (N = 259)
Vidutinis amžius (metais) (SN)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% moterų	34,3	32,8
% baltodžių	88,6	87,3
Vidutinis kūno svoris (kg)	36,09	35,94
Vidutinis paūmėjimų skaičius pastaraisiais metais (\pm SN)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ĮKS dozė (%)		
Vidutinė	55,7	54,4
Didelė	43,4	44,4
FEV ₁ (l) prieš dozę pradinio vertinimo metu (\pm SN)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Procentinio prognozuojamo FEV ₁ vidurkis pradinio vertimo metu (%) (\pm SN)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Vidutinis % grįžtamumas (\pm SN)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Vidutinis ACQ-7-IA įvertinimas (\pm SN)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Vidutinis PAQLQ(S)-IA įvertinimas (\pm SN)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopinės būklės med. istorijoje % bendrai (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Vidutinis bendras IgE TV/ml (\pm SN)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Vidutinis FeNO ppb (\pm SN)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacientų, kuriems FeNO \geq 20 ppb	58	64,1
Vidutinis eozinofilų skaičius pradinio vertinimo metu (\pm SN) ląstelių/ μ l	570 (380)	710 (360)
% pacientų su EOS		
\geq 150 ląstelių/ μ l	94,6	0
\geq 300 ląstelių/ μ l	74	100

ĮKS = įkvepiamieji kortikosteroidai; FEV₁ = forsotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; ACQ-7-IA = astmos kontrolės klausimynas-7, klausimus užduoda klausinėtojas; PAQLQ(S)-IA = vaikų populiacijos pacientų astmos gyvenimo kokybės klausimynas su standartine veikla, klausimus užduoda klausinėtojas; AD = atopinis dermatitas; AR = alerginis rinitas; EOS = eozinofilų skaičius kraujyje; FeNO = frakcinė iškvėpimo azoto oksido koncentracija

Dupilumabas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino metams perskaičiuotą sunkių astmos paūmėjimo reiškinį dažnį 52 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, bei pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu buvo \geq 300 ląstelių/ μ l arba FeNO pradinio vertinimo metu buvo \geq 20 ppb. 12 savaitę buvo nustatytas kliniškai reikšmingas procentinio prognozuojamo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pagerėjimas. Be to, 24 savaitę buvo nustatytas ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA

įvertinimų pagerėjimas, kuris išliko 52 savaitę. Didesnis atsako dažnis vertinant ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA buvo nustatytas 24 savaitę (palyginti su placebo poveikiu). VOYAGE veiksmingumo rezultatai yra pateikiami 21 lentelėje.

Pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokyčio 12 savaitę nuo rodmens pradinio vertinimo metu MK vidurkis buvo 0,22 l dupilumabo grupėje ir 0,12 l placebo grupėje, MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, buvo 0,10 l (95 % PI: 0,04, 0,16). Gydomo poveikis išliko 52 savaičių gydymo laikotarpiu ir MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, 52 savaitę buvo 0,17 l (95 % PI: 0,09, 0,24).

Pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu buvo ≥ 300 ląstelių/ μ l, FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokyčio 12 savaitę nuo rodmens pradinio vertinimo metu MK vidurkis buvo 0,22 l dupilumabo grupėje ir 0,12 l placebo grupėje, MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, buvo 0,10 l (95 % PI: 0,03, 0,17). Gydomo poveikis išliko 52 savaičių gydymo laikotarpiu ir MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, 52 savaitę buvo 0,17 l (95 % PI: 0,09, 0,26).

Abiejose pagrindinėse veiksmingumo vertinimo populiacijose nustatytas greitas FEF_{25-75%} ir FEV₁/FVC pagerėjimas (skirtumas nustatytas jau 2 savaitę), kuris išliko 52 savaičių gydymo laikotarpiu, žr. 21 lentelę.

21 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis, FEV₁ vidutinis pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu bei atsako vertinant ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA dažnis VOYAGE metu

Gydymas	EOS ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 ląstelių/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Metams perskaičiuotas sunkių paūmėjimų dažnis 52 savaičių laikotarpiu									
	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Vidutinis procentinio prognozuoto FEV₁ pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Vidutinis procentinio prognozuoto FEV 25–75 % pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Vidutinis FEV₁/FVC % pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA įvertinimas 24 savaitę^a									

	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA įvertinimas 24 savaitę^a									
	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aatsako dažnis buvo apibūdinamas kaip įvertinimo pagerėjimas 0,5 balo arba daugiau (įvertinimo ribos 0–6 balai ACQ-7-IA ir 1–7 balai PAQLQ(S))

^bp-reikšmė < 0,0001; ^cp-reikšmė < 0,001, ^dp-reikšmė < 0,01 (visos statistškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^enominali p-reikšmė < 0,0001, ^fnominali p-reikšmė < 0,01,

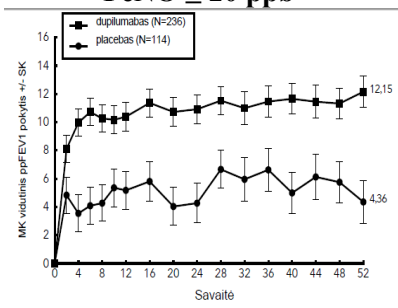
^gnominali p-reikšmė < 0,05.

Reikšmingas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas VOYAGE tyrimo metu buvo nustatytas jau 2 savaitę ir išliko iki 52 savaitės.

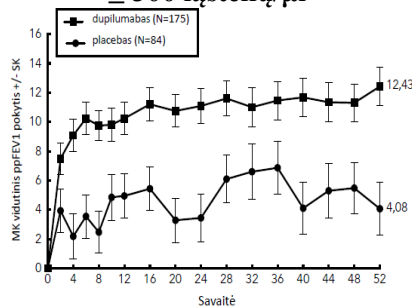
Procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas bėgant laikui VOYAGE tyrimo metu parodytas 4 paveikslėlyje.

4 paveikslėlis. Vidutinis procentinio prognozuojamo FEV₁ (l) iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis nuo pradinio vertinimo per tam tikrą laiką tyrime VOYAGE (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb, pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 300 ląstelių/μl ir pradinis FeNO ≥ 20 ppb)

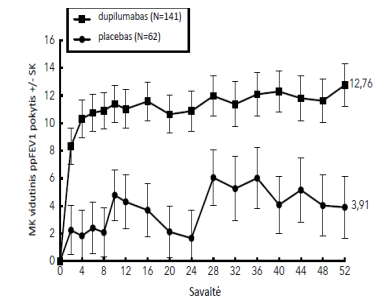
Pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb



Pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 300 ląstelių/μl



Pradinis FeNO ≥ 20 ppb



VOYAGE tyrimo metu pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, vidutinis metams perskaičiuotas bendras dėl astmos skirtų sisteminio poveikio steroidų vartojimo kursų skaičius, palyginti su nustatytu vartojant placebo, sumažėjo 59,3 % (0,350 [95 % PI: 0,256, 0,477], palyginti su 0,860 [95 % PI: 0,616, 1,200]). Pacientams, kurių pradinis eozinofilų skaičius kraujyje buvo ≥ 300 ląstelių/μl, vidutinis metams perskaičiuotas bendras dėl astmos skirtų sisteminio poveikio steroidų vartojimo kursų

skaičius, palyginti su nustatytu vartojant placebą, sumažėjo 66,0 % (0,274 [95 % PI: 0,188, 0,399] palyginti su 0,806 [95 % PI: 0,563, 1,154]).

Dupilumabas pagerino bendrąją sveikatos būklę, ją vertinant pagal Europos 5 dimensijų gyvenimo kokybės jaunimo vizualinę analoginę skalę (angl. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS) 52 savaitę tiek pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, tiek kurių pradinis eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių/ μl ; MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 4,73 (95 % PI: 1,18, 8,28) ir 3,38 (95 % PI: -0,66, 7,43).

Dupilumabas pagerino vaikų populiacijos paciento astmos poveikį globėjo gyvenimo kokybei, ją vertinant pagal vaikų populiacijos astmos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, PACQLQ) 52 savaitę tiek pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, tiek kurių pradinis eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių/ μl ; MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 0,47 (95 % PI: 0,22, 0,72) ir 0,50 (95 % PI: 0,21, 0,79).

Ilgalaikis tęstinis tyrimas (EXCURSION)

Dupilumabo veiksmingumas, analizuotas kaip antrinė vertinamoji baigtis, buvo vertinamas ilgalaikio tęstinio tyrimo (EXCURSION), į kurį buvo įtraukti 365 astma sergantys vaikų populiacijos pacientai (6-11 metų amžiaus), metu. Nustatytas išliekantis paūmėjimų, dėl kurių reikėjo hospitalizuoti ir (arba) kreiptis į skubiosios pagalbos skyrių, suretėjimas bei sisteminio poveikio per burną vartojamų kortikosteroidų suvartojimo sumažėjimas. Išliekantis plaučių funkcijos pagerėjimas stebėtas vertinant įvairius parametrus, įskaitant procentinę prognozuotą FEV₁, procentinę prognozuotą FVC, FEV₁/FVC santykį ir procentinę prognozuotą FEF 25-75 %. Be to, 75 % pacientų pasiekė ir (arba) palaikė normalią plaučių funkciją, kai prognozuotas FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus buvo > 80 % iki EXCURSION tyrimo pabaigos. Veiksmingumas buvo palaikomas, kai bendroji gydymo trukmė buvo iki 104 savaičių (VOYAGE ir EXCURSION).

Klinikinis veiksmingumas esant lėtiniam rinosinuitui su nosies polipoze (LRSsNP)

Lėtinio rinosinusito su nosies polipoze (LRSsNP) vystymo programa buvo sudaryta iš dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų paralelinių grupių daugiacentrių placebo kontroliuojamų tyrimų (SINUS-24 ir SINUS-52) su 724-iais 18 metų ir vyresniais pacientais, vartojančiais kortikosteroidus į nosį. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys sunkiu LRSsNP, nepaisant anksčiau atliktos sinusų arba nosies operacijos arba gydymo sisteminiais kortikosteroidais (arba kurie negalėjo būti gydomi kortikosteroidais) per pastaruosius 2 metus. Tyrėjo nuožiūra tyrimo metu buvo leidžiamas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) sisteminiais kortikosteroidais arba operacija. Atlikus sinusų KT (vertinant pagal *Lund Mackay* [LMK] skalę) visiems pacientams buvo patamsėjimų sinusuose ir 73-90 % pacientų buvo patamsėjimai visuose sinusuose. Pacientai buvo stratifikuojami pagal tai, ar anksčiau jiems buvo atlikta operacija, ar kartu serga astma / dėl nesteroidinių priešuždegiminių vaistinių preparatų vartojimo pasunkėjusia kvėpavimo takų liga (NVNU-PKTL).

Gretutiniai pagrindiniai vertinimo kriterijai buvo abipusio endoskopinio nosies polipų balo (NPB) pokytis nuo pradinio vertinimo iki 24 savaitės, įvertintas koduotų centrinių vertintojų, ir nosies užburkimo / obstrukcijos balo vidurkio per 28 dienas pokytis nuo pradinio vertinimo iki 24 savaitės, kaip užpildyta paciento dienyne. NPB polipai kiekvienoje pusėje buvo vertinami naudojant kategorinę skalę (0 = polipų nėra; 1 = maži polipai yra tik vidurinėje landoje, nesiekiantys apatinio vidurinės kriauklės krašto; 2 = polipai, siekiantys apatinį vidurinės kriauklės kraštą; 3 = dideli polipai, siekiantys apatinį kriauklės kraštą arba polipai siekia vidurinės kriauklės vidurį; 4 = dideli polipai visiškai užblokuoja vidinę nosies ertmę). Bendras balas buvo dešinės ir kairės pusės balų suma. Nosies užburkimą tiriamieji vertino kasdien, naudodami kategorinę sunkumo skalę nuo 0 iki 3 (0 = simptomų nėra; 1 = lengvi simptomai; 2 = vidutinio sunkumo simptomai; 3 = sunkūs simptomai).

Šių 2-jų tyrimų demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos pateiktos toliau 22 lentelėje.

22 lentelė: LRSsNP tyrimų demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos

Parametras	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Vidutinis amžius (metais) (SN)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% vyrų	57,2	62,3
Vidutinė LRSsNP trukmė (metais) (SN)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientai, kuriems anksčiau atlikta ≥ 1 operacija (%)	71,7	58,3
Pacientai, kurie per pastaruosius 2 metus vartojo sisteminių kortikosteroidų (%)	64,9	80,1
Vidutinis abipusio endoskopinio NPB ^a (SN), intervalas 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Vidutinis nosies užburkimo (NU) balas ^a (SN), intervalas 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Vidutinis bendrasis sinusų KT pagal LMK balas ^a (SN), intervalas 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Vidutinis kvapų testo (UPSIT) balas ^a (SN), intervalas 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Vidutinis kvapų jutimo netekimo balas ^a (AM), (SN), intervalas 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Vidutinis bendrasis SNOT-22 balas ^a (SN), intervalas 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Vidutinis rinosinusito sunkumo balas ^a (VAS), (SN) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Vidutinis eozinofilų skaičius kraujyje (ląstelių/ μ l) (SN)	437 (333)	431 (353)
Vidutinis bendrasis IgE kiekis TV/ml (SN)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopinės ligos (2 tipo uždegiminės ligos) medicininė istorija % bendrai	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Vidutinis FEV ₁ (l) (SN)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Vidutinis prognozuotas FEV ₁ procentas (%) (SN)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Vidutinis ACQ-6 balas ^a (SN)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NVNU-PKTL (%)	30,4	26,8

^adidesni balai rodo sunkesnę ligą, išskyrus UPSIT, kur didesni balai reiškia mažesnę ligos aktyvumą; SN = standartinis nuokrypis; AM = ryte; NPB = nosies polipų balas; UPSIT = Pensilvanijos universiteto kvapų atpažinimo testas; SNOT-22 = 22 klausimų nosies ertmės ir prienosinių ančių ligų simptomų klausimynas; VAS = vizualinė analoginė skalė; FEV₁ = forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; ACQ-6 = astmos kontrolės klausimynas 6; NVNU-PKTL = dėl aspirino / nesteroidinių priešuždegiminių vaistinių preparatų vartojimo pasunkėjusi kvėpavimo takų liga

Klinikinis atsakas (SINUS-24 ir SINUS-52)

LRSsNP tyrimų pagrindinių ir antrinių vertinimo kriterijų rezultatai pateikti 23 lentelėje.

23 lentelė: LRSsNP tyrimų pagrindinių ir antrinių vertinimo kriterijų rezultatai

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebas (n=133)	300 mg dupilumabo kas antrą sav. (n=143)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)	Placebas (n=153)	300 mg dupilumabo kas antrą sav. (n=295)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)				
Pagrindiniai vertinimo kriterijai 24-ąją savaitę										
Balai	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis		Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	
NPB	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)
NU	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)
Pagrindiniai antriniai vertinimo kriterijai 24-ąją savaitę										
Balai	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis		Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	
Sinusų KT balas pagal LMK	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)
Bendras simptomų balas	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)
Kvapų pojūčio praradimas	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, - 0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, - 0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, - 17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, - 13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, - 2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, - 2,40)

Balo sumažėjimas reiškia pagerėjimą, išskyrus UPSIT, kur balo padidėjimas reiškia pagerėjimą.

Bendras simptomų balas yra sudėtinis sunkumo balas, sudarytas iš NU paros simptomų, kvapo jutimo praradimo ir priekinės / užpakalinės rinorėjos balų suma.

NU = nosies užburkimas, NPB = nosies polipozės balas; LMK = bendrasis KT balas pagal *Lund-MacKay*;

UPSIT = Pensilvanijos universiteto kvapų atpažinimo testas; SNOT-22 = 22 klausimų nosies ertmės ir prienosinių ančių ligų simptomų klausimynas; BSB = bendrasis simptomų balas; VAS = vizualinė analoginė rinosinusito skalė

(visos p-reikšmės < 0,0001 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); nominalios VAS)

Tyrimo SINUS-52 rezultatai 52 savaitę pateikti 24 lentelėje.

24 lentelė: tyrimo SINUS-52 veiksmingumo rezultatai 52 savaitę

	Placebas (n=153)		300 mg dupilumabo kas 2 savaites (n=150)		MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)	300 mg dupilumabo kas 2-4 savaites (n=145)		MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)
	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis		Pradinio vertinimo vidurkis	MK vidutinis pokytis	
NPB	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)
NU	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)
Sinusų KT balas pagal LMK	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)
Bendrasis simptomų balas	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)
Kvapo pojūčio praradimas	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)

Balo sumažėjimas reiškia pagerėjimą, išskyrus UPSIT, kur balo padidėjimas reiškia pagerėjimą.

Bendras simptomų balas yra sudėtinis sunkumo balas, sudarytas iš NU paros simptomų, kvapo jutimo praradimų ir priekinės / užpakalinės rinorėjos balų sumos.

NU = nosies užburkimas, NPB = nosies polipozės balas; LMK = bendrasis KT balas pagal *Lund-MacKay*;

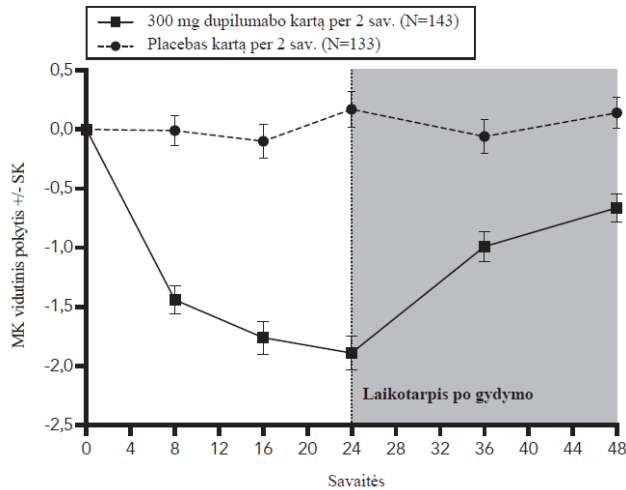
UPSIT = Pensilvanijos universiteto kvapų atpažinimo testas; SNOT-22 = 22 klausimų nosies ertmės ir prienosinių ančių ligų simptomų klausimynas; BSB = bendrasis simptomų balas; VAS = vizualinė analoginė rinosinusito skalė

(^a p-reikšmė < 0,0001 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^b nominali p-reikšmė < 0,0001.

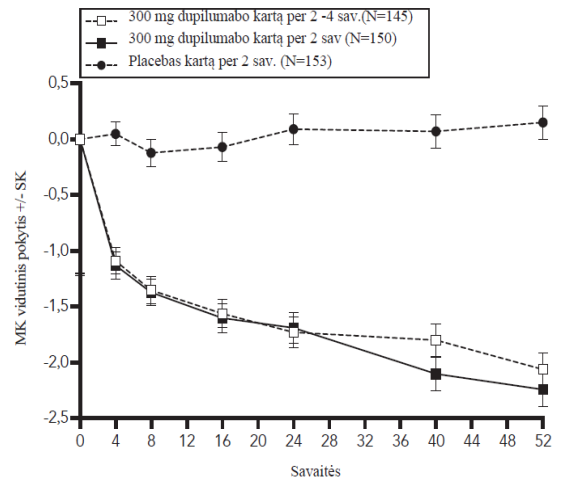
Statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus veiksmingumas buvo stebimas tyrimo SINUS-24 metu, kai 24-ąją savaitę pagerėjo abipusio endoskopinio NPB balas. Laikotarpiu po gydymo, kai pacientai nebevartojo dupilumabo, gydymasis poveikis per tam tikrą laiką sumažėjo (žr. 5a pav.). Panašūs rezultatai buvo stebimi tyrime SINUS-52, tiek 24-ąją, tiek 52 savaitę, kai per tam tikrą laiką gerėjimas progresavo (žr. 5b pav.).

5 paveikslėlis. MK vidutinis pokytis nuo pradinio abipusių nosies polipų balo (NPB) vertinimo tyrimų SINUS-24 ir SINUS-52 metu – ITT populiacija.

5a pav. SINUS-24



5b pav. SINUS-52

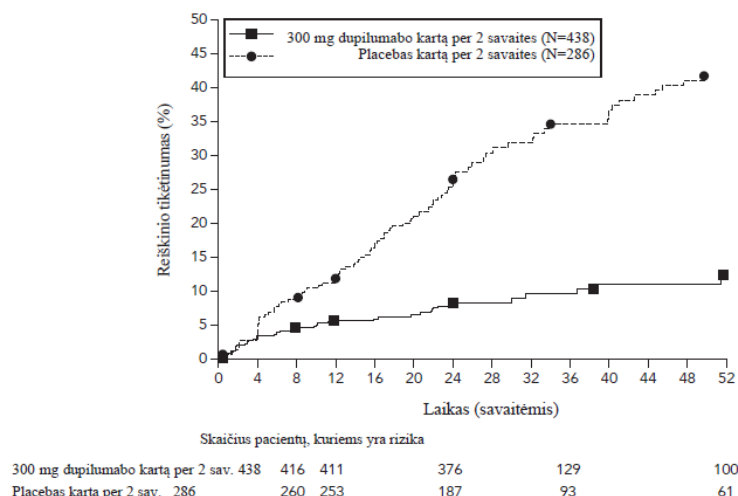


Abiejų tyrimų metu jau pirmojo įvertinimo metu 4-ąją savaitę buvo stebimas reikšmingas NU ir kasdienio kvapo pojūčio praradimo pagerėjimas. NU MK vidurkio skirtumas dupilumabo grupėje lyginant su placebo 4-ąją savaitę buvo -0,41 (95 % PI: -0,52, -0,30) tyrimo SINUS-24 metu ir -0,37 (95 % PI: -0,46, -0,27) tyrimo SINUS-52 metu. Kvapo pojūčio praradimo MK vidurkio skirtumas dupilumabo grupėje lyginant su placebo 4-ąją savaitę buvo -0,34 (95 % PI: -0,44, -0,25) tyrimo SINUS-24 metu ir -0,31 (95 % PI: -0,41, -0,22) tyrimo SINUS-52 metu. Tyrimų SINUS-24 ir SINUS-52 metu buvo stebėtas pacientų, kuriems yra anosmija, proporcijos sumažėjimas. Pradinio vertinimo metu 74-79 % pacientų buvo anosmija, 24-ąją tyrimo SINUS-24 savaitę atvejų sumažėjo iki 24 % ir iki 30 % tyrimo SINUS-52 metu, lyginant su placebo, kur pokyčių nebuvo. 24-ąją tyrimų SINUS-24 ir SINUS-52 savaitę buvo stebimas didžiausio įkvėpimo pro nosį srauto (angl. *nasal peak inspiratory flow, NPIF*) pagerėjimas. MK vidurkio skirtumas dupilumabo grupėje lyginant su placebo atitinkamai buvo 40,4 l/min (95 % PI: 30,4, 50,4) ir 36,6 l/min (95 % PI: 28,0, 45,3).

Tarp pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu rinosinusito VAS balas buvo >7, 24-ąją savaitę didesnis pacientų procentas pasiekė VAS ≤ 7 dupilumabo grupėje, lyginant su placebo grupe (83,3 % lyginant su 39,4 % tyrime SINUS-24 ir 75,0 % lyginant su 39,3 % tyrime SINUS-52).

Iš anksto numatytoje bendroje dviejų tyrimų analizėje su koreguotu daugialypiškumu gydymas dupilumabu lyginant su placebo reikšmingai sumažino sisteminių kortikosteroidų vartojimą ir sinusų – nosies operacijų poreikį (RS 0,24; 95 % PI: 0,17, 0,35) (žr. 6 pav.). Pacientų, kuriems prirėikė sisteminių kortikosteroidų, proporcija sumažėjo 74 % (RS 0,26; 95 % PI: 0,18, 0,38). Bendras sisteminių kortikosteroidų kursų skaičius per metus sumažėjo 75 % (RS 0,25; 95 % PI: 0,17, 0,37). Vidutinė individuali paskirtų sisteminių kortikosteroidų metinė dozė (miligramais) gydymo laikotarpiu bendrą dupilumabo vartojusią grupę lyginant su bendra placebo vartojusia grupe sumažėjo 71 % (atitinkamai 60,5 [531,3] mg lyginant su 209,5 [497,2] mg). Pacientų, kuriems prirėikė operacijos, proporcija sumažėjo 83 % (RS 0,17; 95 % PI: 0,07, 0,46).

6 paveikslėlis. Kaplan Meier kreivė, rodanti laiką iki pirmojo sisteminio kortikosteroidų vartojimo ir (arba) sinusų ar nosies operacijos gydymo laikotarpiu - ITT populiacija [SINUS-24 ir SINUS-52 bendrai]



Dupilumabo poveikis pagrindiniams NPB ir nosies užburkimo vertinimo kriterijams bei pagrindiniam antriniam vertinimo kriterijui – sinusų KT balui pagal LMK – buvo vienodas tiek pacientams, kuriems prieš tai buvo atlikta operacija, tiek neoperuotiems.

Pacientams, kurie kartu sirgo ir astma, 24-ąją savaitę nepaisant pradinio įvertinimo metu buvusio eozinofilų kiekio, buvo stebimas reikšmingas FEV₁ ir ACQ-6 pagerėjimas. Apibendrintas MK vidutinis pokytis nuo pradinio FEV₁ įvertinimo 24-ąją savaitę dupilumabui, vartojamam po 300 mg kartą per 2 savaites, buvo 0,14 l lyginant su -0,07 l placebui, skirtumas 0,21 l (95 % PI: 0,13, 0,29). FEV₁ pagerėjimas buvo stebimas nuo pirmojo vertinimo, atlikto po pradinio įvertinimo, 8-ąją tyrimo SINUS-24 savaitę ir 4-ąją tyrimo SINUS-52 savaitę. Abiejuose tyrimuose buvo stebimas ACQ-6 pagerėjimas pacientams, kartu sergantiems ir astma. Atsakas buvo apibrėžiamas kaip 0,5 ar didesnis balo padidėjimas. MK vidurkio skirtumas 24-ąją tyrimo SINUS-24 savaitę dupilumabo grupėje lyginant su placebo buvo -0,76 (95 % PI: nuo -1,00 iki -0,51) ir 24-ąją tyrimo SINUS-52 savaitę -0,94 (95 % PI: -1,19, -0,69).

Pasiekusiųjų ACQ-6 atsaką dažnis 24-ąją tyrimo SINUS-24 savaitę 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites vartojusiems buvo 56 %, lyginant su 28 % vartojusiems placebo (šansų santykis 3,17; 95 % PI: 1,65, 6,09). Pasiekusiųjų ACQ-6 atsaką dažnis 52-ąją tyrimo SINUS-52 savaitę 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites vartojusiems buvo 46 %, lyginant su 14 % vartojusiems placebo (šansų santykis 7,02; 95 % PI: 3,10, 15,90).

Pacientams, kuriems buvo NVNU-PKTL, dupilumabo poveikis pagrindiniams NPB ir NU vertinimo kriterijams ir pagrindiniam antriniam vertinimo kriterijui – sinusų KT balui pagal LMK – buvo toks pat, kaip stebėtas bendrojoje LRSsNP populiacijoje.

Klinikinis veiksmingumas esant mazgeliniam niežuliui (MN)

Mazgelinio niežulio (MN) vystymo programa apėmė du 24 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuotus, daugiacentrius, paralelinių grupių tyrimus (PRIME ir PRIME2), kuriuose dalyvavo 311 pacientų (18 metų ir vyresnių), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu MN, apibūdinamu sunkiu niežuliu (WI-NRS įvertinimas ≥ 7 skalėje nuo 0 iki 10) ir 20 ar daugiau mazgelinių pažeidimų buvimu, kai liga nebuvo tinkamai kontroliuojama taikant skirtą vietinį gydymą arba toks gydymas buvo nerekomenduojamas. PRIME ir PRIME2 metu vertintas dupilumabo niežulį lengvinantis poveikis bei poveikis PN pažeidimams, dermatologinio gyvenimo kokybės indekso

(angl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) įvertinimui, ligoninės nerimo ir depresijos skalės (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) įvertinimui ir odos skausmui.

Šių dviejų tyrimų metu pacientams buvo skiriama arba po oda leidžiamo dupilumabo 600 mg (dvi 300 mg injekcijos) 1-ąją dieną ir po to 300 mg kas antrą savaitę (K2S) 24 savaites, arba atitinkamo placebo.

Šių tyrimų metu vidutinis pacientų amžius buvo 49,5 metų, kūno svorio mediana buvo 71,3 kg, 65,3 % pacientų buvo moterys, 56,6 % buvo baltaodžiai, 6,1 % – juodaodžiai ir 34,1 % – azijiečiai. Tyrimo pradžioje vidutinis WI-NRS įvertinimas buvo 8,5, 66,3 % turėjo nuo 20 iki 100 mazgelių (vidutinio sunkumo liga), 33,7 % turėjo daugiau nei 100 mazgelių (sunki liga), 99,7 % anksčiau buvo skiriamas vietinis gydymas, 12,5 % anksčiau vartojo sisteminio poveikio kortikosteroidų, 20,6 % – sisteminio poveikio nesteroidinių imunosupresantų ir 4,5 % – gabapentinoidų. Vienuolika procentų pacientų tyrimo pradžioje vartojo stabilias antidepresantų dozes ir jiems buvo nurodyta tęsti šių vaistinių preparatų vartojimą tyrimo laikotarpiu. 43,4 % pacientų buvo pasireiškusi atopija (apibūdinama kaip buvęs AD, alerginis rinitas / rinokonjunktyvitas, astma ar alergija maistui).

WI-NRS skalę sudaro vienas punktas, įvertinamas nuo 0 („niežulio nėra“) iki 10 („stipriausias įsivaizduojamas niežulys“). Tiriamųjų buvo prašoma įvertinti stipriausio niežulio (niežėjimo) intensyvumą remiantis šia skale paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu. IGA PN-S yra skalė, kuria vertinamas apytikslis mazgelių skaičius naudojant 5 balų skalę nuo 0 (švaru) iki 4 (sunkus).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių WI-NRS įvertinimas pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys apėmė dalį pacientų, kurių IGA PN-S įvertinimas buvo 0 arba 1 (atitinka 0-5 mazgelius).

PRIME ir PRIME2 veiksmingumo rezultatai yra pateikiami 25 lentelėje bei 7 ir 8 paveikslėliuose.

25 lentelė. Pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai PRIME ir PRIME2 tyrimuose

	PRIME			PRIME2		
	Placebas (N=76)	Dupilumabas 300 mg K2S (N=75)	Skirtumas (95 % PI) dupilumabą lyginant su placebo	Placebas (N=82)	Dupilumabas 300 mg K2S (N=78)	Skirtumas (95 % PI) dupilumabą lyginant su placebo
Dalis pacientų, kurių WI-NRS įvertinimas nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais (PRIME tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76, 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06, 56,08)
Dalis pacientų, kurių WI-NRS įvertinimas nuo pradinio rodmens iki 12 savaitės pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais (PRIME2 tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49, 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34, 31,16)
Dalis pacientų, kurių IGA PN-S įvertinimas 24 savaitę buvo 0 arba 1. ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41, 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37, 45,22)
Dalis pacientų, kurių WI-NRS įvertinimas nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais ir kurių IGA PN-S įvertinimas 24 savaitę buvo 0 arba 1 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42, 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09, 37,86)
WI-NRS įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės (%) (AVB)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81, -12,51)
DLQI įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės (AVB)	-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)
Odos skausmo-NRS įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės (AVB) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
HADS įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės (AVB) ^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 PRIME tyrime nekoreguota pagal daugybiškumą.

^b Tiriamieji, kuriems anksčiau buvo skiriamas gelbstimasis gydymas ar kurių duomenų nebuvo, laikyti nereagavusiais į gydymą.

^c Tiriamiesiems, kuriems anksčiau buvo skiriamas gelbstimasis gydymas ar kurių duomenų nebuvo, buvo perkeltas blogiausias stebėtas rodmuo; kiti trūkstami duomenys buvo įrašyti naudojant daugybinį trūkstamų duomenų įrašymą (angl. *multiple imputations*).

AVB = Antrinė vertinamoji baigtis.

WI-NRS pokyčio nuo pradinio rodmens pasireiškimas, apibūdinamas kaip pirmasis laiko taškas, kai skirtumas, lyginant su placebo poveikiu, buvo ir išliko reikšmingas (nominalus $p < 0,05$) vertinant pagal savaitinį WI-NRS kasdienio įvertinimo vidurkį, buvo stebimas jau 3 savaitę PRIME tyrime (7a paveikslėlis) ir 4 savaitę PRIME2 tyrime (7b paveikslėlis).

7 paveikslėlis. WI-NRS įvertinimo MK vidurkio procentinis pokytis nuo pradinio rodmens PRIME ir PRIME2 tyrimuose iki 24 savaitės

7a paveikslėlis. PRIME

7b paveikslėlis. PRIME2

Didesnei daliai dupilumabo grupės pacientų, palyginti su placebo grupės pacientais, WI-NRS įvertinimas nuo pradinio rodmens iki 4 savaitės ir 11 savaitės pagerėjo ≥ 4 balais atitinkamai PRIME (8a paveikslėlis, nominalus $p < 0,007$) ir PRIME2 (8b paveikslėlis, nominalus $p < 0,013$) tyrimų metu; šis skirtumas gydymo laikotarpiu išliko reikšmingas.

8 paveikslėlis. Dalis pacientų, kurių WI-NRS įvertinimas bėgant laikui pagerėjo ≥ 4 balais PRIME ir PRIME2 tyrimuose

8a paveikslėlis. PRIME

8b paveikslėlis. PRIME2

Gydymo poveikis PRIME ir PRIME2 pogrupiuose (atsižvelgiant į amžių, lytį, atopijos buvimą ar nebuvimą ir bazinį gydymą, įskaitant imunosupresantų vartojimą) atitiko bendrojoje tyrimo populiacijoje gautus rezultatus.

Gydymą po 24 savaičių nutraukus, atsirado požymių ir simptomų atsinaujinimo per 12 savaičių stebėjimo laikotarpį.

Klinikinis veiksmingumas esant eozinofiliniam ezofagitui (EoE)

Eozinofilinio ezofagito (EoE) vystymo programa apėmė trijų dalių protokolą (TREET), kurį sudarė du atskiri atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, paralelinių grupių, daugiacentriai, placebo kontroliuoti, 24 savaičių trukmės tyrimai (TREET A dalis ir TREET B dalis) su suaugusiais pacientais ir 12-17 metų paaugliais, neįtraukiant pacientų, kurie svėrė mažiau kaip 40 kg. Visų į TREET A ir B dalis įtrauktų pacientų gydymas įprastiniais vaistinėmis preparatais (protonų siurblio inhibitoriais) buvo nesėkmingas, 74 % prieš įtraukimą buvo gydomi kitais įprastiniais vaistinėmis preparatais (nuryjamais

vietinio poveikio kortikosteroidais). 49 % TREET B dalies pacientų būklė vartojant nuryjamų vietinio poveikio kortikosteroidų buvo nepakankamai kontroliuojama, šie vaistiniai preparatai buvo netoleruojami arba buvo jų vartojimo kontraindikacijų. Abiejose dalyse pacientams turėjo būti ≥ 15 intraepitelinių eozinofilų regėjimo lauke didžiuoju mikroskopo padidinumumu (angl. *eosinophils per high-power field*, eos/hpf) po ne trumpesnio kaip 8 savaičių gydymo protonų siurblio inhibitoriais (PSI) arba prieš atrankos laikotarpį, arba jo metu, ir disfagijos simptomų klausimyno (angl. *Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) įvertinimas turėjo būti ≥ 10 balų skalėje nuo 0 iki 84. Pacientai buvo suskirstyti atsitiktinės atrankos būdu atsižvelgiant į amžių atrankos vizito metu (12-17 metų arba 18 metų ir vyresni) bei PSI vartojimą. Pirmausia buvo atlikta TREET A dalis. TREET B dalis buvo pradėta po to, kai buvo užbaigtas įtraukimas į A dalį. Pacientams, kurie užbaigė 24 savaičių dvigubai koduotą gydymo laikotarpį A arba B dalyse, buvo suteikta galimybė įsitraukti į 28 savaičių trukmės aktyvų gydymo pratęsimo tyrimą (TREET C dalis).

A dalyje iš viso 81 pacientas (61 suaugęs ir 20 pediatriinių 12-17 metų pacientų) buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo arba 300 mg dupilumabo dozę kas savaitę (N=42), arba placebo (N=39). B dalyje iš viso 240 pacientų (161 suaugęs ir 79 pediatriiniai 12-17 metų pacientai) buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo arba 300 mg dupilumabo dozę kas savaitę (N=80), arba 300 mg dupilumabo dozę kas antrą savaitę (N=81; 300 mg dozės vartojimo kas antrą savaitę schema nėra patvirtinta EoE), arba placebo (N=79). C dalyje visi pacientai, kurie anksčiau dalyvavo A dalyje, vartojo 300 mg dupilumabo dozę (N=77) kas savaitę. Iš pacientų, kurie anksčiau dalyvavo B dalyje, C dalies metu 111 vartojo dupilumabo 300 mg dozę kas savaitę. Gelbstimasis gydymas sisteminio poveikio ir (arba) nuryjamais vietinio poveikio kortikosteroidais arba skubi stemplės dilatacija tyrimo metu buvo leidžiami tyrėjo sprendimu.

A dalyje iš viso 74,1 % įtrauktų pacientų anksčiau buvo skirtas EoE gydymas nuryjamais vietinio poveikio kortikosteroidais ir 43,2 % anksčiau buvo atlikta stemplės dilatacija. B dalyje iš viso 73,3 % įtrauktų pacientų anksčiau buvo skirtas EoE gydymas nuryjamais vietinio poveikio kortikosteroidais ir 35,4 % anksčiau buvo atlikta stemplės dilatacija.

Ko-pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys abiejuose tyrimuose buvo dalis pacientų, kurie pasiekė histologinę remisiją, apibūdinamą kaip didžiausias stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičius ≤ 6 eos/hpf 24 savaitę, ir absoliutus paciento pranešto DSQ skalės įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 24 savaitės. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė toliau išvardytų parametru pokytį nuo pradinio rodmens: procentinį didžiausio stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičiaus (eos/hpf) pokytį, absoliutų histologinės įvertinimo sistemos (angl. *Histology Scoring System*, EoEHSS) vidutinio laipsnio įvertinimo pokytį, absoliutų EoEHSS vidutinio stadijos įvertinimo pokytį, absoliutų EoE endoskopinės referentinės skalės (angl. *EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS) įvertinimo pokytį ir dalį pacientų, kurių didžiausias stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičius tapo < 15 eos/hpf.

TREET A ir B dalių demografinės ir pradinės charakteristikos pateiktos 26 lentelėje.

26 lentelė. Demografinės ir pradinės charakteristikos (TREET A ir B dalys)

Parametras	TREET A dalis (N=81)	TREET B dalis (N=240)
Amžius (metais), vidurkis (SN)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% vyrų	60,5	63,8
% baltaodžių	96,3	90,4
Kūno svoris (kg), vidurkis (SN)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
KMI (kg/m ²), vidurkis (SN)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
EoE trukmė (metais), vidurkis (SN)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Ankstesnis nuryjamų vietinio poveikio steroidų vartojimas (%)	74,1	73,3
Ankstesnė stemplės dilatacija (%)	43,2	35,4
PSI vartojimas atsitiktinės atrankos metu (%)	67,9	72,5
Maisto eliminavimo dieta atrankos metu (%)	40,7	37,1
DSQ įvertinimas (0-84 ^a), vidurkis (SN)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Didžiausias stemplės intraepitelinių EOS skaičius 3 regionuose, vidurkis (SN)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Vidutinis stemplės intraepitelinių EOS skaičius 3 regionuose, vidurkis (SN)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS laipsnio įvertinimas [0-3 ^a], vidurkis (SN)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS stadijos įvertinimas [0-3 ^a], vidurkis (SN)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFS bendrasis įvertinimas [0-18 ^a], vidurkis (SN)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aDidesnis įvertinimas rodo sunkesnę ligą

SN = standartinis nuokrypis

TREET A ir B dalių rezultatai yra pateikti 27 lentelėje.

27 lentelė. Dupilumabo veiksmingumo rezultatai 24 savaitę EoE sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams (TREET A ir B dalys)

	TREET A dalis			TREET B dalis		
	Dupiluma bas 300 mg kas savaitę N=42	Placeb as N=39	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI) ^d	Dupiluma bas 300 mg kas savaitę N=80	Placeb as N=79	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI) ^d
Ko-pirminės vertinamosios baigtys						
Dalis pacientų, kurie pasiekė histologinę remisiją, apibūdinamą kaip didžiausias stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičius ≤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)
Absolūtus DSQ skalės įvertinimo (0-84 ^a) pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis (AVB)	-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)
Antrinės vertinamosios baigtys						
Procentinis didžiausio stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičiaus (eos/hpf) pokytis nuo pradinio	-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)

rodmens, LS vidurkis (AVB)						
Absolūtus EoEHSS vidutinio laipsnio įvertinimo (0-3 ^b) pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis (AVB)	-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)
Absolūtus EoEHSS vidutinio stadijos įvertinimo (0-3 ^b) pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis (AVB)	-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)
Absolūtus EoE-EREFS įvertinimo (0-18 ^c) pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis (AVB)	-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)
Dalis pacientų, kurių didžiausias stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičius tapo <15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

^aBendrasis du kartus per savaitę vertinamos DSQ skalės įvertinimas yra nuo 0 iki 84; didesnis įvertinimas rodo didesnę disfgijos dažnį ir sunkumą

^bEoEHSS skalės įvertinimas yra nuo 0 iki 3; didesnis įvertinimas rodo didesnę histologinio sutrikimo sunkumą ir didesnę apimtį

^cEoE-EREFS bendras skalės įvertinimas yra nuo 0 iki 18; didesnis įvertinimas rodo sunkesnius endoskopijos metu nustatomus uždegimo ir remodeliavimo duomenis

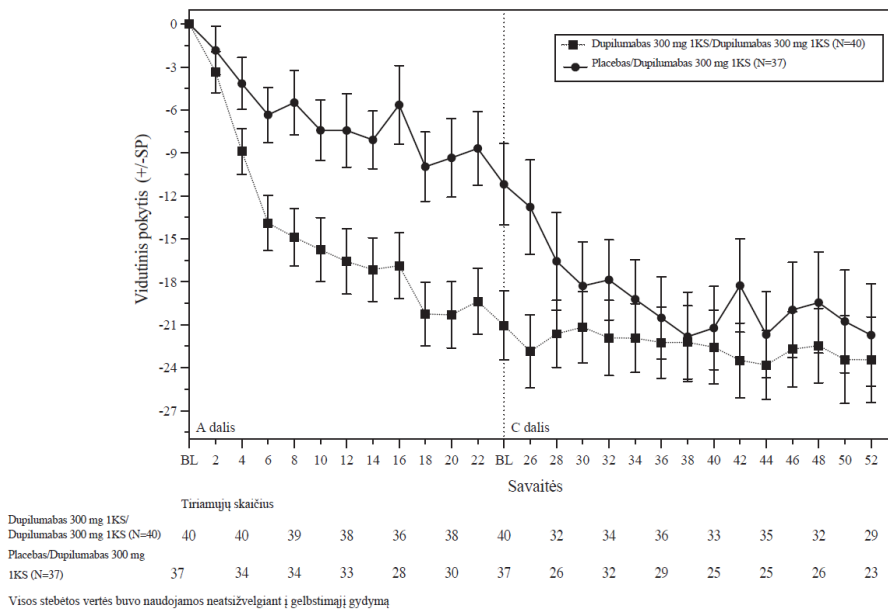
^dLS vidurkio skirtumas kiekybinėms vertinamosioms baigtims ir absoliutus proporcijų skirtumas kategorinėms vertinamosioms baigtims

Ko-pirminių ir svarbiausiųjų antrinių vertinamųjų baigčių veiksmingumo rezultatai pacientų, kurie anksčiau vartojo nuryjamų vietinio poveikio kortikosteroidų, pogrupyje bei pacientams, kurių būklė vartojant nuryjamų vietinio poveikio kortikosteroidų buvo nepakankamai kontroliuojama, šie vaistiniai preparatai buvo netoleruojami arba buvo jų vartojimo kontraindikacijų, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

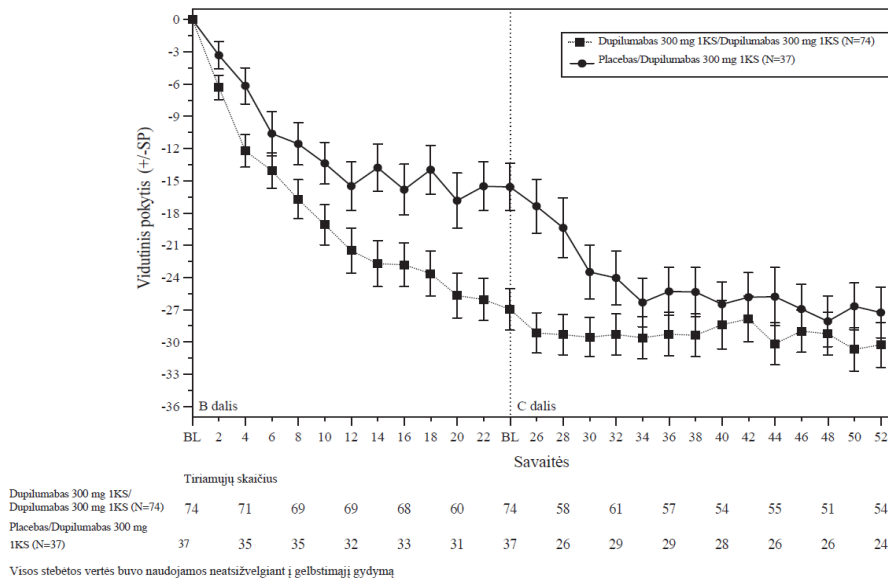
A ir B dalyse didesnė dalis pacientų, kurie buvo atsitiktinai priskirti vartoti dupilumabo, palyginti su vartojusiais placebo, pasiekė histologinę remisiją (didžiausias stemplės intraepitelinių eozinofilų skaičius ≤6 eos/hpf). Dalis pacientų, kuriems A ir B dalyse po 24 savaitės nustatyta histologinė remisija, išliko ir 52 savaites C dalyje. Panašiai ir kitoks histologinis bei endoskopinis būklės pagerėjimas buvo palaikomas iki 52 savaitės.

Be to, gydymas dupilumabu, palyginti su placebo vartojimu, sukėlė reikšmingą DSQ skalės įvertinimo LS vidurkio pokytį jau 4-ąją savaitę ir toks poveikis išliko iki 24 savaitės. C dalies veiksmingumo rezultatai buvo panašūs į A ir B dalyse gautus rezultatus, buvo nustatytas tęstinis DSQ skalės įvertinimo gerėjimas iki 52 savaitės (TREET A ir C dalys: 9 paveikslėlis, TREET B ir C dalys: 10 paveikslėlis).

9 paveikslėlis. DSQ skalės įvertinimo LS vidurkio pokytis bėgant laikui EoE sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams (TREET A ir C dalys)



10 paveikslėlis. DSQ skalės įvertinimo LS vidurkio pokytis bėgant laikui EoE sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams (TREET B ir C dalys)



TREET A ir B dalyse, palyginti su placebo vartojimu, 24 savaitę stebėtas nominaliai reikšmingas su disfgija susijusio skausmo (DSQ skausmo skalės įvertinimas) lengvėjimas, su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (EoE-IQ) gerėjimas ir kitų su disfgija nesusijusių simptomų (EoE-SQ) dažnio mažėjimas (tai atitiko stabilų DSQ skalės bendrojo įvertinimo gerėjimą).

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 6 mėnesių ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu. Dupilumabo vartojimą šioje populiacijoje pagrindžia tyrimas AD-1526, į kurį buvo įtrauktas 251 paauglys (12-17 metų), sergantis vidutinio sunkumo ar

sunkiū atopiniu dermatitu, tyrimas AD-1652, į kurį buvo įtraukti 367 vaikai (6-11 metų), sergantys sunkiū atopiniu dermatitu, ir tyrimas AD-1539, į kurį buvo įtraukti 162 vaikai (6 mėnesių-5 metų), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiū atopiniu dermatitu (iš jų 125 sirgo sunkiū atopiniu dermatitu). Ilgalaiķį vartojimą pagrindžia tyrimas AD-1434, į kurį buvo įtraukti 823 vaikai ir paaugliai (6 mėnesių-17 metų), įskaitant 275 paauglius, 368 vaikus (6-11 metų) ir 180 vaikų (6 mėnesių-5 metų). Bendrai saugumas ir veiksmingumas 6 mėnesių-5 metų vaikams, 6-11 metų vaikams, paaugliams (12-17 metų) ir suaugusiems pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, buvo vienodas (žr. 4.8 skyrių). Saugumas ir veiksmingumas < 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nenustatytas.

Astma

Į tyrimą QUEST viso buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma. Kas antrą savaitę jie gavo po 200 mg (N=21) arba 300 mg (N=18) dupilumabo (arba po 200 mg [N=34] ar 300 mg [N=34] atitinkančio placebo). Tiek paaugliams, tiek suaugusiems buvo stebimas veiksmingumas sunkios astmos paūmėjimams ir plaučių funkcijai. Tiek 200 mg, tiek 300 mg dozės, vartojamos kas antrą savaitę, atveju, buvo stebėtas reikšmingas FEV₁ pagerėjimas (MK vidurkio pokytis 12 savaitę nuo pradinio vertinimo) (atitinkamai 0,36 l ir 0,27 l). 200 mg dozės, vartojamos kas antrą savaitę, atveju pacientams sumažėjo sunkių paūmėjimų dažnis, ir buvo toks pat, kaip ir suaugusiems pacientams. Saugumo savybės paaugliams iš esmės buvo panašios į suaugusiųjų.

Į ilgalaikį atvirąjį tyrimą (TRVERSE) iš viso buvo įtraukti 89 12-17 metų paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma. Šio tyrimo metu veiksmingumas buvo matuojamas kaip antrinė vertinamoji baigtis ir buvo panašus į rezultatus, stebėtus pagrindinių tyrimų metu bei išsilaiķė iki 96 savaitės.

Iš viso 408 vaikai (6–11 metų), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia astma, buvo įtraukti į VOYAGE tyrimą, kurio metu vertintas dozavimas vartojant 100 mg K2S ir 200 mg K2S. Dupilumabo dozavimo po 300 mg K4S veiksmingumo duomenys 6–11 metų vaikams buvo ekstrapoliuoti iš VOYAGE tyrimo 100 mg ir 200 mg K2S veiksmingumo duomenų bei 200 mg ir 300 mg K2S veiksmingumo duomenų suaugusiems ir paaugliams (QUEST). Pacientai, kurie užbaigė dalyvavimą VOYAGE tyrimo gydymo laikotarpyje, galėjo dalyvauti nekodotuame tyrimo pratėsimė (EXCURSION). Šio tyrimo metu aštuoniolika pacientų (nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg) iš 365 pacientų vartojo 300 mg dozę K4S ir saugumo savybės buvo panašios į nustatytas VOYAGE metu. Saugumas ir veiksmingumas astma sergantiems < 6 metų vaikų populiacijos pacientams nustatytas nebuvo.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti dupilumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis astmai ir EoE gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti dupilumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nosies polipozei ir mazgeliniam niežuliui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Įpareigojimai, susiję su atopinio dermatito vaikų populiacijos tyrimų planais buvo įvykdyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, astma, LRSsNP, MN ir EoE, dupilumabo farmakokinetika panaši.

Absorbcija

Po vienkartinės 75–600 mg dupilumabo dozės, sušvirkštus jo po oda suaugusiems, laiko iki didžiausios koncentracijos kraujo serume susidarymo mediana (t_{max}) buvo 3 – 7 dienos. Apskaičiuota, kad absoliutus biologinis dupilumabo prieinamumas, jo sušvirkštus po oda, yra panašus AD, astma, LRSsNP ir EoE sergantiems pacientams, svyruoja tarp 61 % ir 64 %, kaip tai nustatyta populiacijos farmakokinetikos (FK) analize.

Pusiausvyrinė vaistinio preparato apykaita kraujyje nusistovi 16 savaitę po 600 mg pradinės dozės ir 300 mg dozės kas antrą savaitę arba 300 mg dozės kas antrą savaitę be įsotinosios dozės suleidimo. Klinikiniuose tyrimuose nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai koncentracijos vidurkis \pm SN svyravo nuo $60,3 \pm 35,1$ $\mu\text{g/ml}$ iki $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$, kas antrą savaitę vartojant 300 mg dozę, nuo $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ iki $195 \pm 71,7$ $\mu\text{g/ml}$ kas savaitę vartojant 300 mg dozę, ir nuo $29,2 \pm 18,7$ iki $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$, kas antrą savaitę vartojant 200 mg dozę.

Pasiskirstymas

Dupilumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 4,6 l – kaip apskaičiuota iš populiacijos FK analizės, nurodant, kad dupilumabas pasiskirsto daugiausia kraujagyslių sistemoje.

Biotransformacija

Specifiniai metabolizmo tyrimai nebuvo atlikti, nes dupilumabas yra baltymas. Tikėtina, kad dupilumabas suskils į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Dupilumabo eliminacija vyksta lygiagrečiais linijiniu ir nelinijiniu būdais. Dupilumabo pavartojus didesnėmis koncentracijomis, jis eliminuojamas daugiausia neprisotinamuoju proteoliziniu būdu, o pavartojus mažesnėmis koncentracijomis, vyrauja nelinijinė prisotinamoji IL-4R α taikiniu tarpininkaujama eliminacija. Po paskutinės stabilią koncentraciją kraujyje palaikančios dupilumabo dozės (300 mg kas savaitę, 300 mg kas 2 savaites, 200 mg kas 2 savaites, 300 mg kas 4 savaites arba 200 mg kas 4 savaites) laiko mediana, kurios reikia, kad sumažėtų iki nenustatomo dydžio, apskaičiavus iš populiacijos FK analizės, suaugusiesiems ir paaugliams buvo 9-13 savaičių bei buvo maždaug 1,5 karto ir 2,5 karto didesnė nei atitinkamai 6-11 metų vaikams ir jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dėl nelinijinio klirenso dupilumabo koncentracija, kuri apskaičiuojama kaip plotas po koncentracijos-laiko kreive, didėja neproporcingai daugiau, nei suvartotos vienkartinės 75-600 mg dozės, leidžiant jas po oda.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Iš populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad lytis būtų susijusi su kokiu nors kliniškai reikšmingu poveikiu sisteminei dupilumabo ekspozicijai.

Senyviems pacientams

Iš 1 539 pacientų su atopiniu dermatitu, įskaitant atopiniu plaštakų ir pėdų dermatitu sergančius pacientus, kurie vartojo dupilumabą II fazės dozės nustatymo tyrime arba III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose iš viso 71 buvo 65 metų ar vyresnis. Nors nebuvo nustatyta jokių saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp vyresnio amžiaus ir jaunesnių suaugusių pacientų, sergančių atopiniu dermatitu, 65 metų ir vyresnių pacientų skaičiaus nepakanka, norint nustatyti, ar jų organizmas reaguoja kitaip, nei jaunesnių pacientų.

Iš populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad amžius būtų susijęs su kokiu nors kliniškai reikšmingu poveikiu dupilumabo sisteminei ekspozicijai. Tačiau į šią analizę buvo įtrauktas tik 61 vyresnis kaip 65 metų pacientas.

Iš 1977 astma sergančių pacientų, vartojusių dupilumabo, viso 240 pacientų buvo 65 metų ar vyresni, ir 39 pacientai buvo 75-erių ar vyresni. Šioje amžiaus grupėje veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į bendrosios tyrimo populiacijos.

79 LRSsNP sergantys ir dupilumabo vartoję pacientai buvo vyresni kaip 65 metų, 11 iš jų buvo 75 metų ir vyresni.

Iš 152 pacientų, kurie sirgo MN ir buvo gydomi dupilumabu, 37 buvo 65 metų ar vyresni. Iš viso 8 pacientai buvo 75 metų ar vyresni. Šiose amžiaus grupėse veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į bendrosios tyrimo populiacijos duomenis.

Tik 2 EoE sergantys ir dupilumabo vartoję pacientai buvo vyresni kaip 65 metų.

Rasė

Iš dupilumabo populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad rasė būtų susijusi su koku nors kliniškai reikšmingu poveikiu dupilumabo sisteminei ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi dupilumabas yra monokloninis antikūnas, nėra tikėtina, kad vyktų reikšminga eliminacija per kepenis. Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis dupilumabo farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi dupilumabas yra monokloninis antikūnas, nėra tikėtina, kad vyktų reikšminga eliminacija per inkstus. Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis dupilumabo farmakokinetikai. Populiacijos FK analizė neparodė, kad silpnas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas turėtų reikšmingą poveikį sisteminei dupilumabo ekspozicijai. Turimas tik labai ribotas duomenų kiekis apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Kūno svoris

Dupilumabo mažiausia koncentracija prieš kitos preparato dozės pavartojimą buvo mažesnė tiriamiesiems, kurių kūno svoris didesnis, nesant reikšmingo poveikio preparato veiksmingumui. LRSsNP klinikinių tyrimų metu buvo tik 6 dupilumabo vartoję pacientai, kurių kūno svoris buvo ≥ 130 kg.

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius nedarė įtakos dupilumabo klirensui suaugusiųjų ir 6-17 metų vaikų ir paauglių organizme. 6 mėnesių-5 metų vaikams klirensas su amžiumi didėjo, tačiau rekomenduojamoje dozavimo schemoje į tai yra atsižvelgta.

Dupilumabo farmakokinetika vaikams (< 6 mėnesių) arba sveriantiems mažiau kaip 5 kg, sergantiems atopiniu dermatitu, netirta.

12-17 metų paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu ir kas antrą savaitę vartojantiems arba 200 mg (< 60 kg), arba 300 mg (≥ 60 kg), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

6-11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, tyrimo AD-1652 metu kas keturias savaites (K4S) vartojantiems po 300 mg (≥ 15 kg), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. 16-ąją AD-1434 tyrimo su 6-11 metų vaikais, kurie pradėjo vartoti po 300 mg (≥ 15 kg) kas keturias savaites (K4S) ir tų, kuriems dozė buvo padidinta iki 200 mg kas antrą savaitę (K2S) (nuo ≥ 15 iki < 60 kg) arba 300 mg (≥ 60 kg), metu nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. 6-11 metų vaikams, vartojantiems 300 mg K4S, pradinės 300 mg dozės 1-ąją ir 15-ąją dieną, remiantis FK imitavimu naudojant modelį, sukelia tokią pusiausvyrinę ekspoziciją, kokią sukeltų 600 mg pradinė dozė 1-ąją dieną.

Atopiniu dermatitu sergantiems 6 mėnesių-5 metų vaikams, kuriems kas keturias savaites (K4S) buvo leidžiama 300 mg dozė (kūno svoris nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg) arba 200 mg (kūno svoris nuo ≥ 5 kg iki < 15 kg) vidutinė \pm SN pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo atitinkamai $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ ir $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Dupilumabo farmakokinetika astma sergantiems vaikų populiacijos pacientams (< 6 metų) netirta.

Į tyrimą QUEST viso buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys astma. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN vartojant 300 mg arba 200 mg kas antrą savaitę buvo atitinkamai $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ ir $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Paaugliams pakoregavus dozę pagal kūno svorį su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų nepastebėta.

VOYAGE tyrimo metu dupilumabo farmakokinetika buvo tirta 270 pacientų, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia astma, po oda leidžiant arba 100 mg K2S (91 vaikui, kurio kūno svoris buvo < 30 kg), arba 200 mg K2S (179 vaikams, kurių kūno svoris buvo ≥ 30 kg). Dupilumabo pasiskirstymo tūris (maždaug 3,7 l) buvo paskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize.

Pusiausvyrinės apykaitos koncentracijos buvo pasiektos iki 12 savaitės. Mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija (vidurkis \pm SN) buvo atitinkamai $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ ir $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$.

Atliekant K4S po oda leidžiamos 300 mg dozės simuliaciją 6–11 metų vaikams, kurių kūno svoris buvo nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg ir nuo ≥ 30 kg iki < 60 kg, numatyta mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo panaši į nustatytą vartojant atitinkamai 200 mg K2S (≥ 30 kg) ir 100 mg K2S (< 30 kg). Be to, atliekant K4S po oda leidžiamos 300 mg dozės simuliaciją 6–11 metų vaikams, kurių kūno svoris buvo nuo ≥ 15 kg iki < 60 kg, numatyta mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo panaši į nustatytą suaugusiesiems ir paaugliams veiksmingą koncentraciją. Po paskutinės pusiausvyrinės apykaitos dozės pavartojimo laiko iki dupilumabo koncentracijos sumažėjimo mažiau apatinės nustatymo ribos mediana, apskaičiuota remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 14–18 savaičių vartojant 100 mg K2S, 200 mg K2S ar 300 mg K4S.

LRSsNP

LRSsNP paprastai vaikams nepasireiškia. Dupilumabo farmakokinetika vaikams (< 18 metų), sergantiems LRSsNP, tirta nebuvo.

MN

Dupilumabo farmakokinetika vaikams (< 18 metų), sergantiems MN, tirta nebuvo.

Eozinofilinis ezofagitas

Į TREET A ir B dalis iš viso buvo įtraukti 35 eozinofiliniu ezofagitu sergantys 12-17 metų paaugliai, kurių kūno svoris buvo 40 kg arba didesnis, jiems kas savaitę buvo skiriama 300 mg dozė. Vidutinė dupilumabo pusiausvyrinės apykaitos koncentracija \pm SN buvo $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų duomenys neparodė ypatingo pavojaus žmogui, remiantis įprastais kartotinio dozės toksiškumo (įskaitant saugumo farmakologijos vertinimo kriterijus) ir toksiškumo reprodukcijai bei vaisiaus raidai tyrimais.

Mutageninis dupilumabo poveikis tirtas nebuvo; tačiau nesitikima, kad monokloniniai antikūnai pažeistų DNR ar chromosomas.

Su dupilumabu nebuvo atlikti kancerogeninio poveikio tyrimai. Ištyrus esamus įrodymus, susijusius su IL-4 $R\alpha$ slopinimu bei toksikologijos duomenis iš gyvūnų, kuriems buvo skiriami surogatiniai antikūnai, nebuvo nustatyta, kad dupilumabas pasižymėtų stipresniu kancerogeniniu poveikiu.

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijos sistemai tyrimą su beždžionėmis, taikant surogatinius antikūnus, specifinius beždžionių IL-4R α , vartojant preparatą dozėmis, kurios prisotina IL-4R α , vaisiaus anomalijų nustatyta nebuvo.

Sustiprintas prenatalinės ir postnatalinės raidos tyrimas neparodė nepageidaujamo preparato poveikio gyvūnų patelėms arba jų jaunikliams iki 6 mėnesių laikotarpiu po gimdymo (gimimo).

Vaisingumo tyrimai, atlikti su pelių patiniais ir patelėmis, taikant surogatinius antikūnus prieš IL-4R α , neparodė, kad vaisingumas būtų sutrikdytas (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-arginino monohidrochloridas
L-histidinas
L-histidino monohidrochlorido monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio acetatas trihidratas
Ledinė acto rūgštis (E260)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Jeigu reikia, užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C, nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2 ml tirpalo silikonizuotame I tipo skaidriame stikliniame užpildytame švirkšte su adatos dangteliu, su pritvirtinta 27 dydžio 12,7 mm (½ colio) adata plonomis sienelėmis iš nerūdijančio plieno.

Pakuotės dydis:

- 1 užpildytas švirkštas
- 2 užpildyti švirkštai
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2 ml tirpalo silikonizuotame I tipo skaidriame stikliniame užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta 27 dydžio 12,7 mm (½ colio) adata plonomis sienelėmis iš nerūdijančio plieno.

Užpildytas švirkštiklis tiekiamas arba su apvaliu dangteliu ir ovaliu langeliu, apjuostu rodykle, arba su kvadratinio dangteliu su briaunomis ir ovaliu langeliu be rodyklės.

Pakuotės dydis:

- 1 užpildytas švirkštiklis
- 2 užpildyti švirkštikliai
- 6 užpildyti švirkštikliai
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamios Dupixent užpildytame švirkšte arba užpildytame švirkštiklyje vartojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelio pabaigoje.

Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Negalima vartoti tirpalo, jeigu jis yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra matomų dalelių.

Prieš leidžiant Dupixent, iš šaldytuvo išimta 300 mg užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį reikia palaikyti apie 45 min., kol sušils iki kambario temperatūros, iki 25 °C.

Užpildyto švirkšto ar užpildyto švirkštiklio negalima kaitinti ar laikyti tiesioginėje saulės šviesoje ir negalima kratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Panaudotą užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį įdėkite į neperduriamą talpyklę ir išmeskite laikantis vietinių reikalavimų. Talpyklės negalima perdirbti.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugsėjo 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dupilumabo 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename vienkartinio naudojimo užpildytame švirkšte yra 200 mg dupilumabo (*dupilumabum*) 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

Dupilumabo 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienkartinio naudojimo užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg dupilumabo (*dupilumabum*) 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

Dupilumabas yra pilnai žmogaus kilmės monokloninis antikūnas, išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis ar gelsvas sterilus tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių, jo pH yra apytiksliai 5,9.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atopinis dermatitas

Suaugusiesiems ir paaugliams

Dupixent yra skiriamas gydyti vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą.

6 mėnesių–11 metų vaikams

Dupixent yra skiriamas gydyti sunkų atopinį dermatitą 6 mėnesių–11 metų vaikams, kurie pretenduoja į sisteminį gydymą.

Astma

Suaugusiesiems ir paaugliams

Dupixent yra skiriamas sunkios astmos su 2 tipo uždegimu, kuriam būdingas kraujyje padidėjęs eozinofilų skaičius ir (arba) padidėjusi frakcinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija (FeNO), palaikomojo gydymo papildymui, žr. 5.1 skyrių, suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant didelę įkvėpiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę kartu su kitu vaistiniu preparatu palaikomajam gydymui.

6–11 metų vaikams

Dupixent yra skiriamas sunkios astmos su 2 tipo uždegimu, kuriam būdingas kraujyje padidėjęs eozinofilų skaičius ir (arba) padidėjusi fracinė iškvėpiamo azoto oksido koncentracija (FeNO), palaikomojo gydymo papildymui, žr. 5.1 skyrių, 6–11 metų vaikams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant vidutinę ar didelę įkvėpiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę kartu su kitu vaistiniu preparatu palaikomajam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis būklės, kuriai gydyti skiriamas dupilumabas, diagnozavimo ir gydymo patirties (žr. 4.1 skyrių).

Dozavimas

Atopinis dermatitas

Suaugusiems

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiems pacientams yra pradinė 600 mg dozė (dvi 300 mg injekcijos), vėliau kas antrą savaitę po oda leidžiant po 300 mg.

Paaugliams (12–17 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 12–17 metų paaugliams yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 12–17 metų paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Vaikams (6–11 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams yra pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites (K4S)*, pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę (K2S)

* remiantis gydytojo įvertinimu, dozę galima padidinti iki 200 mg K2S pacientams, kurių kūno svoris yra nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg.

Vaikams (6 mėnesių-5 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams yra pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites (K4S)
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites (K4S)

Dupilumabas gali būti vartojamas su vietinio poveikio kortikosteroidais arba be jų. Gali būti vartojami vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriai, tačiau geriau turi būti paliekami tik probleminėms sritims, pvz., veidui, kaklui, sritims, kur oda liečiasi su oda, ir lytinių organų sričiai.

Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą pacientams, kuriems po 16 savaitių nepasireiškė atsakas į atopinio dermatito gydymą. Kai kuriems pacientams, kuriems pradžioje pasireiškė dalinis atsakas, pagerėjimas gali pasireikšti tęsiant gydymą ilgiau nei 16-ka savaitių. Jei reikia laikinai nutraukti gydymą dupilumabu, po to pacientai gali būti sėkmingai gydomi toliau.

Astma

Suaugusiesiems ir paaugliams

Rekomenduojama dupilumabo dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems) yra:

- Pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos), po to kas antrą savaitę skiriama po 200 mg leisti po oda.
- Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamuosius kortikosteroidus, ar pacientams, sergantiems sunkia astma ir kartu sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, arba suaugusiesiems pacientams, kuriems kartu yra sunkus lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze, pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos), po to kas antrą savaitę skiriama po 300 mg leisti po oda.

Vaikams (6–11 metų)

Rekomenduojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams yra pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Po oda vartojama dupilumabo dozė 6–11 metų vaikams, sergantiems astma

Kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas keturias savaites (K4S)
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę (K2S) ar 300 mg kas keturias savaites (K4S)
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę (K2S)

Vaikų populiacijos pacientams (6–11 metų), kurie tuo pat metu serga astma ir sunkiu atopiniu dermatitu, remiantis patvirtinta indikacija, rekomenduojama vartoti 2 lentelėje nurodytą dozę.

Kai vartojant dupilumabą pasireiškia klinikinis pagerėjimas, pacientai, kartu vartojantys geriamųjų kortikosteroidų, gali sumažinti vartojamų steroidų dozę (žr. 5.1 skyrių). Steroidų dozę reikia mažinti palaipsniui (žr. 4.4 skyrių).

Dupilumabas skirtas ilgalaikiam gydymui. Poreikį tęsti gydymą reikia apsvarstyti bent kas metus, pagal gydytojo nustatytą paciento astmos kontrolės lygį.

Praleidus dozę

Praleidus kassavaitinę dozę, ji turi būti suvartota kuo greičiau, vaistinio preparato pradėdant vartoti pagal naują grafiką, remiantis ta data.

Praleidus kas antrą savaitę vartojamą dozę, ji turi būti suleista per 7 dienas nuo praleistos dozės ir po to vaistinis preparatas turi būti vartojamas pagal įprastą paciento grafiką. Jei praleista dozė per 7 dienas nesuleidžiama, reikia palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę pagal įprastą grafiką.

Praleidus kas 4 savaites vartojamą dozę, ji turi būti suleista per 7 dienas nuo praleistos dozės ir po to vaistinis preparatas turi būti vartojamas pagal įprastą paciento grafiką. Jei praleista dozė per 7 dienas nesuleidžiama, vaistinio preparato dozė suleidžiama pradėdant vartoti pagal naują grafiką, remiantis ta data.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenys apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, labai riboti (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Kūno svoris

Pagal kūno svorį dozės koreguoti nerekomenduojama 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems astma, arba atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 6 mėnesių, sergantiems atopiniu dermatitu, dar neištirtas. Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams, sveriantiems mažiau kaip 5 kg, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas sunkia astma sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 6 metų, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Užpildyti dupilumabo švirkštikliai yra skirti vartoti suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams. Užpildyti dupilumabo švirkštai yra skirti vartoti suaugusiesiems ir 6 mėnesių bei vyresniems vaikams. Užpildyti dupilumabo švirkštikliai nėra skirti vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Dupilumabas vartojamas kaip injekcija po oda į šlaunį arba pilvą, išskyrus 5 cm atstumą apie bambą. Jeigu injekciją leidžia kitas žmogus, galima leisti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienas užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis yra skirtas naudoti tik vieną kartą.

Pradinė 400 mg dozė vartojama leidžiant dvi 200 mg dupilumabo injekcijas iš eilės į skirtingas injekcijos vietas.

Kiekvieną kartą leidžiant injekciją rekomenduojama keisti injekcijos vietą. Dupilumabo negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista ar su kraujosruvomis ar randais.

Pacientas gali pats susileisti dupilumabą arba dupilumabą gali suleisti paciento globėjas, jeigu jo sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, kad tai tinkama. Prieš vartojimą pacientus ir (arba) jų globėjus reikia tinkamai apmokyti, kaip paruošti ir vartoti dupilumabą pagal pakuotės lapelio pabaigoje pateiktą vartojimo instrukciją (VI). 12 metų ir vyresniems vaikams dupilumabą rekomenduojama vartoti jį suleidžiant arba suleidimą prižiūrint suaugusiesiems. Vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 metų dupilumabo turi suleisti globėjas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Staigus astmos paūmėjimas

Dupilumabo negalima vartoti ūminės astmos simptomams ar staigiam paūmėjimui gydyti. Dupilumabo negalima vartoti ūminiam bronchų spazmui ar astminei būklei gydyti.

Kortikosteroidai

Pradėjus gydymą dupilumabu staigiai nutraukti kortikosteroidų, vartojamų sisteminiu būdu, lokaliai ar inhaliacijomis, negalima. Jei reikia, kortikosteroidų dozę reikia mažinti palaipsniui esant tiesioginei gydytojo priežiūrai. Kortikosteroidų dozės sumažinimas gali būti susijęs su sistemine abstinencijos simptomais ir (arba) gali pasireikšti būklės, kurias prieš tai slopino gydymas sisteminiu būdu vartojamais kortikosteroidais.

Kortikosteroidų vartojimas sisteminiu būdu gali slopinti 2 tipo uždegimo biologinius žymenis. Į tai reikia atsižvelgti ir nustatyti, ar pacientams, vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų, yra 2 tipo uždegimas (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Jeigu pasireiškia sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (staigios ar uždelstos), dupilumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą. Buvo gauta pranešimų apie anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą ir seruminę ligą arba į seruminę ligą panašias reakcijas. Anafilaksinės reakcijos ir angioneurozinė edema pasireiškė praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po dupilumabo suleidimo (žr. 4.8 skyrių).

Eozinofilinės būklės

Suaugusiems pacientams, gydomiems dupilumabu ir dalyvavusiems astmos vystymo programoje, buvo aprašyti eozinofilinės pneumonijos ir vaskulito, pasireiškiančio eozinofiline granulomatoze su poliangitu, (EGPA), atvejai. Buvo gauta pranešimų apie suaugusiems pacientams, dalyvavusiems LRSsNP vystymo programoje, kartu sirgusiems ir astma, tiek vartojant dupilumabo, tiek placebo, tuo pačiu metu pasireiškusių vaskulitą ir EGPA. Gydytojai turi atidžiai stebėti, ar jų gydomiems pacientams su eozinofilija nepasireiškia vaskulitinis išbėrimas, nepasunkėja su plaučiais susiję simptomai, neatsiranda širdies komplikacijų ir (arba) neuropatija. Pacientams, kuriems yra taikomas astmos gydymas, gali pasireikšti sunkios sisteminės eozinofilinės būklės, kurioms esant kartais pastebimi klinikiniai eozinofilinės pneumonijos arba vaskulito, pasireiškiančio eozinofiline granulomatoze su poliangitu, reiškiniai. Tai būklės, kurios dažnai yra gydomos sistemineis kortikosteroidais. Šie reiškiniai įprastai, bet ne visada, gali būti susiję su geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimu.

Helmintinė infekcija

Pacientai, kuriems žinoma, kad yra helmintinė infekcija, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Dupilumabas gali daryti įtaką imuniniam atsakui į helmintų infekcijas, slopindamas signalų perdavimą IL-4/IL-13. Pacientai, kurie jau anksčiau turėjo helmintų infekciją, prieš pradėdant gydymą dupilumabu turėtų būti nuo jų išgydyti. Jeigu pacientai užsikrečia helmintais gydymo dupilumabu metu ir antihelmininis gydymas nėra veiksmingas, gydymą dupilumabu reikia nutraukti, kol bus išgydyta helmintų infekcija. Gauta pranešimų apie 6–11 metų vaikams, kurie dalyvavo vaikų populiacijos astmos vystymo programoje, pasireiškusių enterobiozės atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Su konjunktyvitu ir keratitu susiję reiškiniai

Gauta pranešimų apie su konjunktyvitu ir keratitu susijusius reiškinius gydant dupilumabu daugiausia pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu. Kai kurie pacientai pranešė apie su konjunktyvitu ar keratitu susijusius regėjimo sutrikimus (pvz., neryškų matymą) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia patarti savo sveikatos priežiūros specialistui pranešti apie naujai atsiradusius ar pasunkėjusius akių simptomus. Dupilumabu gydomus pacientus, kuriems išsivysto konjunktyvitas, nepraeinantis taikant standartinį gydymą, ar pasireiškia keratitą leidžiantys įtarti požymiai ir simptomai, turi apžiūrėti oftalmologas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kartu sergantys astma

Dupilumabo vartojantys pacientai, kuriems taip pat yra ir astma, negali koreguoti ar nutraukti astmos gydymo, nepasitarę su savo gydytojais. Nutraukus dupilumabo vartojimą, pacientus, kurie dar serga ir astma, reikia atidžiai stebėti.

Skiepijimas

Kadangi nenustatytas klinikinis saugumas ir veiksmingumas, gyvų ir gyvų susilpnintų vakcinų skirti kartu su dupilumabu nerekomenduojama. Rekomenduojama, kad pacientas prieš gydymą dupilumabu būtų pagal galiojantį skiepų kalendorių paskiepytas gyvomis ir gyvomis susilpnintomis vakcinomis. Klinikinių duomenų, kurie paremtų labiau specifiskas gaires, kaip dupilumabu gydomus pacientus skiepyti gyvomis ir gyvomis susilpnintomis vakcinomis, nėra. Buvo įvertintas imuninis atsakas į DTaP ir polisacharidinę meningokokinę vakciną (žr. 4.5 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 200 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Imuninis atsakas į skiepijimą buvo įvertintas tyrime, kuriame atopiniu dermatitu sergantys pacientai buvo gydyti 300 mg dupilumabo doze kartą per savaitę 16 savaitių. Po 12 dupilumabo vartojimo savaitių pacientai buvo paskiepyti DTaP vakcina (priklausoma nuo T ląstelių) ir polisacharidine meningokokine vakcina (nepriklausoma nuo T ląstelių), imuninis atsakas buvo įvertintas po 4 savaitių. Antikūnų atsakas į abi vakcinas nuo stabligės ir polisacharidinę meningokokinę vakciną buvo panašus dupilumabu gydytiems pacientams ir placebo gydytiems pacientams. Tyrimo metu nebuvo pastebėta nepageidaujamų sąveikų tarp negyvų vakcinų ir dupilumabo.

Todėl pacientai, vartojantys dupilumabo, gali kartu vartoti inaktyvuotas ar negyvas vakcinas. Informacija apie gyvas vakcinas pateikiama 4.4 skyriuje.

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai su atopiniu dermatitu, buvo tiriamas dupilumabo poveikis CYP substratų farmakokinetikai (FK). Šiame tyrime surinkti duomenys nenurodė kliniškai reikšmingo dupilumabo poveikio CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP2C9 aktyvumui.

Dupilumabo poveikio kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų FK nesitikima. Remiantis populiacijos analize, vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančių ir dupilumabo vartojančių pacientų kiti dažniausiai kartu vartojami vaistiniai preparatai dupilumabo farmakokinetikai įtakos nedarė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys apie dupilumabo vartojimą nėščioms moterims yra riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio žalingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dupilumabo galima vartoti nėštumo metu tik tuomet, jeigu galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar dupilumabas išsiskiria į moters pieną, ar nurijus sistemiškai absorbuojamas. Sprendimą nutraukti žindymą ar gydymą dupilumabu reikia priimti, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais vaisingumo sumažėjimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dupilumabas gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant atopinį dermatitą, astmą ir LRSsNP yra injekcijos vietos reakcijos (įskaitant paraudimą, edemą, niežėjimą, skausmą, patinimą), konjunktyvitas, alerginis konjunktyvitas, artralgija, burnos pūslelinė ir eozinofilija. Gydant EoE pranešta apie papildomą nepageidaujamą injekcijos vietos reakciją – kraujosruvas. Buvo aprašyti reti seruminės ligos arba į seruminę ligą panašios reakcijos, anafilaksinės reakcijos ir opinio keratito atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

5 lentelėje pateikiami dupilumabo saugumo duomenys daugiausia buvo gauti 12-os atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo atopiniu dermatitu, astma ir LRSsNP sergantys pacientai, metu. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti 4 206 pacientai, kontroliuojamu periodu vartoję dupilumabo, ir 2 326 pacientai, vartoję placebo, ir pateikiami duomenys atspindi bendrąsias dupilumabo saugumo savybes.

5 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir (arba) poregistraciniu laikotarpiu, pateiktos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Dažnas	Konjunktyvitas* Burnos pūslelinė*
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnas	Eozinofilija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas Retas	Angioneurozinė edema# Anafilaksinė reakcija Seruminės ligos reakcija Į seruminę ligą panašios reakcijos
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnas Nedažnas Retas	Alerginis konjunktyvitas* Keratitas*# Blefaritas*+ Akių niežėjimas*+ Sausos akys*+ Opinis keratitas*+#
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Nedažnas	Veido išbėrimas#
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnas	Artralgija#
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnas	Injekcijos vietos reakcijos (įskaitant paraudimą, edemą, niežėjimą, skausmą, patinimą ir kraujosruvas)

*akių sutrikimai ir burnos pūslelinė daugiausiai pasireiškė atopinio dermatito tyrimų metu.

+atopinio dermatito tyrimų metu akių niežėjimas, blefaritas ir sausos akys pasireiškė dažnai, o opinis keratitas pasireiškė nedažnai.

#pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Po dupilumabo pavartojimo buvo aprašyti anafilaksinės reakcijos, angioneurozinės edemos ir seruminės ligos arba į seruminę ligą panašių reakcijų atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Su konjunktyvitu ir keratitu susiję reiškiniai

Atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu konjunktyvitas ir keratitas dažniau pasireiškė atopiniu dermatitu sergantiems pacientams, gydytiems dupilumabu, lyginant su gavusiais placebo. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė konjunktyvitas ar keratitas, gydymo metu pasveiko arba sveiko. Praėjus 5-eriems atopinio dermatito ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metams atitinkamas konjunktyvito ir keratito dažnis išliko panašus į placebo kontroliuojamų atopinio dermatito tyrimų metu dupilumabo grupėje stebėtą dažnį. Konjunktyvito ir keratito dažnis pacientams, sergantiems astma, buvo mažas ir buvo panašus lyginant dupilumabą ir placebo. Konjunktyvito dažnis LRSsNP ir mazgeliniu niežuliu (MN) sergantiems pacientams, vartojantiems dupilumabo, buvo didesnis nei vartojantiems placebo, tačiau mažesnis nei stebėtas pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu. Pranešimų apie keratito atvejus LRSsNP ar MN vystymo programos metu gauta nebuvo. Konjunktyvito dažnis EoE sergantiems pacientams buvo mažas ir panašus dupilumabo ir placebo vartojusiųjų grupėse. Pranešimų apie keratito atvejus EoE vystymo programos metu gauta nebuvo (žr. 4.4 skyrių).

Herpetinė egzema

16 savaičių trukmės atopinio dermatito suaugusiesiems gydymo monoterapija tyrimų metu buvo pranešta apie herpetinę egzemą, pasireiškusią <1 % dupilumabo grupėje ir <1 % placebo grupėje. 52

savaičių suaugusiųjų atopinio dermatito gydymo dupilumabu + VKS tyrimo metu buvo pranešta apie herpetinę egzema, pasireiškusią 0,2 % dupilumabo +VKS grupėje bei 1,9 % placebo + VKS grupėje. Ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo metu (AD-1225) praėjus 5-eriems metams šis dažnis išliko stabilus.

Eozinofilija

Dupilumabu gydytų pacientų grupėje buvo nustatytas didesnis pradinio eozinofilų skaičiaus padidėjimo, lyginant su pradine reikšme, vidurkis, palyginus su placebo gavusiais pacientais atopinio dermatito, astmos ir LRSsNP indikacijoms. Astmos atvirojo pratęsimo saugumo tyrimo (TRAVERSE) metu, taikant tiriamąjį gydymą, eozinofilų skaičius sumažėjo iki artimo pradiniam kiekiui ir grįžo į pradinį lygį. Vidutinė eozinofilų koncentracija kraujyje 20-ąją savaitę buvo mažesnė lyginant su pradine reikšme ir išliko 5-erius ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metus. Vidutinio eozinofilų skaičiaus padidėjimo kraujyje MN sergantiems pacientams (lyginant su placebo poveikiu) nenustatyta (PRIME ir PRIME2). Tyrimo gydymo laikotarpiu EoE sergančių pacientų (TREET A ir B dalys) eozinofilų skaičiaus kraujyje vidurkis ir mediana sumažėjo iki beveik pradinio rodmens arba išliko mažesni nei pradinis rodmuo.

Apie gydymo metu atsiradusią eozinofiliją ($\geq 5\ 000$ ląstelių/ μl) buvo pranešta $< 2\%$ dupilumabu gydytų pacientų ir $< 0,5\%$ placebo vartojusių pacientų (SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST ir VOYAGE; SINUS-24 ir SINUS-52 tyrimai; PRIME ir PRIME2; TREET A ir B dalys).

Tyrimo AD-1539 metu apie gydymo metu atsiradusią eozinofiliją ($\geq 5\ 000$ ląstelių/ μl) buvo pranešta 8,4 % dupilumabu gydytų pacientų ir 0 % placebo vartojusių pacientų, eozinofilų skaičiaus mediana gydymo laikotarpio pabaigoje sumažėjo iki mažesnio nei pradinis rodmuo.

Infekcijos

16 savaičių trukmės suaugusiųjų atopinio dermatito gydymo monoterapija klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,0 % pacientų, gydytų placebo ir 0,5 % pacientų, gydytų dupilumabu. 52 savaičių trukmės suaugusiųjų atopinio dermatito tyrimo CHRONOS metu buvo pranešimų apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 0,6 % pacientų, gydytų placebo ir 0,2 % pacientų, gydytų dupilumabu. Sunkių infekcijų dažnis per 5-erius ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metus išliko stabilus.

Apibendrinus klinikinių astmos tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. 24-ių savaičių saugumo duomenys rodo, kad buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,0 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,1 % pacientų, gavusių placebo. 52-jų savaičių trukmės tyrimo QUEST metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,4 % pacientų, gavusių placebo.

Apibendrinus klinikinių LRSsNP tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. 52-jų savaičių trukmės tyrimo SINUS-52 metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,3 % pacientų, gydytų placebo.

Apibendrinus klinikinių MN tyrimų metu gautus saugumo duomenis nebuvo pastebėta bendro infekcijų dažnio padidėjimo dupilumabą lyginant su placebo. Remiantis apibendrintais saugumo duomenimis, buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 1,3 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 1,3 % pacientų, vartojusių placebo.

Remiantis TREET (A ir B dalys) metu gautais saugumo duomenimis, gydant EoE, bendrasis infekcijų dažnis buvo didesnis vartojant dupilumabo (32,0 %), palyginti su placebo (24,8 %). 24-ių savaičių saugumo duomenys rodo, kad buvo pranešta apie sunkias infekcijas, pasireiškusias 0,5 % pacientų, gydytų dupilumabu, ir 0 % pacientų, vartojusių placebo.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant kitus gydomuosius baltymus, vartojant dupilumabo, yra imunogeninių reakcijų galimybė.

Antikūnų prieš preparatą (APP) susidarymas bendrai nebuvo susijęs su poveikiu dupilumabo koncentracijai žmogaus organizme, saugumui arba veiksmingumui.

Maždaug 5 % atopiniu dermatitu, astma ar LRSsNP sergančių pacientų, 52 savaites kas antrą savaitę vartojusių po 300 mg dupilumabo, buvo nustatyti APP dupilumabui. Maždaug 2 % pacientų buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 2 % buvo nustatyti vaistinių preparatų neutralizuojantys antikūnai. Panašūs rezultatai buvo gauti MN sergantiems suaugusiems pacientams, kurie 24 savaites vartojo po 300 mg dupilumabo K2S, vaikų populiacijos pacientams (6 mėnesių–11 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, kurie 16 savaitę vartojo po 200 mg K2S, 200 mg K4S arba 300 mg K4S dupilumabo, ir 6–11 metų astma sergantiems pacientams, kurie 52 savaites vartojo dupilumabą po 100 mg K2S arba po 200 mg K2S. Panašus APP atsakas buvo stebėtas suaugusiems pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, kurie buvo gydyti dupilumabu iki 5-erių metų ilgalaikio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) metu.

Maždaug 16 % atopiniu dermatitu sirgusių paauglių, kurie 16 savaitę vartojo 300 mg arba 200 mg K2S dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumabą; maždaug 3 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 5 % buvo aptikti neutralizuojantys antikūnai.

Maždaug 9 % astma sergančių pacientų, 52 savaites kas antrą savaitę vartojusių po 200 mg dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumabą, maždaug 4 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 4 % buvo aptikti neutralizuojantys antikūnai.

Maždaug 1 % EoE sergančių pacientų, 24 savaites kas savaitę arba kartą per dvi savaites vartojusių po 300 mg dupilumabo, buvo nustatyti antikūnai prieš dupilumabą, 0 % pacientų buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 0,5 % buvo nustatyti vaistinių preparatų neutralizuojantys antikūnai.

Placebo grupėse iki 4 % pacientų, nepaisant amžiaus ar populiacijos, susidarė antikūnų dupilumabui; maždaug 2 % buvo nustatytas pastovus APP atsakas ir maždaug 1 % buvo neutralizuojančių antikūnų.

Mažiau kaip 1 % pacientų, vartojusių dupilumabo pagal patvirtintus dozavimo režimus, buvo nustatytas aukštas APP titrų susidarymas, susijęs su sumažėjusia vaistinio preparato koncentracija žmogaus organizme ir veiksmingumu. Be to, vienam pacientui pasireiškė seruminė liga, vienam – į seruminę ligą panašios reakcijos (< 0,1 %), kurios buvo susijusios su aukštais APP titrais (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Paaugliai (12-17 metų)

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 250-čia 12-17 metų pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1526), metu. Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiaisiais.

Vaikai (6-11 metų)

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 367-iais 6-11 metų pacientais, sirgusiais sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1652), metu. Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiaisiais ir paaugliais.

Vaikai (6 mėnesių-5 metų)

Dupilumabo saugumas kartu skiriant VKS buvo įvertintas tyrimo su 161-u pacientu (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sirgusiu vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, metu, sunkiu atopiniu dermatitu sirgusių pacientų pogrupį sudarė 124 tiriamieji (AD-1539). Iki 16-os savaitės stebėtas dupilumabo (kartu skiriant VKS) saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, gautą iš tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiaisiais ir 6-17 metų vaikais bei paaugliais.

Atopinis plaštakų ir pėdų dermatitas

Dupilumabo saugumas buvo įvertintas tyrimo su 27 pediatriiniais pacientais (12–17 metų amžiaus), sirgusiais vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu plaštakų ir pėdų dermatitu (AD-1924), metu. Iki 16 savaitės stebėtas dupilumabo saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį, nustatytą tyrimų su vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu sergančiais suaugusiais ir 6 mėnesių bei vyresniais vaikais ir paaugliais metu.

Astma

Paaugliai (12-17 metų)

Į 52-jų savaičių trukmės QUEST tyrimą buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys astma. Stebėtas saugumo pobūdis buvo panašus į saugumo pobūdį, stebėtą suaugusiesiems.

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (TRAVERSE) su 89 paaugliais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkia astma, metu. Šio tyrimo metu pacientai buvo stebimi iki 96-os savaitės. Dupilumabo saugumo duomenys tyrimo TRAVERSE metu sutapo su saugumo duomenimis, stebėtais pagrindinių astmos tyrimų metu gydant 52 savaites.

Vaikai (6-11 metų)

6–11 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma (VOYAGE), pranešta apie papildomą nepageidaujamą reakciją enterobiozę, kuri pasireiškė 1,8 % (5 pacientams) dupilumabo grupėse ir neatsirado nė vienam pacientui placebo grupėje. Visi enterobiozės atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir pacientai pasveiko skyrus gydymą helmintus veikiančiais vaistinėmis preparatais be gydymo dupilumabu nutraukimo.

6–11 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma, apie eozinofiliją (eozinofilų kiekis kraujyje $\geq 3\ 000$ ląstelių/ μl arba nepageidaujamas reiškinys tyrėjo nuomone) pranešta 6,6 % tiriamųjų dupilumabo grupėse ir 0,7 % pacientų placebo grupėje. Dauguma eozinofilijos atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir nebuvo susiję su klinikiniais simptomais. Tokie atvejai buvo laikini, laikui bėgant silpnėjo ir gydymo dupilumabu dėl jų nutraukti nereikėjo.

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo tęstinio tyrimo (EXCURSION) metu, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo arba sunkia astma sergantys 6-11 metų vaikai, prieš tai dalyvavę VOYAGE tyrime. Iš 365 pacientų, kurie buvo įtraukti į EXCURSION tyrimą, 350 pacientų baigė 52 savaičių gydymą, o 228 pacientai baigė gydymą, kurio bendroji trukmė buvo 104 savaitės (VOYAGE ir EXCURSION). EXCURSION tyrimo metu nustatytos dupilumabo ilgalaikio saugumo savybės atitiko saugumo savybes, nustatytas pagrindinio astmos tyrimo (VOYAGE) metu taikant 52 savaičių trukmės gydymą.

EoE

Į TREET (A ir B dalys) tyrimus iš viso buvo įtraukti 99 12–17 metų paaugliai, sergantys EoE. Stebėtas saugumo pobūdis buvo panašus į saugumo pobūdį, stebėtą suaugusiesiems.

Ilgalaikis saugumas

Atopinis dermatitas

Iki 52-osios savaitės dupilumabo + VKS (tyrimas CHRONOS) saugumo pobūdis atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems išliko toks pat, koks buvo stebėtas 16-ąją savaitę. Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 6 mėnesių–17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu (AD-1434). Dupilumabo saugumo pobūdis 52 savaites stebėtiems pacientams buvo panašus į saugumo pobūdį stebėtą 16-ąją tyrimų AD-1526, AD-1652 ir AD-1539 savaitę. Ilgalaikio dupilumabo saugumo pobūdis vaikams ir paaugliams buvo panašus į stebėtą atopiniu dermatitu sergantiems suaugusiesiems.

III fazės daugiacentrio atvirojo tęstinio tyrimo (AD-1225) su 2 677 suaugusiais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, įskaitant 179 tiriamuosius, kurie užbaigė bent 260 tyrimo savaičių, metu buvo vertinamas 300 mg per savaitę (99,7 %) kartotinių dupilumabo dozių ilgalaikis saugumas.

Ilgalaikio dupilumabo saugumo duomenys, stebėti šiame tyrime iki 5-erių metų, buvo tokie patys, kaip ir stebėti kontroliuojamų tyrimų metu.

Astma

Dupilumabo saugumo pobūdis 96-ių savaitių trukmės ilgalaikio saugumo tyrimo (TRAVERSE) metu buvo panašus į pagrindinių astmos tyrimų metu iki 52-jų savaitių taikyto gydymo metu stebėtą saugumo pobūdį.

Dupilumabo saugumo savybės astma sergantiems 6-11 metų vaikams, kurie dalyvavo 52 savaitių trukmės ilgalaikiame saugumo tyrime (EXCURSION), atitiko saugumo savybes, nustatytas pagrindinio astmos tyrimo (VOYAGE) metu taikant 52 savaitių trukmės gydymą.

LRSsNP

Dupilumabo saugumo pobūdis suaugusiesiems, sergantiems LRSsNP, 52-ąją savaitę buvo toks pat kaip stebėtas 24-ąją savaitę.

Eozinofilinis ezofagitas

Dupilumabo saugumo pobūdis 52-ąją savaitę iš esmės buvo toks pat kaip stebėtas 24-ąją savaitę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio dupilumabo perdozavimo gydymo nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti dermatologiniai vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai dermatitui gydyti, išskyrus kortikosteroidus, ATC kodas: D11AH05

Veikimo mechanizmas

Dupilumabas yra rekombinantinis žmogaus IgG4 monokloninis antikūnas, kuris slopina interleukino-4 ir interleukino-13 signalų perdavimą. Dupilumabas slopina IL-4 signalų perdavimą per I tipo receptorių (IL-4Rα/γc), abiejų interleukinų – ir IL-4, ir IL-13 – signalų perdavimą per II tipo receptorių (IL-4Rα/IL-13Rα).

IL-4 ir IL-13 yra pagrindiniai citokinai, dalyvaujantys žmogaus 2 tipo uždegimo sukeltose ligose, tokiose kaip atopinis dermatitas ir astma. Kai dupilumabas užblokuoja IL-4/IL-13 susidarymo kelią, sumažėja daug 2 tipo uždegimo mediatorių.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių atopinio dermatito tyrimų metu gydymas dupilumabu buvo susijęs su 2 tipo imuniteto biologinių žymenų, tokių, kaip užkrūčio liauka ir aktyvacija reguliuojamo chemokino (TARC/CCL17), bendrojo serumo IgE ir alergeniui specifinio IgE, koncentracijos sumažėjimu kraujo serume, palyginus su pradiniu įvertinimu. Gydant dupilumabu suaugusius ir paauglius, sergančius atopiniu dermatitu, buvo pastebėtas laktatdehidrogenazės (LDH), biologinio žymens, susijusio su AD ligos aktyvumu ir sunkumu, sumažėjimas.

Astma sergantiems suaugusiesiems ir paaugliams gydymas dupilumabu, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino FeNO ir cirkuliuojančių eotaksino-3, bendrojo IgE, alergeniui specifinio IgE, TARC ir peristino (klinikinių tyrimų metu vertintų 2 tipo biologinių žymenų) koncentracijas. Tokie 2 tipo uždegimo biologinių žymenų sumažėjimai buvo panašūs tiriamiesiems vartojant 200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites ir 300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites režimais. Astma sergantiems vaikų populiacijos pacientams (6–11 metų) gydymas dupilumabu, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino FeNO ir cirkuliuojančių bendrojo IgE, alergeniui specifinio IgE ir TARC (klinikinių tyrimų metu vertintų 2 tipo biologinių žymenų) koncentracijas. Šie žymenys po 2 savaičių gydymo buvo beveik maksimaliai nuslopinti, išskyrus IgE, kurio koncentracija mažėjo lėčiau. Šis poveikis išliko viso gydymo metu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant atopiniam dermatitui

Paaugliai (12–17 metų), sergantys atopiniu dermatitu

Dupilumabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas paaugliams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1526) metu su 251 paaugliu nuo 12 iki 17 metų, sirgusiu vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu (AD), kuris apibrėžtas pagal Tyrėjo bendrojo įvertinimo (TBI) (angl. IGA, *Investigator's Global Assessment*) skalę ≥ 3 bendrai vertinant AD pažeidimus, sunkumo skalei esant nuo 0 iki 4, pagal Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalę (angl. EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 , skalei esant nuo 0 iki 72, esant mažiausiai ≥ 10 % pažeistam kūno paviršiaus plotui (KPP). Į šį tyrimą įtrauktiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus.

Pacientams dupilumabas buvo leidžiamas po oda, skiriant 1) pradinę 400 mg dupilumabo dozę (dvi 200 mg injekcijas) 1-ąją dieną, paskui po 200 mg kas antrą savaitę, jei jie tyrimo pradžioje svėrė < 60 kg, arba 600 mg dupilumabo pradinę dozę (dvi 300 mg injekcijas) 1-ąją dieną ir paskui po 300 mg kas antrą savaitę, jei jų svoris tyrimo pradžioje buvo ≥ 60 kg; arba 2) pradinę 600 mg dupilumabo dozę (dvi 300 mg injekcijas) 1-ąją dieną, paskui po 300 mg kas 4 savaites, neatsižvelgiant į tyrimo pradžioje buvusį svorį; arba 3) atitinkantį placebo. Jei buvo reikalinga suvaldyti netoleruojamus simptomus, pacientams tyrėjo nuožiūra buvo leidžiama gauti gelbstimajį gydymą. Buvo laikoma, kad pacientams, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*), atsakas nepasireiškė.

Vidutinis šiame tyrime dalyvavusiųjų amžius buvo 14,5 metų, kūno svorio mediana buvo 59,4 kg, 41,0 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 62,5 % baltaodžiai, 15,1 % buvo azijiečiai ir 12 % buvo juodaodžiai. Tyrimo pradžioje 46,2 % pacientų TBI balas buvo 3 (vidutinio sunkumo AD), 53,8 % TBI balas buvo 4 (sunkus AD), pažeisto kūno paviršiaus ploto vidurkis buvo 56,5 %, o 42,4 % pacientų prieš tai buvo gydyti sistemineis imunosupresantais. Taip pat Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalės balas buvo 35,5, pradinis vidutinis savaitės niežėjimas pagal Skaitmeninės vertinimo skalės (SVS) balą buvo 7,6, pradinis vidutinis į pacientą orientuoto egzemos matmens (angl. *POEM, Patient Oriented Eczema Measure*) balas buvo 21,0, ir pradinis vidutinis vaikų dermatologinio gyvenimo kokybės rodiklio (angl. *CDLQI, Children Dermatology Life Quality Index*) balas buvo 13,6. Bendrai 92,0 % pacientų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė, 65,6 % buvo alerginis rinitas, 53,6 % buvo astma ir 60,8 % buvo alergija maistui.

Kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių TBI 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“), pagerėjimas bent 2 balais, proporcija ir pacientų, kurių ESI-75 (bent 75 % ESI pagerėjimas), proporcija 16 savaitę lyginant su pradiniu vertinimu.

Klinikinis atsakas

Paauglių atopinio dermatito tyrimo 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Dupilumabo tyrimo su atopiniu dermatitu sergančiais paaugliais 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai (PAR)

	AD-1526 (PAR) ^a	
	Placebas	Dupilumabas 200 mg (<60 kg) ir 300 mg (≥60 kg) kas antrą sav.
Pacientų atsitiktinėje atrankoje	85^a	82^a
TBI 0 arba 1 ^b , %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	2,4 %	24,4 % ^d
ESI-50, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	12,9 %	61,0 % ^d
ESI-75, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	8,2 %	41,5 % ^d
ESI-90, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	2,4 %	23,2 % ^d
ESI, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Niežėjimo SVS, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Niežėjimo SVS (≥4 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	9,5 %	63,4 % ^c

^a pilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^b tiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBI yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“), kai įvertinimas TBI skalėje nuo 0 iki 4 sumažėjo ≥ 2 balais.

^c pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba tie, kurių duomenų trūksta, buvo laikomi nepasiekusiais atsako (58,8 % ir 20,7 % atitinkamai placebo ir dupilumabo grupėje).

^d p-reikšmė < 0,0001 (statistiškai reikšminga, palyginus su placebo, pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą).

^e nominali p-reikšmė < 0,0001.

Gelbstimojo gydymo (ant odos vartojamų kortikosteroidų, sisteminių kortikosteroidų ar sisteminių nesteroidinių imunosupresantų) prirėkė didesniai procentui pacientų, atsitiktinai paskirtų į placebo grupę, lyginant su dupilumabo grupę (atitinkamai 58,8 % ir 20,7 %).

Reikšmingai didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumabą, pasireiškė greitas niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas jau 4-ąją savaitę, nominali p < 0,001) ir pacientų, kuriems pasireiškė niežėjimo SVS atsakas, proporcija toliau didėjo viso gydymo periodo metu.

Dupilumabo grupėje lyginant su placebo reikšmingai pagerėjo simptomai apie kuriuos pranešė pacientai, AD įtaka miegui ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, kaip buvo išmatuota 16-ąją savaitę naudojant POEM ir CDLQI skales.

Ilgalaikis dupilumabo veiksmingumas paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu AD, kurie jau anksčiau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškus 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės.

Vaikų populiacija (6–11 metų)

Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumas ir saugumas vaikams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1652) metu su 367 tiriamaisiais nuo 6 iki 11 metų, sirgusiais sunkiu AD, kuris apibrėžtas pagal Tyrėjo bendrojo įvertinimo (TBI) (angl. IGA, *Investigator's Global Assessment*) skalę 4 balais (skalėje nuo 0 iki 4), pagal Egzemos išplitimo ir sunkumo (EIS) skalę (angl. EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 21 (skalėje nuo 0 iki 72) ir kai pažeista mažiausiai ≥ 15 % kūno paviršiaus ploto (KPP). Į šį tyrimą įtrauktiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus. Įtraukimas buvo stratifikuojamas pagal kūno svorį pradinio vertinimo metu (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Dupilumabo K2S +VKS grupėje pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę < 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 200 mg dozę, vėliau nuo 2-os iki 14-os savaitės jie vartojo po 100 mg K2S, o pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę ≥ 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 400 mg dozę, vėliau nuo 2-os iki 14-os savaitės K2S vartojo po 200 mg. Dupilumabo K4S + VKS grupėje pacientai nepriklausomai nuo svorio 1-ąją dieną vartojo pradinę 600 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės vartojo po 300 mg K4S.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo 8,5 metų, svorio mediana – 29,8 kg, 50,1 % buvo mergaitės, 69,2 % buvo baltaodžiai, 16,9 % buvo juodaodžiai ir 7,6 % buvo azijiečiai. Tyrimo pradžioje buvo pažeista 57,6 % KPP ir 16,9 % tiriamųjų buvo prieš tai vartoję sisteminių nesteroidinių imunosupresantų. Taip pat tyrimo pradžioje vidutinis EIS balas buvo 37,9, o blogiausio dienos niežėjimo savaitės vidurkis buvo 7,8, skalei esant nuo 0 iki 10, pradinis SCORAD balas buvo 73,6, pradinis POEM skalės balas buvo 20,9 ir pradinis CDLQI buvo 15,1. Bendrai 91,7 % tiriamųjų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė; 64,4 % buvo alergijos maistui, 62,7 % buvo kitų alergijų, 60,2 % sirgo alerginiu rinitu ir 46,7 % sirgo astma.

Gretutinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių TBI buvo 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“) ir pagerėjimas bent dviem balais, bei pacientų, kurie pasiekė EIS-75 (bent 75 % pagerėjimas pagal EIS), proporcija 16-ąją savaitę.

Klinikinis atsakas

7 lentelėje pateikiami patvirtintų dozavimo režimų pasiskirstymo pagal pradinį svorį rezultatai.

7 lentelė. Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumo rezultatai tyrime AD-1652 16-ąją savaitę (PAR)^a

	Dupilumabas 300 mg K4S ^d + VKS	Placebas +VKS	Dupilumabas 200 mg K2S ^e + VKS	Placebas + VKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
TBI 0 ar 1 ^b , %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
ESI-50, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
ESI-75, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
ESI-90, %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	41,8 % ^f	7,3%	35,6 % ^h	8,1 %

atsakas ^c				
ESI, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Niežėjimo SVS, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Niežėjimo SVS (> 4 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥6 balų pagerėjimas), %, kuriems pasireiškė atsakas	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a pilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^b tiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBI yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“).

^c pacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) arba kurių duomenų trūko, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^d 1-ąją dieną pacientai gavo 600 mg dupilumabo (žr. 5.2 skyrių).

^e 1-ąją dieną pacientai gavo 400 mg (pradinis svoris ≥ 30 kg) dupilumabo.

^f p-reikšmė < 0,0001 (statistiškai reikšminga, palyginus su placebo, pakoreguota atsižvelgiant į daugybiškumą).

^g nominalios p-reikšmės < 0,0001.

^h nominali p-reikšmė = 0,0002.

Didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumabą ir VKS, pasireiškė sunkiausio niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo ir VKS (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas 4-ąją savaitę).

Dupilumabo grupėje lyginant su placebo reikšmingai pagerėjo simptomai apie kuriuos pranešė pacientai, AD įtaka miegui ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, kaip buvo išmatuota 16-ąją savaitę naudojant POEM ir CDLQI skales.

Ilgalaikis dupilumabo ir VKS veiksmingumas ir saugumas vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, kurie jau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo ir VKS klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškusi 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės. Kai kuriems pacientams, gydomiems 300 mg dupilumabo K4S + VKS, ir toliau buvo stebima klinikinė nauda padidinus dozę iki 200 mg dupilumabo K2S + VKS. Tyrimų AD-1526 ir AD-1652 metu dupilumabo saugumo duomenys pacientams, stebėtiems iki 52-os savaitės, buvo panašūs į saugumo duomenis, stebėtus 16-ąją savaitę.

Vaikų populiacija (6 mėnesių–5 metų)

Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumas ir saugumas vaikams buvo vertinamas daugiacentrio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo (AD-1539) metu su 162 pacientais nuo 6 mėnesių iki 5 metų, sirgusiais vidutinio sunkumo ar sunkiu AD (*ITT* populiacija), kuris apibrėžtas pagal TBI skalę ≥ 3 balais (skaleje nuo 0 iki 4), pagal EIS skalę ≥ 16 (skaleje nuo 0 iki 72) ir kai pažeista mažiausiai ≥ 10 % KPP. Iš 162 pacientų 125 sirgo sunkiu AD (apibrėžtas pagal TBI skalę 4 balais). Į šį tyrimą įtrauktiems tinkamiems pacientams anksčiau buvo nustatytas nepakankamas atsakas į vietinio poveikio vaistinius preparatus. Įtraukimas buvo stratifikuojamas pagal kūno svorį pradinio vertinimo metu (nuo ≥5 kg iki < 15 kg ir nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg).

Dupilumabo K4S +VKS grupėje pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę nuo ≥ 5 kg iki < 15 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 200 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės jie vartojo po 200 mg K4S, o pacientai, pradinio vertinimo metu svėrę nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg, 1-ąją dieną vartojo pradinę 300 mg dozę, vėliau nuo 4-os iki 12-os savaitės K4S vartojo po 300 mg. Tyrėjo nuožiūra tyrimo metu buvo leidžiamas gelbstimasis gydymas. Pacientai, kurie gavo gelbstimąjį gydymą, buvo laikomi tyrimo metu nepasiekusiais atsako.

AD-1539 tyrime dalyvavusių pacientų vidutinis amžius buvo 3,8 metų, kūno svorio mediana – 16,5 kg, 38,9 % buvo mergaitės, 68,5 % buvo baltaodžiai, 18,5 % buvo juodaodžiai ir 6,2 % buvo azijiečiai. Tyrimo pradžioje buvo pažeista vidutiniškai 58,4 % KPP ir 15,5 % tiriamųjų buvo prieš tai vartoję sisteminių nesteroidinių imunosupresantų. Taip pat tyrimo pradžioje vidutinis EIS balas buvo 34,1, o blogiausio dienos niežėjimo savaitės vidurkis buvo 7,6, skalei esant nuo 0 iki 10. Bendrai 81,4 % tiriamųjų buvo bent viena gretutinė alerginė būklė; 68,3 % buvo alergijos maistui, 52,8 % buvo kitų alergijų, 44,1 % sirgo alerginiu rinitu ir 25,5 % sirgo astma.

Šios pradinės ligos charakteristikos vidutinio sunkumo-sunkaus ir sunkaus AD populiacijose buvo panašios.

Gretutinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių TBI buvo 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“ ir pagerėjimas bent 2 balais), bei dalis pacientų, kurie pasiekė EIS-75 (bent 75 % pagerėjimas pagal EIS), 16-ąją savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių TBI buvo 0 („švaru“) arba 1 („beveik švaru“) 16-ąją savaitę.

Klinikinis atsakas

AD-1539 tyrimo 16-os savaitės veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

8 lentelė. Dupilumabo, vartojamo kartu su VKS, veiksmingumo rezultatai tyrime AD-1539 16-ąją savaitę (PAR)^a

	Dupilumabas 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) arba 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) K4S ^d + VKS (ITT populiacija)(N=83) ^a	Placebas + VKS (ITT populiacija) (N=79)	Dupilumabas 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) arba 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) K4S ^d + VKS (sunkaus AD populiacija) (N=63)	Placebas + VKS (sunkaus AD populiacija) (N=62)
TBI 0 ar 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % kuriems pasireiškė atsakas ^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, MK vidutinis % pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Stipriausio kasymosi/niežėjimo SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS (> 4 balų pagerėjimas) ^c *	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %

Paciento miego kokybės SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Paciento odos skausmo SVS, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo (+/-SK)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aPilnas analizės rinkinys (PAR), į kurį įtraukti visi atsitiktinėje atrankoje dalyvavę pacientai.

^bTiriamasis, kuriam pasireiškė atsakas, buvo apibrėžtas kaip tiriamasis, kurio TBĮ yra 0 arba 1 („švaru“ arba „beveik švaru“).

^cPacientai, kuriems buvo taikomas gelbstimasis gydymas (angl. *rescue treatment*) (62 % ir 19 % atitinkamai placebo ir dupilumabo grupėse) arba kurių duomenų trūko, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

^d1-ąją dieną pacientai gavo 200 mg (nuo 5 kg iki < 15 kg) ar 300 mg (nuo 15 kg iki < 30 kg) dupilumabo.

^ep-reikšmės < 0,0001, ^fnominali p-reikšmė < 0,05, ^gnominali p-reikšmė < 0,0001, ^hnominali p-reikšmė < 0,005,

ⁱnominali p-reikšmė < 0,001

*Globėjo pranešta baigtis

Reikšmingai didesnei proporcijai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirta vartoti dupilumą ir VKS, pasireiškė sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS pagerėjimas lyginant su placebo ir VKS (apibrėžta kaip ≥ 4 balų pagerėjimas jau 3-ąją savaitę, nominalus $p < 0,005$) ir proporcija pacientų, kurie reagavo į gydymą vertinant sunkiausio kasymosi/niežėjimo SVS, gydymo laikotarpiu toliau didėjo.

Šio tyrimo metu dupilumabas reikšmingai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę vertinant CDLQI (85 pacientams, kurie buvo 4-5 metų) ir IDQOL (77 pacientams, kurie buvo 6 mėnesių-3 metų). ITT populiacijoje didesnis CDLQI ir IDQOL MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16-os savaitės stebėtas atitinkamai dupilumabo + VKS (-10,0 ir -10,9) grupėje palyginti su placebo + VKS grupe (-2,5 ir -2,0) ($p < 0,0001$). Panašus tiek CDLQI, tiek IDQOL įvertinimo pagerėjimas stebėtas sunkaus AD populiacijoje.

Ilgalaikis dupilumabo ir VKS veiksmingumas ir saugumas vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu sergantiems vaikams, kurie jau buvo dalyvavę ankstesniuose dupilumabo ir VKS klinikiniuose tyrimuose, buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (AD-1434) metu. Veiksmingumo duomenys, gauti šio tyrimo metu, rodo, kad klinikinė nauda, pasireiškusi 16-ąją savaitę, išliko iki 52-osios savaitės. Tyrimo AD-1539 metu dupilumabo saugumo duomenys pacientams, stebėtiems iki 52-osios savaitės, buvo panašūs į saugumo duomenis, stebėtus 16-ąją savaitę AD-1539 tyrimo metu.

Atopinis plaštakų ir pėdų dermatitas (suaugusiesiems ir paaugliams)

Dupilumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami 16 savaičių trukmės daugiacentriu atsitiktinių imčių dvigubai koduotu paralelinių grupių placebo kontroliuotu tyrimu (AD-1924), kuriame dalyvavo 133 suaugusieji ir pediatriiniai pacientai (12–17 metų amžiaus), kurie sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu plaštakų ir pėdų atopiniu dermatitu, apibūdinamu remiantis TBĮ (plaštakų ir pėdų) įvertinimu ≥ 3 balai (skalė nuo 0 iki 4) bei plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo skaitinio įvertinimo skalės (angl. *Numeric Rating Scale*, NRS) įvertinimu, kai maksimalus niežėjimo intensyvumas yra ≥ 4 balai (skalė nuo 0 iki 10). Tinkamiems pacientams plaštakų ir pėdų dermatito gydymas vietinio poveikio vaistiniaisiais preparatais nuo AD buvo nepakankamai veiksmingas arba netoleruojamas.

AD-1924 tyrime 38 % pacientų buvo vyrai, 80 % buvo baltodžiai, 72 % tiriamųjų pradinis TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas buvo 3 balai (vidutinio sunkumo plaštakų ir pėdų atopinis dermatitas) ir 28 % tiriamųjų pradinis TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas buvo 4 balai (sunkus plaštakų ir pėdų atopinis dermatitas). Pradinis savaitinis vidutinis plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo NRS įvertinimas buvo 7,1 balo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių plaštakų ir pėdų TBI įvertinimas 16 savaitę buvo 0 (švari) arba 1 (beveik švari), dalis. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo niežėjimo sumažėjimas, vertinamas pagal plaštakų ir pėdų maksimalaus niežėjimo NRS įvertinimą (pagerėjimas ≥ 4 balais). Kitos pacientų praneštos baigtys apėmė plaštakų ir pėdų odos skausmo NRS įvertinimą (0–10 balų), miego kokybės NRS įvertinimą (0–10 balų), gyvenimo kokybės remiantis plaštakų egzemos klausimynu (angl. *quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) įvertinimą (0–117 balų) ir darbo produktyvumo ir pablogėjimo (angl. *work productivity and impairment*, WPAI) įvertinimą (0–100 %).

Dalis pacientų, kurių TBI (plaštakų ir pėdų) įvertinimas 16 savaitę buvo nuo 0 iki 1, buvo 40,3 % dupilumabo grupėje ir 16,7 % placebo grupėje (skirtumas tarp gydymo grupių 23,6, 95 % PI: 8,84, 38,42). Dalis pacientų, kurių savaitinis vidutinis plaštakų ir pėdų stipriausio niežėjimo NRS įvertinimas 16 savaitę pagerėjo (sumažėjo) ≥ 4 balais, buvo 52,2 % dupilumabo grupėje ir 13,6 % placebo grupėje (skirtumas tarp gydymo grupių 38,6, 95 % PI: 24,06, 53,15).

Vertinant plaštakų ir pėdų odos skausmo NRS įvertinimą, miego kokybės NRS įvertinimą, QoLHEQ skalės įvertinimą ir WPAI bendrojo darbingumo pablogėjimo ir įprasto aktyvumo pablogėjimo įvertinimą, didesnis pagerėjimas nuo pradinio rodmens iki 16 savaitės nustatytas dupilumabo grupėje, palyginti su placebo grupe (MK vidurkio pokytis, lyginant dupilumabo ir placebo grupių duomenis, atitinkamai: -4,66, palyginti su -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88, palyginti su -0,00 [$p < 0,05$], -40,28, palyginti su -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 %, palyginti su -22,83 % [nominali p reikšmė $< 0,001$] ir -36,39 %, palyginti su -21,26 % [nominali p reikšmė $< 0,001$]).

Suaugusieji, sergantys atopiniu dermatitu

Klinikiniai suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu, duomenys pateikiami 300 mg dupilumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas esant astmai

Astmos vystymo programa buvo sudaryta iš trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų, paralelinių grupių daugiacentrių tyrimų (DRI12544, QUEST ir VENTURE), kurių metu gydymas truko nuo 24 iki 52 savaičių ir į juos buvo įtraukti 2888 pacientai (12 metų ir vyresni). Pacientai buvo įtraukti į tyrimus, neatsižvelgiant į mažiausią pradinį eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegimo biologinių žymenų (pvz., FeNO ar IgE) lygį kraujyje. Astmos gydymo rekomendacijos 2 tipo uždegimą apibrėžia kaip eozinofiliją, kai eozinofilų nustatoma ≥ 150 ląstelių/ μl ir (arba) FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544 ir QUEST tyrimuose iš anksto apibūdintų pogrupių analizėms buvo nustatoma, ar eozinofilų koncentracija kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/ μl , FeNO ≥ 25 ir ≥ 50 ppb.

DRI12544 buvo 24 savaičių trukmės dozės ribų nustatymo tyrimas, kuriame dalyvavo 776 pacientai (18 metų ir vyresni). Dupilumabas buvo lyginamas su placebo ir gydymas juo buvo vertinamas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma ir vartojantiems vidutinio dydžio ar didelės įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes ir ilgai veikiančią beta agonistą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (1) (FEV_1) pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės. Taip pat 24-ųjų savaičių placebo kontroliuojamo gydymo periodo metu buvo nustatytas metinis sunkių astmos paūmėjimo reiškinų dažnis. Rezultatai buvo vertinami bendrojoje populiacijoje (neapribotoje minimaliu pradinio eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegiminių biologinių žymenų kiekiu) ir pogrupiuose pagal pradinį eozinofilų skaičių kraujyje.

QUEST buvo 52 savaičių trukmės patvirtinamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 1902 pacientai (12 metų ir vyresni). Dupilumabas buvo lyginamas su placebo 107 paaugliams ir 1795 suaugusiems pacientams, sergantiems nuolatine (persistuojančia) astma ir vartojantiems vidutinę ar didelę įkvepiamųjų kortikosteroidų (IKS) dozę bei kitą astmą kontroliuojantį vaistinį preparatą. Šiame tyrime buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems reikia trečio vaistinio preparato astmai kontroliuoti. Pagrindiniai vertinimo kriterijai buvo sunkaus paūmėjimo metinis dažnis per 52 savaičių placebo kontroliuojamą periodą ir FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokytis 12 savaitę bendrojoje populiacijoje (neapribotoje minimaliu pradiniu eozinofilų ar kitų 2 tipo uždegiminių biologinių žymenų kiekiu) ir pogrupiuose pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje ir FeNO.

VENTURE buvo 24 savaičių trukmės geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 210 astma sergančių pacientų, neapribotų pradinio 2 tipo biologinių žymenų kiekiu, kuriems reikėjo papildomos kasdieninės geriamųjų kortikosteroidų dozės kartu su nuolat vartojamomis didelėmis įkvepiamųjų kortikosteroidų dozėmis bei papildomu vaistiniu preparatu astmai kontroliuoti. GKS dozė buvo optimizuota atrankos periodu. Tyrimo metu pacientai toliau vartojo savo vaistinį preparatą nuo astmos, tačiau GKS mažinimo fazės metu (4–20 savaitę) jų GKS dozė buvo mažinama kas 4 savaites tol, kol buvo išlaikoma astmos kontrolė. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimas procentais, vertinamas bendrojoje populiacijoje, remiantis geriamųjų kortikosteroidų doze 20–24 savaitę, kurią vartojant buvo išlaikyta astmos kontrolė, lyginant ją su prieš tai (tyrimo pradžioje) optimizuota geriamųjų kortikosteroidų doze.

Demografiniai rodikliai ir pradinės šių 3 tyrimų charakteristikos pateikiamos toliau 9 lentelėje.

9 lentelė. Astmos tyrimų demografiniai rodikliai ir pradinės charakteristikos

Parametras	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vidutinis amžius (metais) (SN)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% moterų	63,1	62,9	60,5
% baltųjų	78,2	82,9	93,8
Astmos trukmė (metais), vidurkis ± SN	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Niekada nerūkė, (%)	77,4	80,7	80,5
Paūmėjimų vidurkis praeitais metais ± SN	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Didelės IKS dozės vartojimas (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) prieš dozę pradinio vertinimo metu ± SN	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Procentinio prognozuojamo FEV ₁ vidurkis pradinio vertimo metu (%) (± SN)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% grįžtamumas (± SN)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Vidutinis ACQ-5 balas (± SN)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Vidutinis AQLQ balas (± SN)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopinės būklės med. istorijoje % bendrai (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)
Vidutinis FeNO ppb (± SN)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientų, kuriems FeNO ppb			

≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Vidutinis bendras IgE TV/ml (± SN)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Vidutinis eozinofilų skaičius pradinio vertinimo metu (± SN) ląstelių/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientų, kurių eozinofilų skaičius			
≥ 150 ląstelių/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 ląstelių/μl	41,9	43,7	42,4

ĮKS = įkvepiamieji kortikosteroidai; FEV₁ = forsutas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; ACQ-5 = astmos kontrolės klausimynas 5; AQLQ = astmos gyvenimo kokybės klausimynas; AD = atopinis dermatitas; NP = nosies polipai; AR = alerginis rinitas; FeNO = frakcinė iškvėpamo azoto oksido koncentracija; EOS = eozinofilų skaičius kraujyje

^adupilumabo astmos tyrimų populiacijoje buvo pacientų, vartojusių vidutines ir dideles ĮKS dozes. Vidutinės ĮKS dozės buvo apibrėžtos kaip 500 μg flutikazono ar jo ekvivalento per parą.

Paūmėjimai

Bendrojoje populiacijoje, tyrimų DRI12544 ir QUEST metu, tiriamiesiems, gavusiems 200 mg arba 300 mg dupilumabo kas antrą savaitę, lyginant su placebo, reikšmingai sumažėjo sunkių astmos paūmėjimų dažnis. Didesnis paūmėjimų sumažėjimas buvo stebimas tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu buvo didesnis 2 tipo uždegimo biologinių žymenų, tokių kaip eozinofilų kiekis kraujyje ar FeNO, kiekis (10 ir 11 lentelės).

10 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis tyrimų DRI12544 ir QUEST metu (pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/μl)

Gydymas	Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje							
	≥150 ląstelių/μl				≥300 ląstelių/μl			
	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %
N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N		Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)		
Visi sunkūs paūmėjimai								
Tyrimas DRI12544								
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %
Placebas	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Tyrimas QUEST								
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %
Placebas	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 %

2 sav.								
Placebas	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-reikšmė = 0,0003, ^bp-reikšmė = 0,0001, ^cp-reikšmė = 0,0116, ^dp-reikšmė = 0,0024, ^ep-reikšmė < 0,0001 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^fnominali p-reikšmė < 0,0001.

11 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis tyrime QUEST, apibrėžtas pagal pradinį FeNO pograpių vertinimą

Gydymas	Paūmėjimai per metus			Sumažėjimas %
	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebas	162	1,00 (0,78, 1,30)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebas	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebas	71	1,057 (0,72, 1,55)		
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebas	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^anominali p-reikšmė < 0,0001

Apibendrintos tyrimo DRI12544 ir QUEST analizės duomenimis, hospitalizacijų ir (arba) vizitų į skubios pagalbos skyrių dėl sunkių paūmėjimų vartojant 200 mg arba 300 mg dupilumabo kartą per dvi savaites atitinkamai sumažėjo 25,5 % ir 46,9 %.

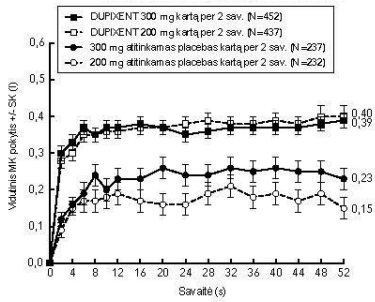
Plaučių funkcija

12-ąją tyrimų DRI12544 ir QUEST savaitę buvo pastebėtas kliniškai reikšmingai pagerėjęs FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo. Didesnis FEV₁ pagerėjimas buvo stebimas tiriamiesiems, kurių 2 tipo uždegimo biologinių žymenų, pvz., eozinofilų kraujyje ar FeNO, kiekis pradinio vertinimo metu buvo didesnis (12 ir 13 lentelės).

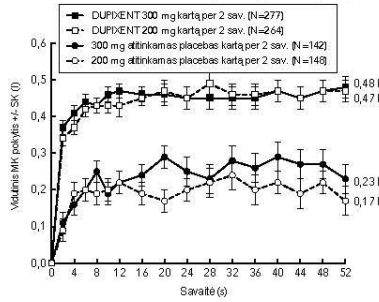
Reikšmingas FEV₁ pagerėjimas buvo stebimas jau 2-ąją savaitę po pirmosios dupilumabo dozės, tiek stiprumui esant 200 mg, tiek 300 mg, ir pagerėjimas išsilaikė iki 24 savaitės (tyrime DRI12544) ir 52 savaitės tyrime QUEST (žr. 1 paveikslėlį).

1 paveikslėlis. Vidutinis FEV₁ (l) iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis nuo pradinio vertinimo per tam tikrą laiką tyrime QUEST (pradinis eozinofilų skaičius ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/μl ir FeNO ≥ 25 ppb)

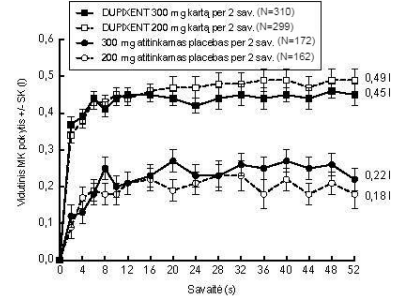
**QUEST: eozinofilų sk. kraujyje
≥ 150 ląstelių/μl**



**QUEST: eozinofilų sk. kraujyje
≥ 300 ląstelių/μl**



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



12 lentelė. Vidutinis FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis 12 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu tyrimuose DRI12544 ir QUEST (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/μl)

Tyrimas	Eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu					
	≥ 150 ląstelių/μl			≥ 300 ląstelių/μl		
	N	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebu (95 % PI)
Tyrimas DRI12544						
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	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 dupilumabo kartą per 2 sav.	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebas	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Tyrimas QUEST						
200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebas	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebas	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-reikšmė < 0,0001, ^bp-reikšmė = 0,0004, ^cp-reikšmė = 0,0008, ^dp-reikšmė = 0,0063, ^ep-reikšmė < 0,0001 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^f nominali p-reikšmė < 0,0001.

13 lentelė. Vidutinis FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis 12 savaitę ir 52 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu tyrime QUEST pagal pradinio vertinimo FeNO pogrūpius

Gydymas	12 savaitę		52 savaitę		
	N	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)	MK vidurkis Δ nuo pradinio vertinimo I (%)	MK vidurkio skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)
FeNO ≥ 25 ppb					
200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebas	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebas	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
200 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebas	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
300 mg dupilumabo kartą per 2 savaites	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebas	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^anominali p-reikšmė < 0,0001

Gyvenimo kokybė / pranešimai apie išėjimą iš pacientų, sergančių astma

Iš anksto apibūdinta antrinė vertinamoji baigtis ACQ-5 ir AQLQ(S) ir atsako dažnis, buvo analizuojami po 24 savaičių (tyrimuose DRI12544 ir VENTURE) ir po 52 savaičių (tyrime QUEST, 14 lentelė). Atsako dažnis buvo apibrėžtas, kaip 0,5 ar daugiau balų pagerėjimas (0–6 balų skalė ACQ-5 ir 1–7 balų skalė AQLQ(S)). ACQ-5 ir AQLQ(S) pagerėjimas buvo stebimas jau 2-ąją savaitę ir tyrime DRI12544 išliko iki 24-os savaitės, o tyrime QUEST – iki 52-os savaitės. Panašūs rezultatai buvo stebėti ir tyrimo VENTURE metu.

14 lentelė: ACQ-5 ir AQLQ(S) atsako dažnis 52 savaitę tyrimo QUEST

Pranešimai apie išėjimą iš pacientų	Gydymas	EOS ≥ 150 ląstelių/μl		EOS ≥ 300 ląstelių/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Atsako dažnis %	N	Atsako dažnis (%)	N	Atsako dažnis (%)
ACQ-5	200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebas	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebas	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	200 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebas	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav.	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebas	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Geriamųjų kortikosteroidų dozės mažinimo tyrimas (VENTURE)

Tyrimo VENTURE metu buvo vertinamas dupilumabo poveikis palaikomajam gydymui vartojamų geriamųjų kortikosteroidų vartojimo mažinimui. Pradinės charakteristikos pateiktos 9 lentelėje. Visi pacientai vartojo geriamuosius kortikosteroidus bent 6 mėnesius iki tyrimo pradžios. Pradinio vertinimo metu geriamųjų kortikosteroidų vidutinė dozė buvo 11,75 mg placebo grupėje ir 10,75 mg dupilumabą vartojančioje grupėje.

Šiame 24 savaites trukusiame tyrimo astmos paūmėjimų (apibrėžti kaip laikinas geriamųjų kortikosteroidų dozės padidėjimas bent 3 dienas) 59 % sumažėjo tiriamiesiems, vartojantiems dupilumabą, lyginant su gaunančiais placebo (metinis dažnis atitinkamai 0,65 ir 1,60 dupilumabo ir placebo grupėje; dažnio santykis 0,41 [95 % PI 0,26, 0,63]), ir 24-ąją savaitę lyginant su pradiniu vertinimu pagerėjo FEV₁ iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo tiriamiesiems, vartojusiems dupilumabą, lyginant su vartojusiais placebo (MK vidurkio skirtumas lyginant dupilumabą su placebo buvo 0,22 l [95 % PI: nuo 0,09 iki 0,34 l]). Poveikis plaučių funkcijai, geriamųjų steroidų dozei ir paūmėjimų sumažinimui buvo panašus nepriklausomai nuo 2 tipo uždegimo biologinių žymenų kiekio (pvz., eozinofilų kraujyje, FeNO) pradinio vertinimo metu. Tyrimo VENTURE taip pat buvo vertinami ACQ-5 ir AQLQ(S) bei parodė panašų pagerėjimą, kaip ir tyrimo QUEST.

Tyrimo VENTURE rezultatai pagal pradinius biologinių žymenų duomenis pateikiami 15 lentelėje.

15 lentelė. Dupilumabo poveikis GKS dozės sumažinimui, tyrimas VENTURE (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ir ≥ 300 ląstelių/ μ l ir FeNO ≥ 25 ppb)

	Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ląstelių/ μ l		Pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 ląstelių/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=81	Placebas N=69	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=48	Placebas N=41	300 mg dupilumabo kartą per 2 sav. N=57	Placebas N=57
Pagrindinė vertinamoji baigtis (24 savaitė)						
GKS sumažinimas procentais lyginant su pradine reikšme						
Bendras vidutinis sumažėjimas procentais lyginant su pradine reikšme (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Skirtumas (% [95 % PI]) (Dupilumabas vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
GKS paros dozės sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana %	100	50	100	50	100	50
Sumažėjimas nuo pradinės reikšmės procentais						
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
GKS dozė nesumažėjo arba bent kiek padidėjo, arba tiriamasis pasitraukė iš tyrimo	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Antrinė vertinamoji baigtis (24 savaitė)^a						
Pacientų, kuriems GKS dozė buvo sumažinta iki < 5 mg per parą, proporcija	77	44	84	40	79	34
Šansų santykis (95 % PI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^alogistinės regresijos būdu apskaičiuotas modelis, ^bnominali p-reikšmė $< 0,0001$, ^cnominali p-reikšmė = 0,0001, ^dnominali p-reikšmė = 0,0002.

Ilgalaikis pratęsimo tyrimas (TRAVERSE)

Ilgalaikis dupilumabo saugumas buvo vertinamas atvirojo pratęsimo tyrimo (TRAVERSE), kuriame dalyvavo 2193 suaugusieji ir 89 paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma, dalyvavę ankstesniuose klinikiniuose dupilumabo tyrimuose (DRI12544, QUEST ir VENTURE), įskaitant 185 suaugusiuosius, sergančius nuo geriamųjų kortikosteroidų priklausoma astma, metu (žr. 4.8 skyrių). Veiksmingumas buvo matuojamas kaip antrinė vertinamoji baigtis ir rezultatai buvo panašūs į stebėtus pagrindiniuose tyrimuose bei išsilaikė iki 96 savaičių. Suaugusiesiems, kuriems buvo nuo geriamųjų kortikosteroidų priklausoma astma, iki 96 savaitės buvo stebimas ilgalaikis paūmėjimų sumažėjimas ir plaučių funkcijos pagerėjimas, nepaisant mažinamos per burną vartojamų kortikosteroidų dozės ar jų vartojimo nutraukimo.

Vaikų populiacijos tyrimas (6–11 metų pacientai; VOYAGE)

Dupilumabo veiksmingumas ir saugumas jo skiriant vaikų populiacijos pacientams buvo vertintas 52 savaičių trukmės daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuotu tyrimu (VOYAGE), kuriame dalyvavę 408 pacientai (6–11 metų) sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia astma ir vartojo vidutinio dydžio ar didelės ĮKS dozes ir vieną astmą kontroliuojantį vaistinį preparatą arba vien didelės ĮKS dozes. Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir kas antrą savaitę vartojo atitinkamai arba dupilumabą (N = 273), arba atitinkamą placebo (N = 135) atsižvelgiant į kūno svorį ≤ 30 kg ar > 30 kg. Veiksmingumas buvo vertinamas pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, apibūdinamas kaip eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 150 ląstelių/ μ l arba FeNO ≥ 20 ppb.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metams perskaičiuotas sunkių paūmėjimo reiškinų dažnis 52 savaičių placebo kontroliuojamu laikotarpiu, o pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo procentinio prognozuojamo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokytis nuo pradinio vertinimo rodmenis 12 savaitę. Papildomi antriniai vertinimo kriterijai buvo vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo rodmenis ir atsako dažnis pagal ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA įvertinimą.

VOYAGE demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos pateiktos toliau 16 lentelėje.

16 lentelė. VOYAGE demografinės ir pradinio vertinimo charakteristikos

Parametras	EOS ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS- ≥ 300 ląstelių/μl (N = 259)
Vidutinis amžius (metais) (SN)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% moterų	34,3	32,8
% baltodžių	88,6	87,3
Vidutinis kūno svoris (kg)	36,09	35,94
Vidutinis paūmėjimų skaičius pastaraisiais metais (\pm SN)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ĮKS dozė (%)		
Vidutinė	55,7	54,4
Didelė	43,4	44,4
FEV ₁ (l) prieš dozę pradinio vertinimo metu (\pm SN)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Procentinio prognozuojamo FEV ₁ vidurkis pradinio vertimo metu (%) (\pm SN)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Vidutinis % grįžtamumas (\pm SN)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Vidutinis ACQ-7-IA įvertinimas (\pm SN)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Vidutinis PAQLQ(S)-IA įvertinimas (\pm SN)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopinės būklės med. istorijoje % bendrai (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Vidutinis bendras IgE TV/ml (\pm SN)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)

Vidutinis FeNO ppb (\pm SN)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacientų, kuriems FeNO \geq 20 ppb	58	64,1
Vidutinis eozinofilų skaičius pradinio vertinimo metu (\pm SN) ląstelių/ μ l	570 (380)	710 (360)
% pacientų su EOS		
\geq 150 ląstelių/ μ l	94,6	0
\geq 300 ląstelių/ μ l	74	100

ĮKS = įkvepiamieji kortikosteroidai; FEV₁ = forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; ACQ-7-IA = astmos kontrolės klausimynas-7, klausimus užduoda klausinėtojas; PAQLQ(S)-IA = vaikų populiacijos pacientų astmos gyvenimo kokybės klausimynas su standartine veikla, klausimus užduoda klausinėtojas; AD = atopinis dermatitas; AR = alerginis rinitas; EOS = eozinofilų skaičius kraujyje; FeNO = frakcinė iškvėpimo azoto oksido koncentracija

Dupilumabas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino metams perskaičiuotą sunkių astmos paūmėjimo reiškinį 52 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, bei pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu buvo \geq 300 ląstelių/ μ l arba FeNO pradinio vertinimo metu buvo \geq 20 ppb. 12 savaitę buvo nustatytas kliniškai reikšmingas procentinio prognozuojamo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pagerėjimas. Be to, 24 savaitę buvo nustatytas ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA įvertinimų pagerėjimas, kuris išliko 52 savaitę. Didesnis atsako dažnis vertinant ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA buvo nustatytas 24 savaitę (palyginti su placebo poveikiu). VOYAGE veiksmingumo rezultatai yra pateikiami 17 lentelėje.

Pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokyčio 12 savaitę nuo rodmens pradinio vertinimo metu MK vidurkis buvo 0,22 l dupilumabo grupėje ir 0,12 l placebo grupėje, MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, buvo 0,10 l (95 % PI: 0,04, 0,16). Gydymo poveikis išliko 52 savaitių gydymo laikotarpiu ir MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, 52 savaitę buvo 0,17 l (95 % PI: 0,09, 0,24).

Pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje pradinio vertinimo metu buvo \geq 300 ląstelių/ μ l, FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus pokyčio 12 savaitę nuo rodmens pradinio vertinimo metu MK vidurkis buvo 0,22 l dupilumabo grupėje ir 0,12 l placebo grupėje, MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, buvo 0,10 l (95 % PI: 0,03, 0,17). Gydymo poveikis išliko 52 savaitių gydymo laikotarpiu ir MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo, 52 savaitę buvo 0,17 l (95 % PI: 0,09, 0,26).

Abiejose pagrindinėse veiksmingumo vertinimo populiacijose nustatytas greitas FEF_{25-75%} ir FEV₁/FVC pagerėjimas (skirtumas nustatytas jau 2 savaitę), kuris išliko 52 savaitių gydymo laikotarpiu, žr. 17 lentelę.

17 lentelė. Sunkių paūmėjimų dažnis, FEV₁ vidutinis pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu bei atsako vertinant ACQ-7-IA ir PAQLQ(S)-IA dažnis VOYAGE metu

Gydymas	EOS ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 ląstelių/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Metams perskaičiuotas sunkių paūmėjimų dažnis 52 savaičių laikotarpiu									
	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)	N	Dažnis (95 % PI)	Dažnio santykis (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Vidutinis procentinio prognozuoto FEV₁ pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Vidutinis procentinio prognozuoto FEV 25–75 % pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Vidutinis FEV₁/FVC % pokytis nuo rodmens pradinio vertinimo metu 12 savaitę									
	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	N	MK vidurkio Δ nuo rodmens pradinio vertinimo metu	MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	110	1,94		80	1,47		62	1,89	

ACQ-7-IA įvertinimas 24 savaitę ^a									
	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA įvertinimas 24 savaitę ^a									
	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)	N	Atsako dažnis %	ŠS, palyginti su placebo (95 % PI)
Dupilumabas 100 mg K2S (< 30 kg)/ 200 mg K2S (≥ 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)
Placebas	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

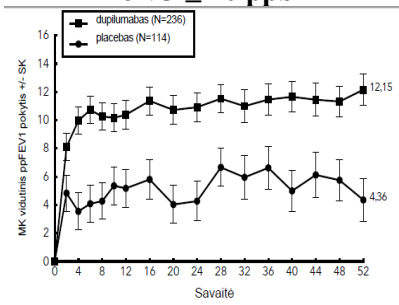
^aatsako dažnis buvo apibūdinamas kaip įvertinimo pagerėjimas 0,5 balo arba daugiau (įvertinimo ribos 0–6 balai ACQ-7-IA ir 1–7 balai PAQLQ(S)), ^bp-reikšmė < 0,0001; ^cp-reikšmė < 0,001, ^dp-reikšmė < 0,01 (visos statistiškai reikšmingos, palyginus su placebo, pakoreguotos atsižvelgiant į daugybiškumą); ^enominali p-reikšmė < 0,0001, ^fnominali p-reikšmė < 0,01, ^gnominali p-reikšmė < 0,05.

Reikšmingas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas VOYAGE tyrimo metu buvo nustatytas jau 2 savaitę ir išliko iki 52 savaitės.

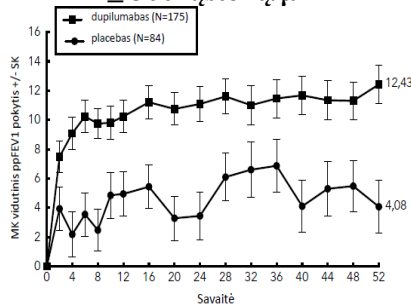
Procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas bėgant laikui VOYAGE tyrimo metu parodytas 2 paveikslėlyje.

2 paveikslėlis. Vidutinis procentinio prognozuojamo FEV₁ (l) iki bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo pokytis nuo pradinio vertinimo per tam tikrą laiką tyrime VOYAGE (pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb, pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 300 ląstelių/μl ir pradinis FeNO ≥ 20 ppb)

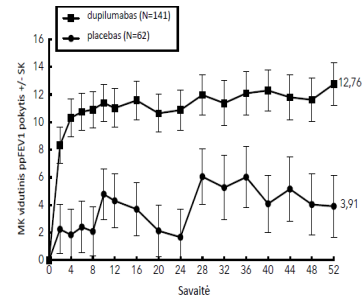
Pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 150 ląstelių/μl arba FeNO ≥ 20 ppb



Pradinis eozinofilų skaičius kraujyje ≥ 300 ląstelių/μl



Pradinis FeNO ≥ 20 ppb



VOYAGE tyrimo metu pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, vidutinis metams perskaičiuotas bendras dėl astmos skirtų sisteminio poveikio steroidų vartojimo kursų skaičius, palyginti su nustatytu vartojant placebo, sumažėjo 59,3 % (0,350 [95 % PI: 0,256, 0,477], palyginti su 0,860 [95 % PI: 0,616, 1,200]). Pacientams, kurių pradinis eozinofilų skaičius kraujyje buvo ≥ 300 ląstelių/μl, vidutinis metams perskaičiuotas bendras dėl astmos skirtų sisteminio poveikio steroidų vartojimo kursų

skaičius, palyginti su nustatytu vartojant placebo, sumažėjo 66,0 % (0,274 [95 % PI: 0,188, 0,399] palyginti su 0,806 [95 % PI: 0,563, 1,154]).

Dupilumabas pagerino bendrąją sveikatos būklę, ją vertinant pagal Europos 5 dimensijų gyvenimo kokybės jaunimo vizualinę analoginę skalę (angl. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS) 52 savaitę tiek pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, tiek kurių pradinis eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių/ μl ; MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 4,73 (95 % PI: 1,18, 8,28) ir 3,38 (95 % PI: -0,66, 7,43).

Dupilumabas pagerino vaikų populiacijos astmos poveikį globėjo gyvenimo kokybei, ją vertinant pagal vaikų populiacijos astmos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, PACQLQ) 52 savaitę tiek pacientams, kuriems buvo 2 tipo uždegimas, tiek kurių pradinis eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių/ μl ; MK vidurkio skirtumas, palyginti su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 0,47 (95 % PI: 0,22, 0,72) ir 0,50 (95 % PI: 0,21, 0,79).

Ilgalaikis tęstinis tyrimas (EXCURSION)

Dupilumabo veiksmingumas, analizuotas kaip antrinė vertinamoji baigtis, buvo vertinamas ilgalaikio tęstinio tyrimo (EXCURSION), į kurį buvo įtraukti 365 astma sergantys vaikų populiacijos pacientai (6-11 metų amžiaus), metu. Nustatytas išliekantis paūmėjimų, dėl kurių reikėjo hospitalizuoti ir (arba) kreiptis į skubiosios pagalbos skyrių, suretėjimas bei sisteminio poveikio per burną vartojamų kortikosteroidų suvartojimo sumažėjimas. Išliekantis plaučių funkcijos pagerėjimas stebėtas vertinant įvairius parametrus, įskaitant procentinę prognozuotą FEV₁, procentinę prognozuotą FVC, FEV₁/FVC santykį ir procentinę prognozuotą FEF 25-75 %. Be to, 75 % pacientų pasiekė ir (arba) palaikė normalią plaučių funkciją, kai prognozuotas FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus buvo > 80 % iki EXCURSION tyrimo pabaigos. Veiksmingumas buvo palaikomas, kai bendroji gydymo trukmė buvo iki 104 savaičių (VOYAGE ir EXCURSION).

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Dupilumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 6 mėnesių ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu. Dupilumabo vartojimą šioje populiacijoje pagrindžia tyrimas AD-1526, į kurį buvo įtrauktas 251 paauglys (12-17 metų), sergantis vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, tyrimas AD-1652, į kurį buvo įtraukti 367 vaikai (6-11 metų), sergantys sunkiu atopiniu dermatitu, ir tyrimas AD-1539, į kurį buvo įtraukti 162 vaikai (6 mėnesių-5 metų), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu (iš jų 125 sirgo sunkiu atopiniu dermatitu). Ilgalaikį vartojimą pagrindžia tyrimas AD-1434, į kurį buvo įtraukti 823 vaikai ir paaugliai (6 mėnesių-17 metų), įskaitant 275 paauglius, 368 vaikus (6-11 metų) ir 180 vaikų (6 mėnesių-5 metų). Bendrai saugumas ir veiksmingumas 6 mėnesių-5 metų vaikams, 6-11 metų vaikams, paaugliams (12-17 metų) ir suaugusiems pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, buvo vienodas (žr. 4.8 skyrių). Saugumas ir veiksmingumas < 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nenustatytas.

Astma

Į tyrimą QUEST viso buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma. Kas antrą savaitę jie gavo po 200 mg (N=21) arba 300 mg (N=18) dupilumabo (arba po 200 mg [N=34] ar 300 mg [N=34] atitinkančio placebo). Tiek paaugliams, tiek suaugusiems buvo stebimas veiksmingumas sunkios astmos paūmėjimams ir plaučių funkcijai. Tiek 200 mg, tiek 300 mg dozės, vartojamos kas antrą savaitę, atveju, buvo stebėtas reikšmingas FEV₁ pagerėjimas (MK vidurkio pokytis 12 savaitę nuo pradinio vertinimo) (atitinkamai 0,36 l ir 0,27 l). 200 mg dozės, vartojamos kas antrą savaitę, atveju pacientams sumažėjo sunkių paūmėjimų dažnis, ir buvo toks pat, kaip ir suaugusiems pacientams. Saugumo savybės paaugliams iš esmės buvo panašios į suaugusiųjų.

Į ilgalaikį atvirąjį tyrimą (TRAVERSE) iš viso buvo įtraukti 89 12-17 metų paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma. Šio tyrimo metu veiksmingumas buvo matuojamas kaip antrinė

vertinamoji baigtis ir buvo panašus į rezultatus, stebėtus pagrindinių tyrimų metu bei išsilaikė iki 96 savaitės.

Iš viso 408 vaikai (6–11 metų), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia astma, buvo įtraukti į VOYAGE tyrimą, kurio metu vertintas dozavimas vartojant 100 mg K2S ir 200 mg K2S. Dupilumabo dozavimo po 300 mg K4S veiksmingumo duomenys 6–11 metų vaikams buvo ekstrapoliuoti iš VOYAGE tyrimo 100 mg ir 200 mg K2S veiksmingumo duomenų bei 200 mg ir 300 mg K2S veiksmingumo duomenų suaugusiesiems ir paaugliams (QUEST). Pacientai, kurie užbaigė dalyvavimą VOYAGE tyrimo gydymo laikotarpyje, galėjo dalyvauti nekoduotame tyrimo pratęsime (EXCURSION). Šio tyrimo metu aštuoniolika pacientų (nuo ≥ 15 kg iki < 30 kg) iš 365 pacientų vartojo 300 mg dozę K4S ir saugumo savybės buvo panašios į nustatytas VOYAGE metu. Saugumas ir veiksmingumas astma sergantiems < 6 metų vaikų populiacijos pacientams nustatytas nebuvo.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti dupilumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis astmai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Įpareigojimai, susiję su atopinio dermatito vaikų populiacijos tyrimų planais buvo įvykdyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu ir astma, dupilumabo farmakokinetika panaši.

Absorbcija

Po vienkartinės 75–600 mg dupilumabo dozės, sušvirkštus jo po oda suaugusiesiems, laiko iki didžiausios koncentracijos kraujo serume susidarymo mediana (t_{max}) buvo 3 – 7 dienos. Apskaičiuota, kad absoliutus biologinis dupilumabo prieinamumas, jo sušvirkštus po oda, yra panašus AD ir astma sergantiems pacientams, svyruoja tarp 61 % ir 64 %, kaip tai nustatyta populiacijos farmakokinetikos (FK) analize.

Pusiausvyrinė vaistinio preparato apykaita kraujyje nusistovi 16 savaitę po 600 mg pradinės dozės ir 300 mg dozės kas antrą savaitę suleidimo. Klinikiniuose tyrimuose nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai koncentracijos vidurkis \pm SN svyravo nuo $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ iki $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas antrą savaitę vartojant 300 mg dozę, ir nuo $29,2 \pm 18,7$ iki $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$, kas antrą savaitę suaugusiesiems vartojant 200 mg dozę.

Pasiskirstymas

Dupilumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 4,6 l – kaip apskaičiuota iš populiacijos FK analizės, nurodant, kad dupilumabas pasiskirsto daugiausia kraujagyslių sistemoje.

Biotransformacija

Specifiniai metabolizmo tyrimai nebuvo atlikti, nes dupilumabas yra baltymas. Tikėtina, kad dupilumabas suskils į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Dupilumabo eliminacija vyksta lygiagrečiais linijiniu ir nelinijiniu būdais. Dupilumabo pavartojus didesnėmis koncentracijomis, jis eliminuojamas daugiausia neprisotinamuoju proteoliziniu būdu, o pavartojus mažesnėmis koncentracijomis, vyrauja nelinijinė prisotinamoji IL-4R α taikiniu tarpininkaujama eliminacija.

Po paskutinės stabilią koncentraciją kraujyje palaikančios dupilumabo dozės (300 mg kas savaitę, 300 mg kas 2 savaites, 200 mg kas 2 savaites, 300 mg kas 4 savaites arba 200 mg kas 4 savaites) laiko mediana, kurios reikia, kad sumažėtų iki nenustatomo dydžio, apskaičiavus iš populiacijos FK

analizės, suaugusiesiems ir paaugliams buvo 9-13 savaičių bei buvo maždaug 1,5 karto ir 2,5 karto didesnė nei atitinkamai 6-11 metų vaikams ir jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dėl nelinijinio klirenso dupilumabo koncentracija, kuri apskaičiuojama kaip plotas po koncentracijos-laiko kreive, didėja neproporcingai daugiau, nei suvartotos vienkartinės 75-600 mg dozės, leidžiant jas po oda.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Iš populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad lytis būtų susijusi su koku nors kliniškai reikšmingu poveikiu sisteminei dupilumabo ekspozicijai.

Senyviems pacientams

Iš 1 539 pacientų su atopiniu dermatitu, įskaitant atopiniu plaštakų ir pėdų dermatitu sergančius pacientus, kurie vartojo dupilumabą II fazės dozės nustatymo tyrime arba III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose iš viso 71 buvo 65 metų ar vyresnis. Nors nebuvo nustatyta jokių saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp vyresnio amžiaus ir jaunesnių suaugusių pacientų, sergančių atopiniu dermatitu, 65 metų ir vyresnių pacientų skaičiaus nepakanka, norint nustatyti, ar jų organizmas reaguoja kitaip, nei jaunesnių pacientų.

Iš populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad amžius būtų susijęs su koku nors kliniškai reikšmingu poveikiu dupilumabo sisteminei ekspozicijai. Tačiau į šią analizę buvo įtrauktas tik 61 vyresnis kaip 65 metų amžiaus pacientas.

Iš 1977 astma sergančių pacientų, vartojusių dupilumabo, viso 240 pacientų buvo 65 metų ar vyresni, ir 39 pacientai buvo 75-erių ar vyresni. Šioje amžiaus grupėje veiksmingumas ir saugumas buvo panašus į bendrosios tyrimo populiacijos.

Rasė

Iš dupilumabo populiacijos FK analizės nebuvo nustatyta, kad rasė būtų susijusi su koku nors kliniškai reikšmingu poveikiu dupilumabo sisteminei ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi dupilumabas yra monokloninis antikūnas, nėra tikėtina, kad vyktų reikšminga eliminacija per kepenis. Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis dupilumabo farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi dupilumabas yra monokloninis antikūnas, nėra tikėtina, kad vyktų reikšminga eliminacija per inkstus. Nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis dupilumabo farmakokinetikai. Populiacijos FK analizė neparodė, kad silpnas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas turėtų reikšmingą poveikį sisteminei dupilumabo ekspozicijai. Turimas tik labai ribotas duomenų kiekis apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Kūno svoris

Dupilumabo mažiausia koncentracija prieš kitos preparato dozės pavartojimą buvo mažesnė tiriamiesiems, kurių kūno svoris didesnis, nesant reikšmingo poveikio preparato veiksmingumui.

Vaikų populiacija

Atopinis dermatitas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius nedarė įtakos dupilumabo klirensui suaugusiųjų ir 6-17 metų vaikų ir paauglių organizme. 6 mėnesių-5 metų vaikams klirensas su amžiumi didėjo, tačiau rekomenduojamoje dozavimo schemoje į tai yra atsižvelgta.

Dupilumabo farmakokinetika vaikams (< 6 mėnesių) arba sveriantiems mažiau kaip 5 kg, sergantiems atopiniu dermatitu, netirta.

12-17 metų paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu ir kas antrą savaitę vartojantiems arba 200 mg (< 60 kg), arba 300 mg (\geq 60 kg), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

6-11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, tyrimo AD-1652 metu kas keturias savaites (K4S) vartojantiems po 300 mg (\geq 15 kg), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. 16-ąją AD-1434 tyrimo su 6-11 metų vaikais, kurie pradėjo vartoti po 300 mg (\geq 15 kg) kas keturias savaites (K4S) ir tu, kuriems dozė buvo padidinta iki 200 mg kas antrą savaitę (K2S) (nuo \geq 15 iki < 60 kg) arba 300 mg (\geq 60 kg), metu nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių koncentracijų vidurkis \pm SN buvo $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. 6-11 metų vaikams, vartojantiems 300 mg K4S, pradinės 300 mg dozės 1-ąją ir 15-ąją dieną, remiantis FK imitavimu naudojant modelį, sukelia tokią pusiausvyrinę ekspoziciją, kokią sukeltų 600 mg pradinė dozė 1-ąją dieną.

Atopiniu dermatitu sergantiems 6 mėnesių-5 metų vaikams, kuriems kas keturias savaites (K4S) buvo leidžiama 300 mg dozė (kūno svoris nuo \geq 15 kg iki < 30 kg) arba 200 mg (kūno svoris nuo \geq 5 kg iki < 15 kg) vidutinė \pm SN pusiausvyrinė mažiausia koncentracija buvo atitinkamai $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ ir $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Dupilumabo farmakokinetika astma sergantiems vaikų populiacijos pacientams (< 6 metų) netirta.

Į tyrimą QUEST viso buvo įtraukti 107 12–17 metų paaugliai, sergantys astma. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai mažiausių dupilumabo koncentracijų vidurkis \pm SN vartojant 300 mg arba 200 mg kas antrą savaitę buvo atitinkamai $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ ir $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Paaugliams pakoregavus dozę pagal kūno svorį su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų nepastebėta.

VOYAGE tyrimo metu dupilumabo farmakokinetika buvo tirta 270 pacientų, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia astma, po oda leidžiant arba 100 mg K2S (91 vaikui, kurio kūno svoris buvo < 30 kg), arba 200 mg K2S (179 vaikams, kurių kūno svoris buvo \geq 30 kg). Dupilumabo pasiskirstymo tūris (maždaug 3,7 l) buvo paskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize. Pusiausvyrinės apykaitos koncentracijos buvo pasiektos iki 12 savaitės. Mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija (vidurkis \pm SN) buvo atitinkamai $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ ir $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Atliekant K4S po oda leidžiamos 300 mg dozės simuliaciją 6–11 metų vaikams, kurių kūno svoris buvo nuo \geq 15 kg iki < 30 kg ir nuo \geq 30 kg iki < 60 kg, numatyta mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo panaši į nustatytą vartojant atitinkamai 200 mg K2S (\geq 30 kg) ir 100 mg K2S (< 30 kg). Be to, atliekant K4S po oda leidžiamos 300 mg dozės simuliaciją 6–11 metų vaikams, kurių kūno svoris buvo nuo \geq 15 kg iki < 60 kg, numatyta mažiausia pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo panaši į nustatytą suaugusiesiems ir paaugliams veiksmingą koncentraciją. Po paskutinės pusiausvyrinės apykaitos dozės pavartojimo laiko iki dupilumabo koncentracijos sumažėjimo mažiau apatinės nustatymo ribos mediana, apskaičiuota remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 14–18 savaičių vartojant 100 mg K2S, 200 mg K2S ar 300 mg K4S.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų duomenys neparodė ypatingo pavojaus žmogui, remiantis įprastais kartotinio dozės toksiškumo (įskaitant saugumo farmakologijos vertinimo kriterijus) ir toksiškumo reprodukcijai bei vaisiaus raidai tyrimais.

Mutageninis dupilumabo poveikis tirtas nebuvo; tačiau nesitikima, kad monokloniniai antikūnai pažeistų DNR ar chromosomas.

Su dupilumabu nebuvo atlikti kancerogeninio poveikio tyrimai. Ištyrus esamus įrodymus, susijusius su IL-4 R α slopinimu bei toksikologijos duomenis iš gyvūnų, kuriems buvo skiriami surogatiniai antikūnai, nebuvo nustatyta, kad dupilumabas pasižymėtų stipresniu kancerogeniniu poveikiu.

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijos sistemai tyrimą su beždžionėmis, taikant surogatinius antikūnus, specifinius beždžionių IL-4R α , vartojant preparatą dozėmis, kurios prisotina IL-4R α , vaisiaus anomalijų nustatyta nebuvo.

Sustiprintas prenatalinės ir postnatalinės raidos tyrimas neparodė nepageidaujamo preparato poveikio gyvūnų patelėms arba jų jaunikliams iki 6 mėnesių laikotarpiu po gimdymo (gimimo).

Vaisingumo tyrimai, atlikti su pelių patiniais ir patelėmis, taikant surogatinius antikūnus prieš IL-4R α , neparodė, kad vaisingumas būtų sutrikdytas (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-arginino monohidrochloridas
L-histidinas
L-histidino monohidrochlorido monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio acetatas trihidratas
Ledinė acto rūgštis (E260)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Jeigu reikia, užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C, nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1,14 ml tirpalo silikonizuotame I tipo skaidriame stikliniame užpildytame švirkšte su adatos dangteliu su pritvirtinta 27 dydžio 12,7 mm (½ colio) adata plonomis sienelėmis iš nerūdijančio plieno.

Pakuotės dydis:

- 1 užpildytas švirkštas
- 2 užpildyti švirkštai
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1,14 ml tirpalo silikonizuotame I tipo skaidriame stikliniame užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta 27 dydžio 12,7 mm (½ colio) adata plonomis sienelėmis iš nerūdijančio plieno.

Užpildytas švirkštiklis tiekiamas arba su apvaliu dangteliu ir ovaliu langeliu, apjuostu rodykle, arba su kvadratinio dangteliu su briaunomis ir ovaliu langeliu be rodyklės.

Pakuotės dydis:

- 1 užpildytas švirkštiklis
- 2 užpildyti švirkštikliai
- 6 užpildyti švirkštikliai
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamios Dupixent užpildytame švirkšte arba užpildytame švirkštiklyje vartojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelio pabaigoje.

Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Negalima vartoti tirpalo, jeigu jis yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra matomų dalelių.

Prieš leidžiant Dupixent, iš šaldytuvo išimtą 200 mg užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį reikia palaikyti apie 30 min., kol sušils iki kambario temperatūros, iki 25 °C.

Užpildyto švirkšto ar užpildyto švirkštiklio negalima kaitinti ar laikyti tiesioginėje saulės šviesoje ir negalima kratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Panaudotą užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį įdėkite į neperduriamą talpyklę ir išmeskite laikantis vietinių reikalavimų. Talpyklės negalima perdirbti.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugsėjo 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
JUNGTINĖS AMERIKOS VALSTIJOS

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Airija

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
PRANCŪZIJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
VOKIETIJA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 300 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga
2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/005 1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

EU/1/17/1229/006 2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 300 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/008 6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 300 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Nekratyti.

Atidaryti čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: / /

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/008 6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ETIKETĖ**
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 300 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 300 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

2 užpildyti švirkštikliai

6 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: / /

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/017 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/17/1229/018 2 užpildyti švirkštikliai

EU/1/17/1229/020 6 užpildyti švirkštikliai

EU/1/17/1229/026 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/17/1229/027 2 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 300 mg - sudėtinė pakuotė (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/028 6 užpildyti švirkštikliai (2 pakuotės po 3)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 300 mg - sudėtinė pakuotė (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 300 mg dupilumabo 2 ml tirpalo (150 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

3 užpildyti švirkštikliai
Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/028 6 užpildyti švirkštikliai (2 pakuotės po 3)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 300 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

Užpildytas švirkštiklis 300 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 200 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/009 1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

EU/1/17/1229/010 2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 200 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštai su adatos apsauga

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/012 6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)
Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 200 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga

Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Nekratyti.

Atidaryti čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/012 6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga (3 pakuotės po 2)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

Užpildytas švirkštas su adatos apsauga 200 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg/1,14 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 200 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

2 užpildyti švirkštikliai

6 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/013 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/17/1229/014 2 užpildyti švirkštikliai

EU/1/17/1229/016 6 užpildyti švirkštikliai

EU/1/17/1229/023 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/17/1229/024 2 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 200 mg - sudėtinė pakuotė (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/025 6 užpildyti švirkštikliai (2 pakuotės po 3)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštiklis 200 mg - sudėtinė pakuotė (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
dupilumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml tirpalo (175 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

3 užpildyti švirkštikliai
Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Nekratyti.
Atidaryti čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dupixent galima laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Išimtą iš šaldytuvo būtina suvartoti per 14 dienų arba išmesti.

Data, kai išimta iš šaldytuvo: _ / _ / _

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1229/025 6 užpildyti švirkštikliai (2 pakuotės po 3)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dupixent 200 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

Užpildytas švirkštiklis 200 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg/1,14 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte dupilumabas (*dupilumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent
3. Kaip vartoti Dupixent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dupixent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas

Kas yra Dupixent

Dupixent sudėtyje yra veikliosios medžiagos dupilumabo.

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas (specialaus baltymo rūšis), kuris blokuoja baltymų, vadinamų interleukiniais IL-4 ir IL-13 veikimą. Šie du baltymai aktyviai dalyvauja pasireiškiant atopinio dermatito, astmos, lėtinio rinosinusito su nosies polipoze (LRSsNP), mazgelineo niežulio (MN) ir eozinofilinio ezofagito (EoE) požymiams bei simptomams.

Kam Dupixent vartojamas

Dupixent vartojamas suaugusiems žmonėms ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams gydyti vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą, žinomą kaip atopinė egzema. Dupixent taip pat vartojamas 6 mėnesių–11 metų vaikams gydyti sunkų atopinį dermatitą. Dupixent gali būti vartojamas su ant odos tepamais egzemai skirtais vaistais arba atskirai.

Dupixent taip pat vartojamas su kitais vaistais astmos palaikomajam gydymui, kai suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems) sergant sunkia astma taikomas gydymas (pvz., kortikosteroidais) jos nekontroliuoja.

Dupixent su kitais vaistais taip pat vartojamas palaikomajam LRSsNP gydymui suaugusiesiems, kuriems nepavyksta pasiekti ligos kontrolės dabar vartojamais vaistais nuo LRSsNP. Dupixent taip pat gali sumažinti operacijos ir sisteminių kortikosteroidų vartojimo poreikį.

Be to, Dupixent yra vartojamas sunkiam ar vidutinio sunkumo mazgelineam niežuliui (MN), dar vadinamam lėtiniam mazgelineam niežuliui (LMN), gydyti. Dupixent gali būti vartojamas kartu su ant odos vartojamais vaistais nuo MN arba gali būti vartojama vien tik jo.

Dupixent taip pat vartojamas eozinofiliniam ezofagitui (EoE) gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg.

Kaip Dupixent veikia

Vartodami Dupixent atopiniam dermatitui (atopinei egzamai), galite pagerinti savo odos būklę ir sumažinti niežėjimą. Dupixent taip pat mažina tokius su atopiniu dermatitu susijusius simptomus, kaip skausmas, neramumas ir depresija. Taip pat Dupixent padeda sumažinti miego sutrikimus ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Dupixent padeda išvengti sunkių astmos priepuolių (paūmėjimų) ir gali pagerinti Jūsų kvėpavimą. Dupixent taip pat gali padėti sumažinti kitos grupės vaistų, vadinamų geriamaisiais kortikosteroidais, skirtų Jūsų astmai kontroliuoti, kiekį užkertant kelią sunkiems astmos priepuoliams ir pagerinant Jūsų kvėpavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent

Dupixent vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dupilumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas arba abejojate, prieš vartojant Dupixent klauskite patarimo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dupixent:

Dupixent **nėra gelbstimasis vaistas** (angl. *rescue medicine*) ir jo negalima vartoti staigiam astmos priepuoliui gydyti.

Kiekvieną kartą gavus naują Dupixent pakuotę, svarbu užsirašyti datą ir serijos numerį (jis nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir šią informaciją laikyti saugioje vietoje.

Alerginės reakcijos

- Dupixent retai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines (padidėjusio jautrumo) ir anafilaksines reakcijas bei angioneurozinę edemą. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po Dupixent pavartojimo. Vartojant Dupixent turite stebėti, ar neatsiranda šių būklių požymiai (pvz., kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas, alpimas, svaigulys, silpnumas (mažas kraujo spaudimas), karščiavimas, bendras negalavimas, patinę limfmazgiai, dilgėlinė, niežėjimas, sąnarių skausmas, odos išbėrimas). Tokie požymiai išvardyti 4 skyriuje, poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Jeigu pastebėjote alerginės reakcijos požymių, nedelsiant nutraukite Dupixent vartojimą ir pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Būklės, kai padidėja eozinofilų kiekis

- Retai pacientams, vartojantiems vaistų nuo astmos, dėl tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių padaugėjimo (eozinofilijos) gali pasireikšti kraujagyslių arba plaučių uždegimas.
- Nežinoma, ar Dupixent sukelia tokį poveikį. Paprastai, bet ne visada, tai nutinka žmonėms, kurie kartu vartoja steroidų ir nutraukia jų vartojimą arba sumažina jų dozę.
- Nedelsiant praneškite gydytojui, jei Jums pasireiškia toliau išvardytų simptomų derinys, pvz., į gripą panaši liga, rankų ar kojų dilgčiojimas ar tirpimas, plaučių simptomų blogėjimas ir (arba) išbėrimas.

Parazitinė (žarnyno parazitų) infekcija

- Dupixent gali silpninti Jūsų atsparumą parazitų sukeliams infekcijoms. Jeigu Jums jau yra parazitinė infekcija, prieš pradėdami gydymą Dupixent, ją reikia išgydyti.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra viduriavimas, vidurių pūtimas, skrandžio sutrikimas, riebios išmatos ir dehidratacija, kas gali būti parazitinės infekcijos požymiai.
- Jeigu gyvenate vietovėje, kurioje šios infekcijos yra dažnos arba jeigu keliaujate į tokias vietas, pasitarkite su gydytoju.

Astma

Jeigu Jums yra astma ir vartojate vaistus nuo astmos, nekeiskite vaistų nuo astmos vartojimo ar nenutraukite jų vartojimo, nepasitarę su gydytoju. Prieš nutraukiant Dupixent vartojimą arba jeigu Jūsų astma ir toliau nekontroliuojama arba gydymo šiuo vaistu metu blogėja, pasitarkite su gydytoju.

Akių sutrikimai

Jei Jums pasireiškia bet kokių naujų akių problemų ar pasunkėja jau esančios, įskaitant akių skausmą ar regėjimo pokytį, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems astma, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 18 metų vaikus, sergančius LRSsNP, nežinomi.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 18 metų vaikus, sergančius MN, nežinomi.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 12 metų vaikus, sergančius EoE, nežinomi.

Kiti vaistai Dupixent

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu Jus neseniai skiepijo arba Jus reikia skiepyti.

Kiti vaistai nuo astmos

Nenutraukite vaistų nuo astmos vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip liepė Jūsų gydytojas.

- Šių vaistų (ypač vadinamų kortikosteroidais) vartojimą reikia nutraukti palaipsniui.
- Tai turi būti daroma atidžiai stebint gydytojui ir priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą Dupixent.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas, todėl geriau vengti vartoti Dupixent nėštumo metu, nebent gydytojas patartų jį vartoti.
- Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindyti, ar vartoti Dupixent. Neturėtumėte vaisto vartoti žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Dupixent turėtų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Dupixent sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 300 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dupixent

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Dupixent vartosite

Gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė Jums tinka.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems atopiniu dermatitu

Pacientams, kuriems yra atopinis dermatitas, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- pirmoji dozė 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)

- vėliau skiriant po 300 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Rekomenduojama dozė paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė paaugliams (12-17 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Rekomenduojama dozė 6-11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6-11 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites* , pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę

*Remiantis gydytojo nuomone, dozė gali būti padidinta 200 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams, sergantiems astma (12 metų ir vyresniems)

Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų ar sergantiems sunkia astma ir kartu sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, arba suaugusiesiems kartu sergantiems sunkiu lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos);
- Vėliau vartojant po 300 mg kas antrą savaitę suleidžiant po oda.

Visiems kitiems pacientams, sergantiems sunkia astma, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos);
- Vėliau vartojant po 200 mg kas antrą savaitę suleidžiant po oda.

Rekomenduojamos dozės vaikams, sergantiems astma

Rekomenduojama Dupixent dozė astma sergantiems vaikams (6–11 metų) yra paremta kūno svoriu:

Paciento kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas 4 savaites
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę arba 300 mg kas 4 savaites
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę

Jei 6–11 metų pacientas serga astma ir kartu sunkiu atopiniu dermatitu, gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė jam tinka.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems lėtiniu rinosinusu su nosies polipoze (LRSsNP)
Pacientams, sergantiems LRSsNP, pirmoji rekomenduojama Dupixent dozė yra 300 mg, vėliau vartojant po 300 mg kas dvi savaites suleidžiant po oda.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems mazgeliniu niežuliu (MN)

Pacientams, kuriems yra mazgelinis niežulys, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- pirmoji dozė 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- vėliau skiriant po 300 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), sergantiems eozinofiliniu ezofagitu (EoE)

Sergant EoE, rekomenduojama kas savaitę po oda leisti 300 mg Dupixent dozę (pacientams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kg).

Dupixent injekcija

Dupixent yra skiriamas leisti po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas arba slaugytojas turite nuspręsti, ar galite leisti Dupixent patys.

Prieš leisdami Dupixent turite būti tinkamai išmokytas tai daryti gydytojo ar slaugytojo. Dupixent Jums gali suleisti tinkamai gydytojo ar slaugytojo apmokytas globėjas.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra viena Dupixent (300 mg) dozė. Užpildyto švirkšto negalima kratyti.

Prieš vartodami Dupixent atidžiai perskaitykite „Vartojimo instrukciją“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Dupixent dozę

Jeigu suleidote daugiau Dupixent negu turėjote arba dozė buvo suleista anksčiau nei paskirta, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Dupixent

Jeigu pamiršote susileisti Dupixent dozę, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Be to,

Jei Jūs vaisto vartojate **kas savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent kiek įmanoma greičiau ir pradėkite naują dozavimo kas savaitę grafiką nuo to laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas antrą savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, palaukite, kol ateis laikas kitai suplanuotai Dupixent dozės injekcijai.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas 4 savaites** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, pradėkite naują dozavimo kas 4 savaites grafiką nuo laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Nustojus vartoti Dupixent

Negalima nutraukti Dupixent vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dupixent gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant retas alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, seruminės ligos reakcijas, į seruminę ligą panašias reakcijas; požymiai gali būti:

- kvėpavimo sutrikimai;
- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- alpimas, svaigulys, negerumas (mažas kraujo spaudimas);
- karščiavimas;
- bendras negerumas;
- patinę limfmazgiai;
- dilgėlinė;
- niežėjimas;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas.

Jeigu Jums pasireiškia alerginė reakcija, Dupixent nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, niežėjimas, skausmas, kraujosruvos);
- akių paraudimas ir niežėjimas;
- akių infekcija;
- pūslelinė (ant lūpų ir odos);
- padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičius;
- sąnarių skausmas (artralgija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- akių vokų niežėjimas, paraudimas ir patinimas;
- akies paviršiaus uždegimas, dėl kurio kartais pasireiškia neryškus matymas (keratitas);
- veido išbėrimas ar paraudimas;
- akių sausumas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- išorinio skaidraus akies sluoksnio opos, dėl kurių kartais pasireiškia neryškus matymas (opinis keratitas).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti astma sergantiems vaikams (6–11 metų)

Dažnas: spalinės (enterobiozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dupixent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu reikia, užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu pastebėsite, kad jis drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra dalelių. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dupixent sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dupilumabas.
- Kiekviename užpildytame švirkšte yra 300 mg dupilumabo 2 ml injekcinio tirpalo (injekcijai).
- Pagalbinės medžiagos yra L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbato 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Dupixent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dupixent yra skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame užpildytame švirkšte su adatos apsauga.

Dupixent tiekiamas 300 mg užpildytais švirkštais, pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai arba sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 6 (3 pakuotės, kuriose yra po 2 švirkštus) užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
PRANCŪZIJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
VOKIETIJA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
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-aventis 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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

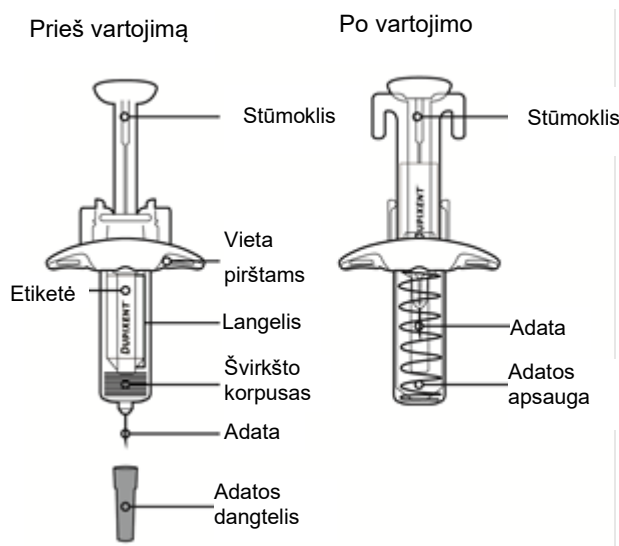
<http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga dupilumabas

Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkšto su adatos apsauga dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštas. Jame yra 300 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas.

- Prieš naudojant švirkštą atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Prieš pirmą kartą leidžiant injekciją, paprašykite sveikatos priežiūros specialisto, kad parodytų, kaip teisingai naudoti švirkštą.
- Kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus ar sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkšto, jeigu nėra adatos dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** liesti stūmoklio, kol nebūsite pasiruošę leisti injekciją.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Nereikia** iš švirkšto pašalinti burbuliukų.
- Siekiant išvengti atsitiktinio susižalojimo adata, ant kiekvieno užpildyto švirkšto yra adatos apsauga, kuri automatiškai aktyvuojama ir atlikus injekciją uždengia adatą.
- **Niekada** netraukite atgal stūmoklio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkšto.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštą (-us) laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštus laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- **Negalima** Dupixent laikyti kambario temperatūroje (< 25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.

- Švirkšto niekada **negalima** kratyti.
- Švirkšto **negalima** šildyti.
- Švirkšto **negalima** užšaldyti.
- Švirkšto **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

1 žingsnis. Išimkite

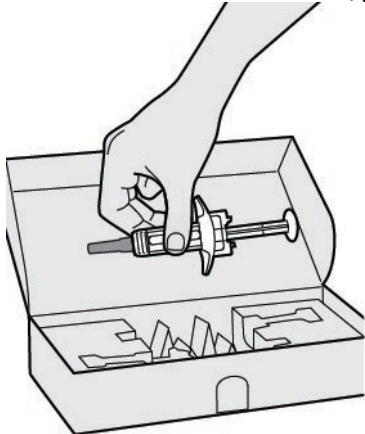
Išimkite švirkštą iš dėžutės, laikydami jį už korpuso vidurio.



Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsate pasiruošę injekcijai.



Nenaudokite švirkšto, jeigu jis buvo numestas ant kieto paviršiaus ar sugadintas.



2 žingsnis. Pasiruoškite

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštą
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- neperduriamą talpyklę* (Žr. 12 žingsnį)

**Priemonių dėžutėje nėra*

Pažiūrėkite į etiketę:

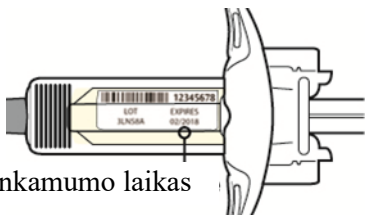
- Patikrinkite tinkamumo laiką.
- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.



Nenaudokite švirkšto, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.



Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



Tinkamumo laikas

3 žingsnis. Apžiūrėkite

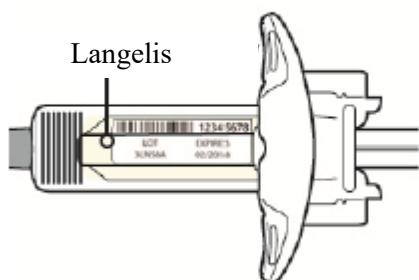
Apžiūrėkite vaistą per švirkšto langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.



Nenaudokite švirkšto, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.



4 žingsnis. Palaukite 45 minutes

Padėkite švirkštą ant lygaus paviršiaus mažiausiai 45 minutėms ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros.



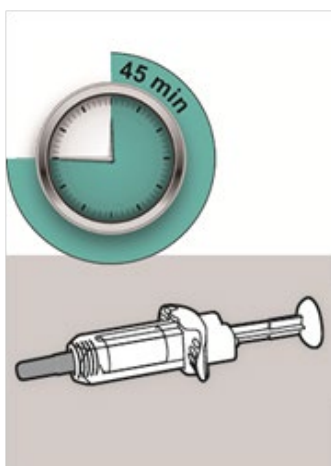
Švirkšto negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.



Švirkšto negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.



Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



5 žingsnis. Pasirinkite

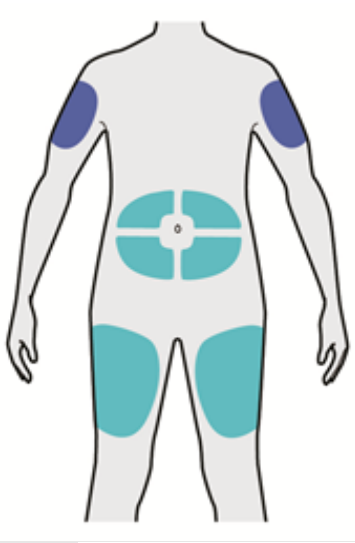
Pasirinkite injekcijos vietą.



- Galite leisti injekciją į šlaunį arba pilvą, išskyrus 5 cm atstumą apie bambą.
- Jeigu injekciją atliks kitas žmogus, galima leisti į žastą.

- Kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą.



Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.



-  - Injekciją atliekant pačiam ar kai atlieka globėjas
-  - Tik kai injekciją atlieka globėjas

6 žingsnis. Nuvalykite

Nusiplaukite rankas.

Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.

Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.



Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



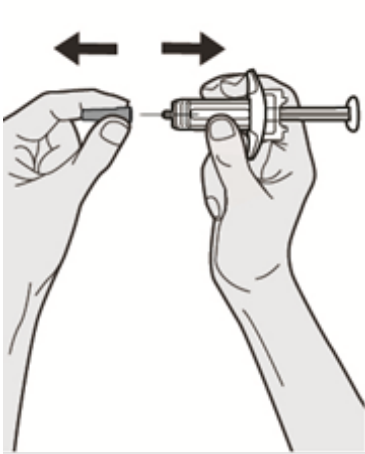
7 žingsnis. Nuimkite

Paimkite švirkštą už korpuso vidurio su nukreipta nuo savęs adata ir nuimkite adatos dangtelį.

 **Nedėkite atgal adatos dangtelio.**

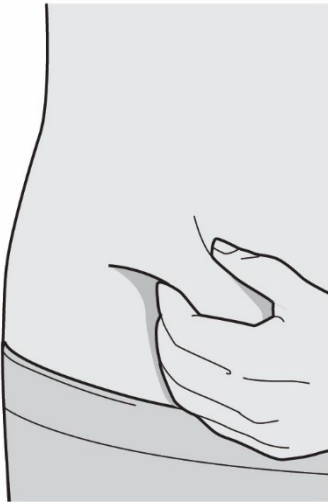
 **Nelieskite adatos.**

Nuėmę adatos dangtelį nedelsiant suleiskite vaistą.



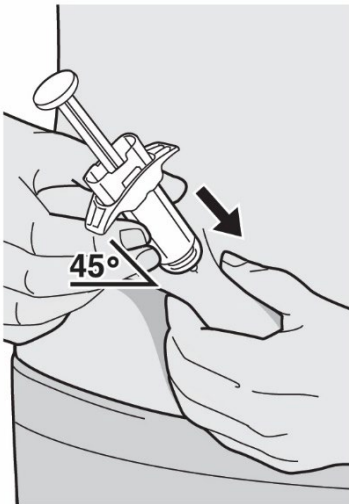
8 žingsnis. Suimkite

Suimkite odą injekcijos vietoje, kaip parodyta paveikslėlyje.



9 žingsnis. Įdurkite

Į odos raukšlę įdurkite visą adatą, laikydami ją maždaug 45° kampu.



10 žingsnis. Stumkite

Paleiskite suimtą odą.

Lėtai nesustojant stumkite žemyn stūmoklį, kol švirkštas bus tuščias.

Pastaba: Galite jausti pasipriešinimą. Tai normalu.



11 žingsnis. Paleiskite ir ištraukite

Pakelkite nykštį ir paleiskite stūmoklį, kol adatos dangtelis uždengs adatą, tada patraukite švirkštą nuo injekcijos vietos.

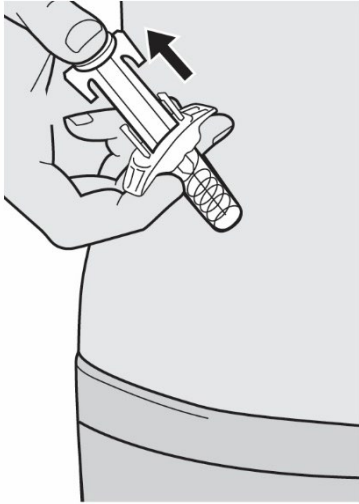
Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.



Negalima adatos dangtelio dėti atgal.



Po injekcijos odos trinti negalima.



12 žingsnis. Išmeskite

Švirkštą ir adatos dangtelį išmeskite į neperduriamą talpyklę.



Negalima adatos dangtelio dėti atgal.

Talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.



Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas (*dupilumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent
3. Kaip vartoti Dupixent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dupixent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas

Kas yra Dupixent

Dupixent sudėtyje yra veikliosios medžiagos dupilumabo.

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas (specialaus baltymo rūšis), kuris blokuoja baltymų, vadinamų interleukiniais IL-4 ir IL-13 veikimą. Šie du baltymai aktyviai dalyvauja pasireiškiant atopinio dermatito, astmos, lėtinio rinosinusito su nosies polipoze (LRSsNP), mazgelinio niežulio (MN) ir eozinofilinio ezofagito (EoE) požymiams bei simptomams.

Kam Dupixent vartojamas

Dupixent vartojamas suaugusiems žmonėms ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams gydyti vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą, žinomą kaip atopinė egzema. Dupixent taip pat vartojamas 6 mėnesių–11 metų vaikams gydyti sunkų atopinį dermatitą (žr. skyrių „Vaikams ir paaugliams“). Dupixent gali būti vartojamas su ant odos tepamais egzemai skirtais vaistais arba atskirai.

Dupixent taip pat vartojamas su kitais vaistais astmos palaikomajam gydymui, kai suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems) sergant sunkia astma taikomas gydymas (pvz., kortikosteroidais) jos nekontroliuoja.

Dupixent su kitais vaistais taip pat vartojamas palaikomajam LRSsNP gydymui suaugusiesiems, kuriems nepavyksta pasiekti ligos kontrolės dabar vartojamais vaistais nuo LRSsNP. Dupixent taip pat gali sumažinti operacijos ir sisteminių kortikosteroidų vartojimo poreikį.

Be to, Dupixent yra vartojamas sunkiam ar vidutinio sunkumo mazgeliniam niežuliui (MN), dar vadinamam lėtiniu mazgeliniu niežuliu (LMN), gydyti. Dupixent gali būti vartojamas kartu su ant odos vartojamais vaistais nuo MN arba gali būti vartojama vien tik jo.

Dupixent taip pat vartojamas eozinofiliniam ezofagitui (EoE) gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg.

Kaip Dupixent veikia

Vartodami Dupixent atopiniam dermatitui (atopinei egzamai), galite pagerinti savo odos būklę ir sumažinti niežėjimą. Dupixent taip pat mažina tokius su atopiniu dermatitu susijusius simptomus, kaip skausmas, neramumas ir depresija. Taip pat Dupixent padeda sumažinti miego sutrikimus ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Dupixent padeda išvengti sunkių astmos priepuolių (paūmėjimų) ir gali pagerinti Jūsų kvėpavimą. Dupixent taip pat gali padėti sumažinti kitos grupės vaistų, vadinamų geriamaisiais kortikosteroidais, skirtų Jūsų astmai kontroliuoti, kiekį užkertant kelią sunkiems astmos priepuoliams ir pagerinant Jūsų kvėpavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent

Dupixent vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija dupilumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas arba abejojate, prieš vartojant Dupixent klauskite patarimo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dupixent:

Dupixent **nėra gelbstimasis vaistas** (angl. *rescue medicine*) ir jo negalima vartoti staigiam astmos priepuoliui gydyti.

Kiekvieną kartą gavus naują Dupixent pakuotę, svarbu užsirašyti datą ir serijos numerį (jis nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir šią informaciją laikyti saugioje vietoje.

Alerginės reakcijos

- Dupixent retai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines (padidėjusio jautrumo) ir anafilaksines reakcijas bei angioneurozinę edemą. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po Dupixent pavartojimo. Vartojant Dupixent reikia stebėti, ar neatsiranda šių būklių požymiai (pvz., kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas, alpimas, svaigulys, silpnumas (mažas kraujo spaudimas), karščiavimas, bendras negalavimas, patinę limfmazgiai, dilgėlinė, niežėjimas, sąnarių skausmas, odos išbėrimas). Tokie požymiai išvardyti 4 skyriuje, poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Jeigu pastebėjote alerginės reakcijos požymių, nedelsiant nutraukite Dupixent vartojimą ir pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Būklės, kai padidėja eozinofilų kiekis

- Retai pacientams, vartojantiems vaistų nuo astmos, dėl tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių padaugėjimo (eozinofilijos) gali pasireikšti kraujagyslių arba plaučių uždegimas.
- Nežinoma, ar Dupixent sukelia tokį poveikį. Paprastai, bet ne visada, tai nutinka žmonėms, kurie kartu vartoja steroidų ir nutraukia jų vartojimą arba sumažina jų dozę.
- Nedelsiant praneškite gydytojui, jei Jums pasireiškia toliau išvardytų simptomų derinys, pvz., į gripą panaši liga, rankų ar kojų dilgčiojimas ar tirpimas, plaučių simptomų blogėjimas ir (arba) išbėrimas.

Parazitinė (žarnyno parazitų) infekcija

- Dupixent gali silpninti Jūsų atsparumą parazitų sukeliams infekcijoms. Jeigu Jums jau yra parazitinė infekcija, prieš pradėdami gydymą Dupixent, ją reikia išgydyti.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra viduriavimas, vidurių pūtimas, skrandžio sutrikimas, riebios išmatos ir dehidratacija, kas gali būti parazitinės infekcijos požymiai.
- Jeigu gyvenate vietovėje, kurioje šios infekcijos yra dažnos arba jeigu keliaujate į tokias vietas, pasitarkite su gydytoju.

Astma

Jeigu Jums yra astma ir vartojate vaistus nuo astmos, nekeiskite vaistų nuo astmos vartojimo ar nenutraukite jų vartojimo, nepasitarę su gydytoju. Prieš nutraukiant Dupixent vartojimą arba jeigu Jūsų astma ir toliau nekontroliuojama arba gydymo šiuo vaistu metu blogėja, pasitarkite su gydytoju.

Akių sutrikimai

Jei Jums pasireiškia bet kokių naujų akių problemų ar pasunkėja jau esančios, įskaitant akių skausmą ar regėjimo pokytį, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

- Dupixent užpildytas švirkštiklis netinkamas vartoti **jaunesniems kaip 2 metų vaikams**. Dėl 6 mėnesių – jaunesnių kaip 2 metų vaikų, reikia susisiekti su gydytoju, kuris paskirs tinkamą Dupixent užpildytą švirkštą.
- 6 mėnesių – jaunesniems kaip 12 metų vaikams dupilumabą turi suleisti globėjas.
- 12 metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama, kad dupilumabą suleistų arba suleidimą prižiūrėtų suaugęs žmogus.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems astma, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 18 metų vaikus, sergančius LRSsNP, nežinomi.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 18 metų vaikus, sergančius MN, nežinomi.
- Dupixent saugumas ir nauda gydant jaunesnius kaip 12 metų vaikus, sergančius EoE, nežinomi.

Kiti vaistai Dupixent

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu Jus neseniai skiepijo arba Jus reikia skiepyti.

Kiti vaistai nuo astmos

Nenutraukite vaistų nuo astmos vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip liepė Jūsų gydytojas.

- Šių vaistų (ypač vadinamų kortikosteroidais) vartojimą reikia nutraukti palaipsniui.
- Tai turi būti daroma atidžiai stebint gydytojui ir priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą Dupixent.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas, todėl geriau vengti vartoti Dupixent nėštumo metu, nebent gydytojas patartų jį vartoti.
- Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindyti, ar vartoti Dupixent. Neturėtumėte vaisto vartoti žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Dupixent turėtų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Dupixent sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 300 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dupixent

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Dupixent vartosite

Gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė Jums tinka.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems atopiniu dermatitu

Pacientams, kuriems yra atopinis dermatitas, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- pirmoji dozė 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- vėliau skiriant po 300 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Rekomenduojama dozė paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė paaugliams (12-17 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Rekomenduojama dozė 6–11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6-11 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites*, pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę

*Remiantis gydytojo nuomone, dozė gali būti padidinta 200 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), sergantiems astma

Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų ar sergantiems sunkia astma kartu su vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, arba suaugusiesiems, kartu sergantiems sunkiu lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 300 mg suleidžiant po oda.

Visiems kitiems pacientams, sergantiems sunkia astma, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos)
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 200 mg suleidžiant po oda.

Rekomenduojamos dozės vaikams, sergantiems astma

Rekomenduojama Dupixent dozė astma sergantiems vaikams (6–11 metų) yra paremta kūno svoriu:

Paciento kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas 4 savaites
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę arba 300 mg kas 4 savaites
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę

Jei 6–11 metų pacientas serga astma ir kartu sunkiu atopiniu dermatitu, gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė jam tinka.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems lėtiniu rinosinusu su nosies polipoze (LRSsNP)
Esant LRSsNP rekomenduojama pirmoji dozė yra 300 mg, vėliau po oda leidžiant po 300 mg kartą per dvi savaites.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, sergantiems mazgeliniu niežuliu (MN)

Pacientams, kuriems yra mazgelinis niežulys, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- pirmoji dozė 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- vėliau skiriant po 300 mg kas antrą savaitę leidžiant po oda.

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems pacientams ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), sergantiems eozinofiliniu ezofagitu (EoE)

Sergant EoE, rekomenduojama kas savaitę po oda leisti 300 mg Dupixent dozę (pacientams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kg).

Dupixent injekcija

Dupixent yra skiriamas leisti po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas arba slaugytojas turite nuspręsti, ar galite leisti Dupixent patys.

Prieš leisdami Dupixent turite būti tinkamai išmokyti tai daryti gydytojo ar slaugytojo. Dupixent Jums gali suleisti tinkamai gydytojo ar slaugytojo apmokytas globėjas.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra viena Dupixent (300 mg) dozė. Užpildyto švirkštiklio negalima kratyti.

Prieš vartodami Dupixent atidžiai perskaitykite „Vartojimo instrukciją“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Dupixent dozę

Jeigu suleidote daugiau Dupixent negu turėjote arba dozė buvo suleista anksčiau nei paskirta, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Dupixent

Jeigu pamiršote susileisti Dupixent dozę, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Be to,

Jei Jūs vaisto vartojate **kas savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent kiek įmanoma greičiau ir pradėkite naują dozavimo kas savaitę grafiką nuo to laiko, kai atsimsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas antrą savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;

- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, palaukite, kol ateis laikas kitai suplanuotai Dupixent dozės injekcijai.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas 4 savaites** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, pradėkite naują dozavimo kas 4 savaites grafiką nuo laiko, kai atsimsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Nustojus vartoti Dupixent

Negalima nutraukti Dupixent vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dupixent gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant retas alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, seruminės ligos reakcijas, į seruminę ligą panašias reakcijas; požymiai gali būti:

- kvėpavimo sutrikimai;
- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- alpimas, svaigulys, negerumas (mažas kraujo spaudimas);
- karščiavimas;
- bendras negerumas;
- patinę limfmazgiai;
- dilgėlinė;
- niežėjimas;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas.

Jeigu Jums pasireiškia alerginė reakcija, Dupixent nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, niežėjimas, skausmas, kraujosruvos);
- akių paraudimas ir niežėjimas;
- akių infekcija;
- pūslelinė (ant lūpų ir odos);
- padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičius;
- sąnarių skausmas (artralgija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- akių vokų niežėjimas, paraudimas ir patinimas;
- akies paviršiaus uždegimas, dėl kurio kartais pasireiškia neryškus matymas (keratitas);
- veido išbėrimas ar paraudimas;
- akių sausumas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- išorinio skaidraus akies sluoksnio opos, dėl kurių kartais pasireiškia neryškus matymas (opinis keratitas).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti astma sergantiems vaikams (6–11 metų)

Dažnas: spalvinės (enterobiozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dupixent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu reikia, užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu pastebėsite, kad jis drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra dalelių. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Dupixent sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra dupilumabas.
- Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 300 mg dupilumabo 2 ml injekcinio tirpalo (injekcijai).
- Pagalbinės medžiagos yra L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Dupixent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dupixent yra skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, tiekiamas užpildytame švirkštiklyje.

Užpildytas švirkštiklis gali būti arba su apvaliu dangteliu ir ovaliu langeliu, apjuostu rodykle, arba su kvadratinio dangteliu su briaunomis ir ovaliu langeliu be rodyklės. Nors yra nedidelių šių dviejų užpildytų švirkštiklių išvaizdos skirtumų, jie abu veikia vienodai.

Dupixent tiekiamas 300 mg užpildytais švirkštikliais, pakuotėmis, kuriose yra 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštikliai arba pakuotėmis, kuriose yra 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
PRANCŪZIJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
VOKIETIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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-aventis 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

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 hf.
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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

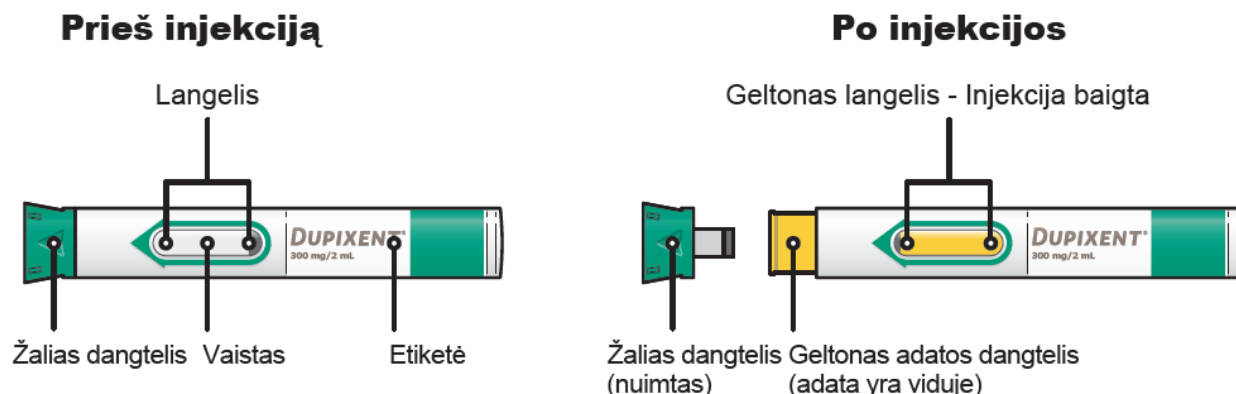
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas

Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkštiklio dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštiklis. Jame yra 300 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas. Dupixent užpildytas švirkštiklis tinkamas naudoti tik suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

- Prieš naudojant švirkštiklį atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Paklauskite sveikatos priežiūros specialisto, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Kiekvieną kartą rinkitės kitą injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu jis buvo sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu nėra žalio dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** pirštais spausti ar liesti geltono adatos dangtelio.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Negalima** nuimti žalio dangtelio iki pat injekcijos.
- **Negalima** mėginti ant užpildyto švirkštiklio uždėti žalio dangtelio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkštiklio.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštiklį (-ius) ir visus vaistus laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Užpildytus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- **Negalima** užpildytų švirkštiklių laikyti kambario temperatūroje (25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.
- Švirkštiklio niekada **negalima** kratyti.
- Švirkštiklio **negalima** šildyti.
- Švirkštiklio **negalima** užšaldyti.
- Švirkštiklio **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

A: Pasiruošimas

A1. Pasiruoškite reikiamas priemones

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštiklį
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- nepraduriamą talpyklę* (Žr. D žingsnį)

*Priemonių dėžutėje nėra

A2. Pažiūrėkite į etiketę

- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.

Pažiūrėkite į etiketę



A3. Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite tinkamumo laiką.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.



Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.

Tinkamumo laikas



A4. Apžiūrėkite vaistą

Apžiūrėkite vaistą per užpildyto švirkštiklio langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei langelis yra geltonas.



A5: Palaukite 45 minutes

Padėkite užpildytą švirkštiklį ant lygaus paviršiaus mažiausiai 45 minutes ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros (mažiau kaip 25 °C).

- ⚠ Uždaryto švirkštiklio negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.
- ⚠ Uždaryto švirkštiklio negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.
- ⚠ Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



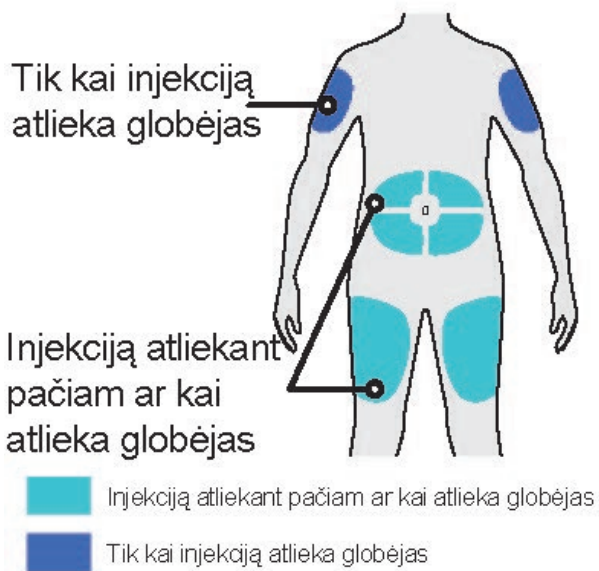
B. Pasirinkite injekcijos vietą

B1. Rekomenduojamos injekcijos vietos yra:

- Šlaunis
- Pilvas, paliekant 5 cm atstumą nuo bambos.
- Viršutinė rankos dalis, jei vaistą Jums leidžia globėjas, jis taip pat gali injekciją atlikti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienai Dupixent injekcijai rinkitės kitą injekcijos vietą.

- ⚠ Negalima leisti vaisto per drabužius.
- ⚠ Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.



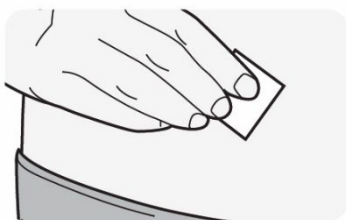
B2. Nusiplaukite rankas



B3. Paruoškite injekcijos vietą

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.
- Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

⚠ Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



C. Atlikite injekciją

C1. Nuimkite žalią dangtelį

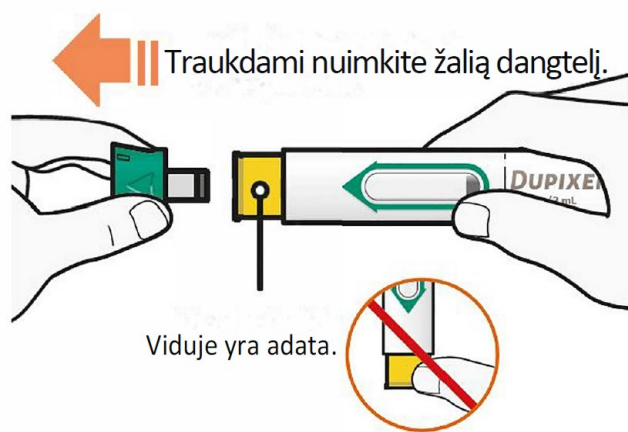
Traukdami nuimkite žalią dangtelį.

Nuimdami **nesukite** žalio dangtelio.

Žalio dangtelio **neimkite**, kol nebūsime pasiruošę atlikti injekciją.

Nespauskite ar nelieskite pirštais geltono adatos dangtelio. Viduje yra adata.

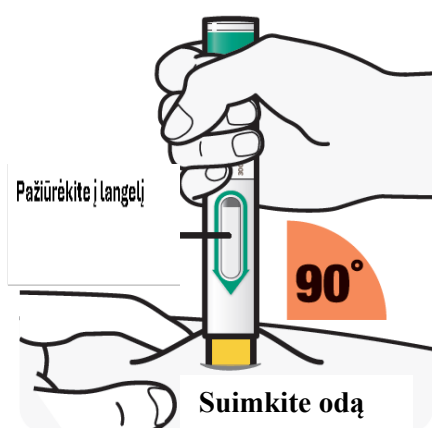
⚠ Nuėmus žalią dangtelį, jo ant užpildyto švirkštiklio nebedėkite.



C2. Suimkite odą ir pridėkite

- Suimkite odą prieš injekciją ir laikykite suėmę jos metu.
- Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.
- Pridėdami geltoną adatos dangtelį prie odos, laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad galėtumėte matyti langelį.
- Priglauskite geltoną adatos dangtelį prie odos maždaug 90 laipsnių kampu.

⚠ Nespauskite ar nelieskite pirštais geltono adatos dangtelio. Viduje yra adata.

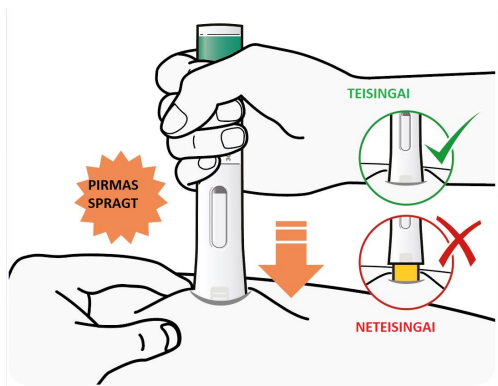


C3. Spauskite

Tvirtai prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, geltono adatos dangtelio turi nesimatyti, ir laikykite.

- Prasidėjus injekcijai pasigirs spragtelėjimas.
- Langelis ims darytis geltonas.

Injekcija gali trukti iki 20 sekundžių.



Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

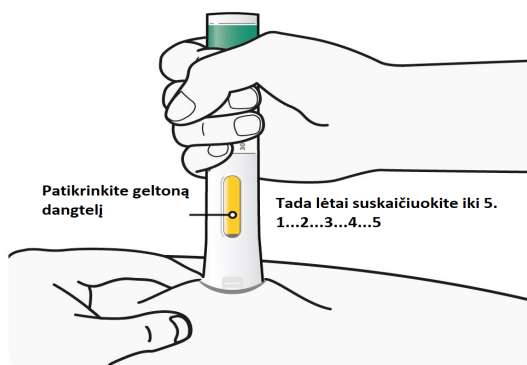
C4. Tvirtai laikykite

Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai prispaudę prie odos.

- Galite išgirsti antrąjį spragtelėjimą.
- Patikrinkite, ar visas langelis pasidarė geltonas.
- Tada lėtai suskaičiuokite iki 5.
- Atitraukite švirkštiklį nuo odos. Injekcija baigta.

Jei langelis nevisai geltonas, atitraukite švirkštiklį ir paskambinkite savo sveikatos priežiūros specialistui.

⚠ Nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu antros dozės nevertokite.

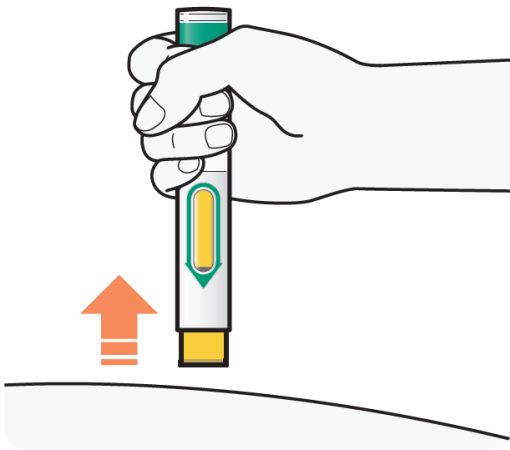


Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

C5. Atitraukite

- Baigus injekciją tiesiai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos ir iškart jį išmeskite, kaip nurodyta D dalyje.
- Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.

⚠ Po injekcijos odos netrinkite.

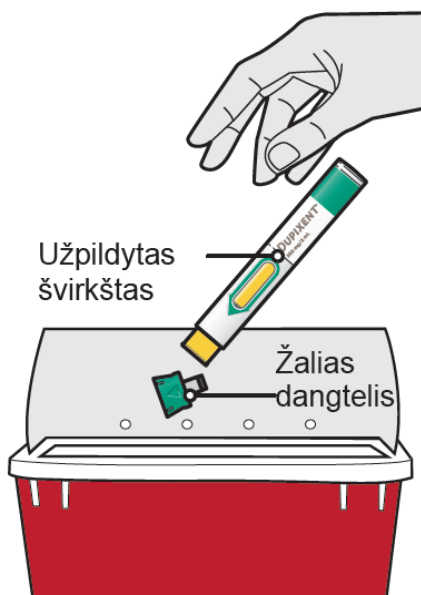


D. Išmeskite

- Iškart po naudojimo užpildytus švirkštikius (su adata viduje) ir žalius dangtelius išmeskite į neperduriamą talpyklę.

Užpildytų švirkštiklių (su adata viduje) ir žalių dangtelių **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.

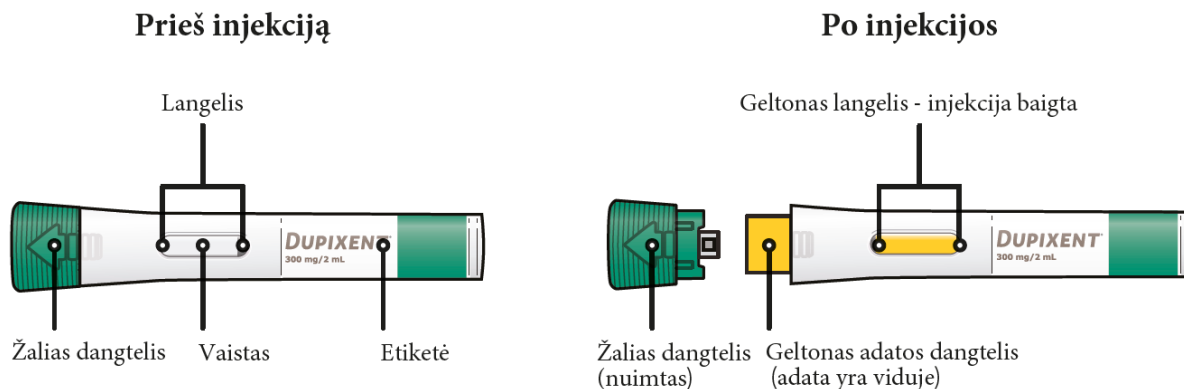
 **Negalima žaliao dangtelio dėti atgal.**



Dupixent 300 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas

Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkštiklio dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštiklis. Jame yra 300 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas. Dupixent užpildytas švirkštiklis tinkamas naudoti tik suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

- Prieš naudojant švirkštiklį atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Paklauskite sveikatos priežiūros specialisto, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Kiekvieną kartą rinkitės kitą injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu jis buvo sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu nėra žalio dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** pirštais spausti ar liesti geltono adatos dangtelio.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Negalima** nuimti žalio dangtelio iki pat injekcijos.
- **Negalima** mėginti ant užpildyto švirkštiklio uždėti žalio dangtelio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkštiklio.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštiklį (-ius) ir visus vaistus laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.
- Užpildytus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- **Negalima** užpildytų švirkštiklių laikyti kambario temperatūroje (25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.
- Švirkštiklio niekada **negalima** kratyti.
- Švirkštiklio **negalima** šildyti.
- Švirkštiklio **negalima** užšaldyti.
- Švirkštiklio **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

A: Pasiruošimas

A1. Pasiruoškite reikiamas priemones

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštiklį
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- nepraduriamą talpyklę* (Žr. D žingsnį)

*Priemonių dėžutėje nėra

A2. Pažiūrėkite į etiketę

- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.

Pažiūrėkite į etiketę



A3. Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite tinkamumo laiką.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.



Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.

Tinkamumo laikas



A4. Apžiūrėkite vaistą

Apžiūrėkite vaistą per užpildyto švirkštiklio langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.



Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei langelis yra geltonas.



A5: Palaukite 45 minutes

Padėkite užpildytą švirkštiklį ant lygaus paviršiaus mažiausiai 45 minutes ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros (mažiau kaip 25 °C).

- ⚠ **Užpildyto švirkštiklio negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.**
- ⚠ **Užpildyto švirkštiklio negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.**
- ⚠ **Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.**



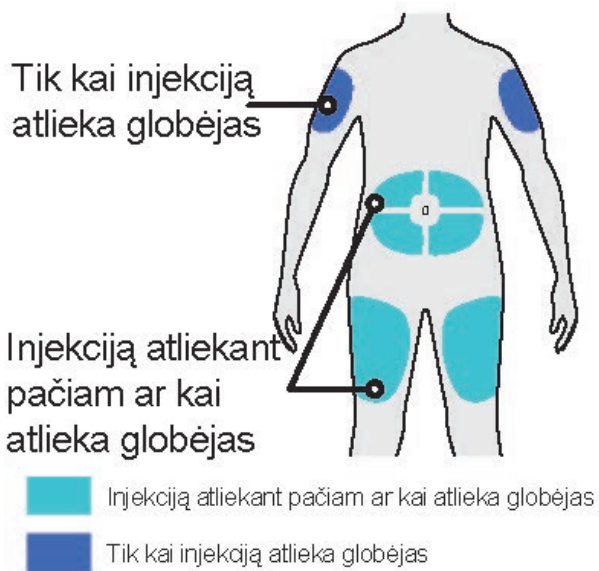
B. Pasirinkite injekcijos vietą

B1. Rekomenduojamos injekcijos vietos yra:

- **Šlaunis**
- **Pilvas**, paliekant 5 cm atstumą nuo bambos.
- **Viršutinė rankos dalis**, jei vaistą Jums leidžia globėjas, jis taip pat gali injekciją atlikti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienai Dupixent injekcijai rinkitės kitą injekcijos vietą.

- ⚠ **Negalima leisti vaisto per drabužius.**
- ⚠ **Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.**



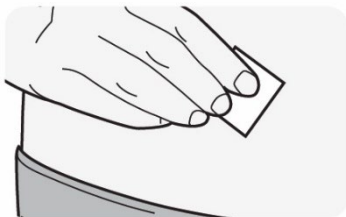
B2. Nusiplaukite rankas



B3. Paruoškite injekcijos vietą

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.
- Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

⚠ Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



C. Atlikite injekciją

C1. Nuimkite žalią dangtelį

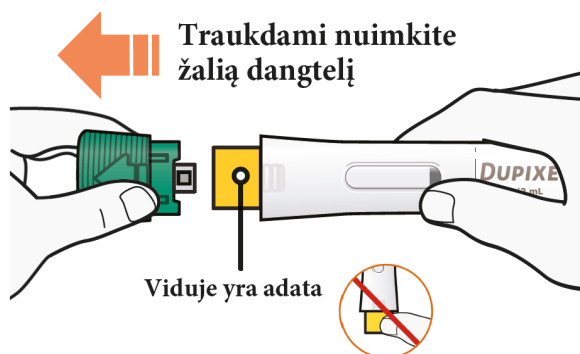
Traukdami nuimkite žalią dangtelį.

Nuimdami **nesukite** žalio dangtelio.

Žalio dangtelio **neimkite**, kol nebūssite pasiruošę atlikti injekciją.

Nespauskite ar nelieskite pirštais geltono adatos dangtelio. Viduje yra adata.

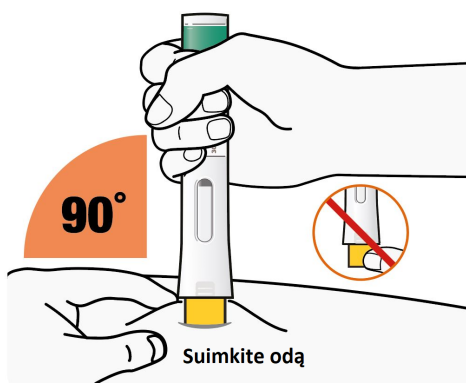
⚠ Nuėmus žalią dangtelį, jo ant užpildyto švirkštiklio nebedėkite.



C2. Suimkite odą ir pridėkite

- Suimkite odą prieš injekciją ir laikykite suėmę jos metu.
- Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.
- Pridėdami geltoną adatos dangtelį prie odos, laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad galėtumėte matyti langelį.
- Priglauskite geltoną adatos dangtelį prie odos maždaug 90 laipsnių kampu.

⚠ Nespauskite ar nelieskite pirštais geltono adatos dangtelio. Viduje yra adata.

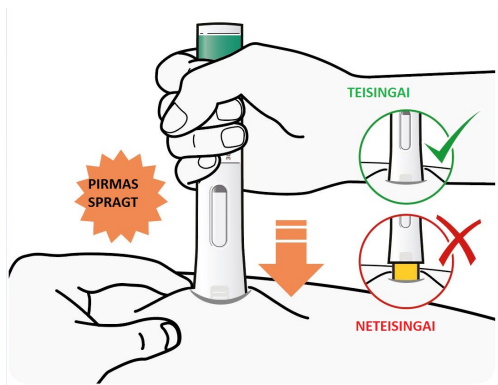


C3. Spauskite

Tvirtai prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, geltono adatos dangtelio turi nesimatyti, ir laikykite.

- Prasidėjus injekcijai pasigirs spragtelėjimas.
- Langelis ims darytis geltonas.

Injekcija gali trukti iki 15 sekundžių.



Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

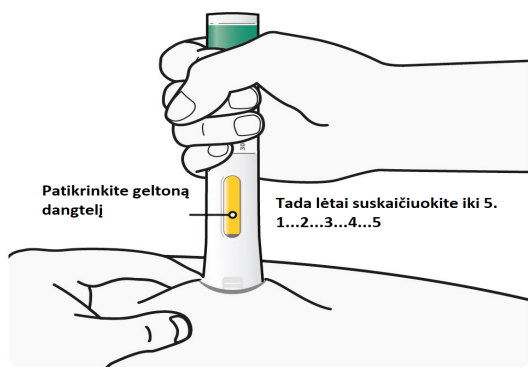
C4. Tvirtai laikykite

Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai prispaudę prie odos.

- Galite išgirsti antrąjį spragtelėjimą.
- Patikrinkite, ar visas langelis pasidarė geltonas.
- Tada lėtai suskaičiuokite iki 5.
- Atitraukite švirkštiklį nuo odos. Injekcija baigta.

Jei langelis nevisai geltonas, atitraukite švirkštiklį ir paskambinkite savo sveikatos priežiūros specialistui.

⚠ Nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu antros dozės nevertokite.

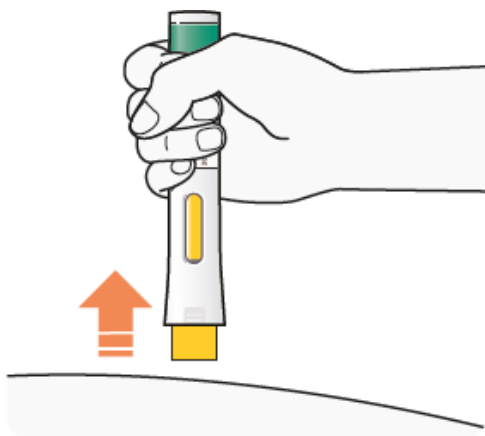


Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

C5. Atitraukite

- Baigus injekciją tiesiai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos ir iškart jį išmeskite, kaip nurodyta D dalyje.
- Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.

⚠ Po injekcijos odos netrinkite.



D. Išmeskite

- Iškart po naudojimo užpildytus švirkštikius (su adata viduje) ir žalius dangtelius išmeskite į neperduriamą talpyklę.

Užpildytų švirkštikių (su adata viduje) ir žalių dangtelių **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.

 **Negalima žalio dangtelio dėti atgal.**



Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte dupilumabas (*dupilumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent
3. Kaip vartoti Dupixent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dupixent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas

Kas yra Dupixent

Dupixent sudėtyje yra veikliosios medžiagos dupilumabo.

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas (specialaus baltymo rūšis), kuris blokuoja baltymų, vadinamų interleukiniais IL-4 ir IL-13 veikimą. Šie du baltymai aktyviai dalyvauja pasireiškiant atopinio dermatito ir astmos požymiams ir simptomams.

Kam Dupixent vartojamas

Dupixent vartojamas suaugusiems žmonėms ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams gydyti vidutinio sunkumo ir sunkių atopinį dermatitą, žinomą kaip atopinė egzema. Dupixent taip pat vartojamas 6 mėnesių–11 metų vaikams gydyti sunkių atopinį dermatitą. Dupixent gali būti vartojamas su ant odos tepamais egzemai skirtais vaistais arba atskirai.

Dupixent taip pat vartojamas su kitais vaistais astmos palaikomajam gydymui, kai suaugusiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems) sergant sunkia astma taikomas gydymas (pvz., kortikosteroidais) jos nekontroliuoja.

Kaip Dupixent veikia

Vartodami Dupixent atopiniam dermatitui (atopinei egzemai), galite pagerinti savo odos būklę ir sumažinti niežėjimą. Dupixent taip pat mažina tokius su atopiniu dermatitu susijusius simptomus, kaip skausmas, neramumas ir depresija. Taip pat Dupixent padeda sumažinti miego sutrikimus ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Dupixent padeda išvengti sunkių astmos priepuolių (paūmėjimų) ir gali pagerinti Jūsų kvėpavimą. Dupixent taip pat gali padėti sumažinti kitos grupės vaistų, vadinamų geriamaisiais kortikosteroidais, skirtų Jūsų astmai kontroliuoti, kiekį užkertant kelią sunkiems astmos priepuoliams ir pagerinant Jūsų kvėpavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent

Dupixent vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija dupilumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas arba abejojate, prieš vartojant Dupixent klauskite patarimo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dupixent:

Dupixent **nėra gelbstimasis vaistas** (angl. *rescue medicine*) ir jo negalima vartoti staigiam astmos priepuoliui gydyti.

Kiekvieną kartą gavus naują Dupixent pakuotę, svarbu užsirašyti datą ir serijos numerį (jis nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir šią informaciją laikyti saugioje vietoje.

Alerginės reakcijos

- Dupixent retai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines (padidėjusio jautrumo) ir anafilaksines reakcijas bei angioneurozinę edemą. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po Dupixent pavartojimo. Vartojant Dupixent turite stebėti, ar neatsiranda šių būklių požymiai (pvz., kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas, alpimas, svaigulys, silpnumas (mažas kraujo spaudimas), karščiavimas, bendras negalavimas, patinę limfmazgiai, dilgėlinė, niežėjimas, sąnarių skausmas, odos išbėrimas). Tokie požymiai išvardyti 4 skyriuje, poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Jeigu pastebėjote alerginės reakcijos požymių, nedelsiant nutraukite Dupixent vartojimą ir pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Būklės, kai padidėja eozinofilų kiekis

- Retai pacientams, vartojantiems vaistų nuo astmos, dėl tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių padaugėjimo (eozinofilijos) gali pasireikšti kraujagyslių arba plaučių uždegimas.
- Nežinoma, ar Dupixent sukelia tokį poveikį. Paprastai, bet ne visada, tai nutinka žmonėms, kurie kartu vartoja steroidų ir nutraukia jų vartojimą arba sumažina jų dozę.
- Nedelsiant praneškite gydytojui, jei Jums pasireiškia toliau išvardytų simptomų derinys, pvz., į gripą panaši liga, rankų ar kojų dilgčiojimas ar tirpimas, plaučių simptomų blogėjimas ir (arba) išbėrimas.

Parazitinė (žarnyno parazitų) infekcija

- Dupixent gali silpninti Jūsų atsparumą parazitų sukeliams infekcijoms. Jeigu Jums jau yra parazitinė infekcija, prieš pradėdami gydymą Dupixent, ją reikia išgydyti.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra viduriavimas, vidurių pūtimas, skrandžio sutrikimas, riebios išmatos ir dehidratacija, kas gali būti parazitinės infekcijos požymiai.
- Jeigu gyvenate vietovėje, kurioje šios infekcijos yra dažnos arba jeigu keliaujate į tokias vietas, pasitarkite su gydytoju.

Astma

Jeigu Jums yra astma ir vartojate vaistus nuo astmos, nekeiskite vaistų nuo astmos vartojimo ar nenutraukite jų vartojimo, nepasitarę su gydytoju. Prieš nutraukiant Dupixent vartojimą arba jeigu Jūsų astma ir toliau nekontroliuojama arba gydymo šiuo vaistu metu blogėja, pasitarkite su gydytoju.

Akių sutrikimai

Jei Jums pasireiškia bet kokių naujų akių problemų ar pasunkėja jau esančios, įskaitant akių skausmą ar regėjimo pokytį, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems astma, nežinomas.

Kiti vaistai Dupixent

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu Jus neseniai skiepijo arba Jus reikia skiepyti.

Kiti vaistai nuo astmos

Nenutraukite vaistų nuo astmos vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip liepė Jūsų gydytojas.

- Šių vaistų (ypač vadinamų kortikosteroidais) vartojimą reikia nutraukti palaiptai.
- Tai turi būti daroma atidžiai stebint gydytojui ir priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą Dupixent.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas, todėl geriau vengti vartoti Dupixent nėštumo metu, nebent gydytojas patartų jį vartoti.
- Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindyti, ar vartoti Dupixent. Neturėtumėte vaisto vartoti žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Dupixent turėtų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Dupixent sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 200 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dupixent

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Dupixent vartosite

Gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė Jums tinka.

Rekomenduojama dozė paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė paaugliams (12-17 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Rekomenduojama dozė 6–11 vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6-11 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites* , pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę

*Remiantis gydytojo nuomone, dozė gali būti padidinta 200 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), sergantiems astma

Daugumai pacientų, sergančių sunkia astma rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos).
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 200 mg suleidžiant po oda.

Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų ar sergantiems sunkia astma ir kartu sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, arba suaugusiesiems kartu sergantiems sunkiu lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 300 mg suleidžiant po oda.

Rekomenduojamos dozės vaikams, sergantiems astma

Rekomenduojama Dupixent dozė astma sergantiems vaikams (6–11 metų) yra paremta kūno svoriu:

Paciento kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas 4 savaites
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę arba 300 mg kas 4 savaites
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę

Jei 6–11 metų pacientas serga astma ir kartu sunkiu atopiniu dermatitu, gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė jam tinka.

Dupixent injekcija

Dupixent yra skiriamas leisti po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas arba slaugytojas turite nuspręsti, ar galite leisti Dupixent patys.

Prieš leisdami Dupixent turite būti tinkamai išmokyti tai daryti gydytojo ar slaugytojo. Dupixent Jums gali suleisti tinkamai gydytojo ar slaugytojo apmokyti globėjas.

Kiekviename užpildytame švirškšte yra viena Dupixent (200 mg) dozė. Užpildyto švirškšto negalima kratyti.

Prieš vartodami Dupixent atidžiai perskaitykite „Vartojimo instrukciją“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Dupixent dozę

Jeigu suleidote daugiau Dupixent negu turėjote arba dozė buvo suleista anksčiau nei paskirta, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Dupixent

Jeigu pamiršote susileisti Dupixent dozę, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Be to, Jei Jūs vaisto vartojate **kas savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent kiek įmanoma greičiau ir pradėkite naują dozavimo kas savaitę grafiką nuo to laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas antrą savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, palaukite, kol ateis laikas kitai suplanuotai Dupixent dozės injekcijai.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas 4 savaites** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, pradėkite naują dozavimo kas 4 savaites grafiką nuo laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Nustojus vartoti Dupixent

Negalima nutraukti Dupixent vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dupixent gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant retas alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, seruminės ligos reakcijas, į seruminę ligą panašias reakcijas; požymiai gali būti:

- kvėpavimo sutrikimai;
- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- alpimas, svaigulys, negerumas (mažas kraujo spaudimas);
- karščiavimas;
- bendras negerumas;
- patinę limfmazgiai;
- dilgėlinė;
- niežėjimas;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas.

Jeigu Jums pasireiškia alerginė reakcija, Dupixent nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, niežėjimas, skausmas, kraujosruvos);
- akių paraudimas ir niežėjimas;
- akių infekcija;
- pūslelinė (ant lūpų ir odos);
- padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičius;
- sąnarių skausmas (artralgija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- akių vokų niežėjimas, paraudimas ir patinimas;
- akies paviršiaus uždegimas, dėl kurio kartais pasireiškia neryškus matymas (keratitas);
- veido išbėrimas ar paraudimas;
- akių sausumas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- išorinio skaidraus akies sluoksnio opos, dėl kurių kartais pasireiškia neryškus matymas (opinis keratitas).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti astma sergantiems vaikams (6–11 metų)

Dažnas: spalinės (enterobiozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dupixent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu reikia, užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu pastebėsite, kad jis drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra dalelių. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Dupixent sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra dupilumabas.
- Kiekviename užpildytame švirkšte yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml injekcinio tirpalo (injekcijai).

- Pagalbinės medžiagos yra L-arginino monohydrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohydrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Dupixent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dupixent yra skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame užpildytame švirkšte su adatos apsauga.

Dupixent tiekiamas užpildytais 200 mg švirkštais, pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai arba sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 6 (3 pakuotės, kuriose yra po 2 švirkštus) užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
PRANCŪZIJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
VOKIETIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

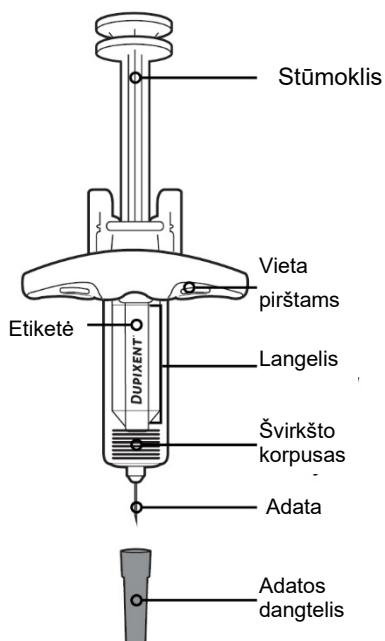
<----->

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su adatos apsauga dupilumabas

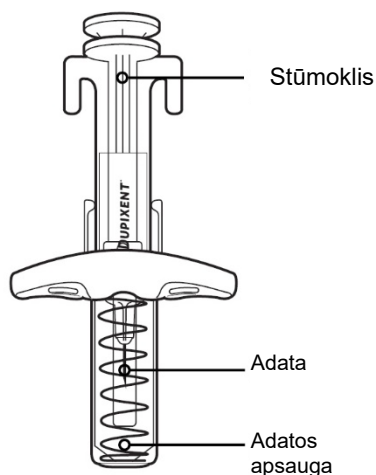
Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkšto su adatos apsauga dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.

Prieš vartojimą



Po vartojimo



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštas. Jame yra 200 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas.

- Prieš naudojant švirkštą atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Prieš pirmą kartą leidžiant injekciją, paprašykite sveikatos priežiūros specialisto, kad parodytų, kaip teisingai naudoti švirkštą.
- Kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus ar sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkšto, jeigu nėra adatos dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** liesti stūmoklio, kol nebūsate pasiruošę leisti injekciją.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Nereikia** iš švirkšto pašalinti burbuliukų.
- Siekiant išvengti atsitiktinio susižalojimo adata, ant kiekvieno užpildyto švirkšto yra adatos apsauga, kuri automatiškai aktyvuojama ir atlikus injekciją uždengia adatą.
- **Niekada** netraukite atgal stūmoklio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkšto.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštą (-us) laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštus laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- **Negalima** Dupixent laikyti kambario temperatūroje (< 25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.
- Švirkšto niekada **negalima** kratyti.
- Švirkšto **negalima** šildyti.
- Švirkšto **negalima** užšaldyti.
- Švirkšto **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

1 žingsnis. Išimkite

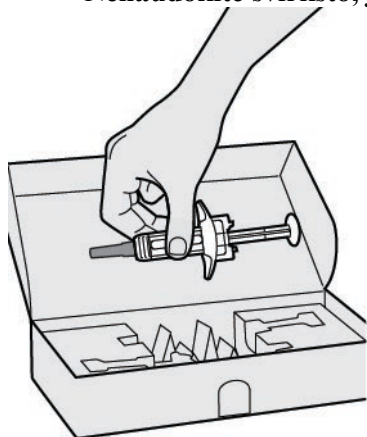
Išimkite švirkštą iš dėžutės, laikydami jį už korpuso vidurio.



Nenuimkite adatos dangtelio, kol nebūsime pasiruošę injekcijai.



Nenaudokite švirkšto, jeigu jis buvo numestas ant kieto paviršiaus ar sugadintas.



2 žingsnis. Pasiruoškite

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštą
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- neperduriamą talpyklę* (Žr. 12 žingsnį)

**Priemonių dėžutėje nėra*

Pažiūrėkite į etiketę:

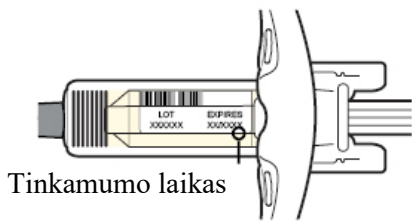
- Patikrinkite tinkamumo laiką.
- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.



Nenaudokite švirkšto, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.



Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



3 žingsnis. Apžiūrėkite

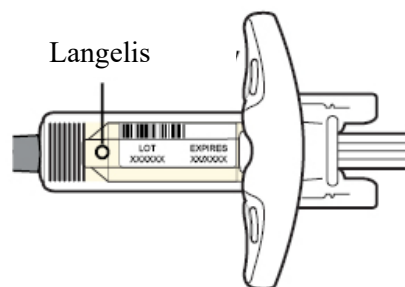
Apžiūrėkite vaistą per švirkšto langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.



Nenaudokite švirkšto, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.



4 žingsnis. Palaukite 30 minučių

Padėkite švirkštą ant lygaus paviršiaus mažiausiai 30 minučių ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros.



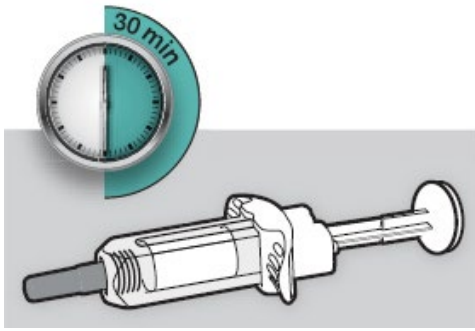
Švirkšto negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.



Švirkšto negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.



Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



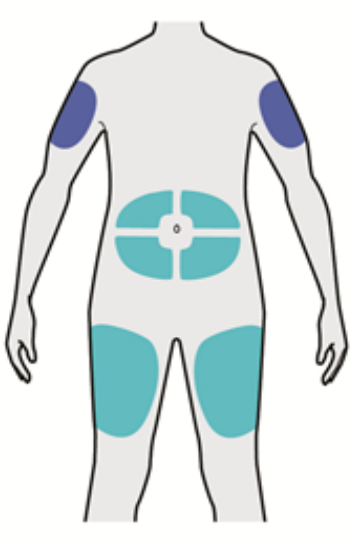
5 žingsnis. Pasirinkite

Pasirinkite injekcijos vietą.

- Galite leisti injekciją į šlaunį arba pilvą, išskyrus 5 cm atstumą apie bambą.
- Jeigu injekciją atliks kitas žmogus, galima leisti į žastą.
- Kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą.



Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.



 Injekciją atliekant pačiam ar kai atlieka globėjas

 Tik kai injekciją atlieka globėjas

6 žingsnis. Nuvalykite

Nusiplaukite rankas.

Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.

Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.



Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



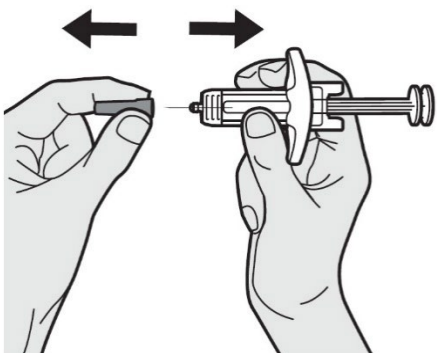
7 žingsnis. Nuimkite

Paimkite švirkštą už korpuso vidurio su nukreipta nuo savęs adata ir nuimkite adatos dangtelį.

 **Nedėkite atgal adatos dangtelio.**

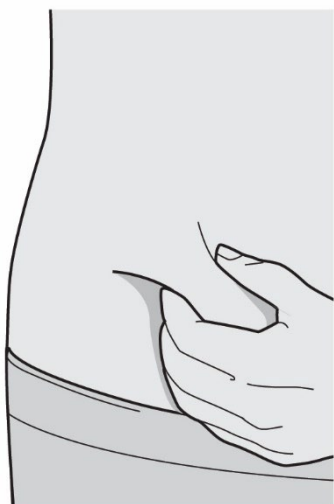
 **Nelieskite adatos.**

Nuėmę adatos dangtelį nedelsiant suleiskite vaistą.



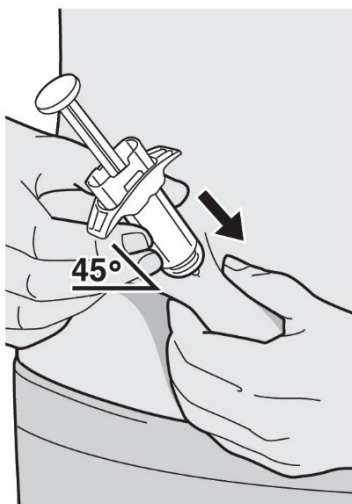
8 žingsnis. Suimkite

Suimkite odą injekcijos vietoje, kaip parodyta paveikslėlyje.



9 žingsnis. Įdurkite

Į odos raukšlę įdurkite visą adatą, laikydami ją maždaug 45° kampu.



10 žingsnis. Stumkite

Paleiskite suimtą odą.

Lėtai nesustojant stumkite žemyn stūmoklį, kol švirkštas bus tuščias.

Pastaba: Galite jausti pasipriešinimą. Tai normalu.



11 žingsnis. Paleiskite ir ištraukite

Pakelkite nykštį ir paleiskite stūmoklį, kol adatos dangtelis uždengs adatą, tada patraukite švirkštą nuo injekcijos vietos.

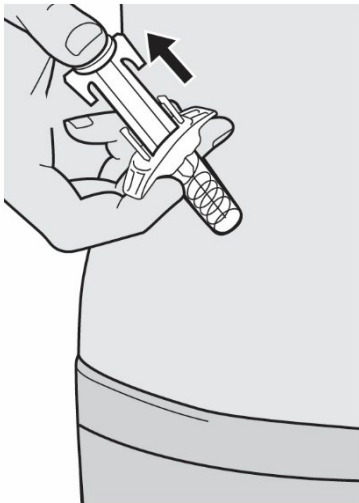
Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.



Negalima adatos dangtelio dėti atgal.



Po injekcijos odos trinti negalima.



12 žingsnis. Išmeskite

Švirkštą ir adatos dangtelį išmeskite į neperduriamą talpyklę.



Negalima adatos dangtelio dėti atgal.

Talpyklę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.



Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas (*dupilumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent
3. Kaip vartoti Dupixent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dupixent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dupixent ir kam jis vartojamas

Kas yra Dupixent

Dupixent sudėtyje yra veikliosios medžiagos dupilumabo.

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas (specialaus baltymo rūšis), kuris blokuoja baltymų, vadinamų interleukiniais IL-4 ir IL-13 veikimą. Šie du baltymai aktyviai dalyvauja pasireiškiant atopinio dermatito ir astmos požymiams ir simptomams.

Kam Dupixent vartojamas

Dupixent vartojamas suaugusiems žmonėms ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams gydyti vidutinio sunkumo ir sunkių atopinį dermatitą, žinomą kaip atopinė egzema. Dupixent taip pat vartojamas 6 mėnesių–11 metų vaikams gydyti sunkių atopinį dermatitą (žr. skyrių „Vaikams ir paaugliams“). Dupixent gali būti vartojamas su ant odos tepamais egzemai skirtais vaistais arba atskirai.

Dupixent taip pat vartojamas su kitais vaistais astmos palaikomajam gydymui, kai suaugusiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems) sergant sunkia astma taikomas gydymas (pvz., kortikosteroidais) jos nekontroliuoja.

Kaip Dupixent veikia

Vartodami Dupixent atopiniam dermatitui (atopinei egzemai), galite pagerinti savo odos būklę ir sumažinti niežėjimą. Dupixent taip pat mažina tokius su atopiniu dermatitu susijusius simptomus, kaip skausmas, neramumas ir depresija. Taip pat Dupixent padeda sumažinti miego sutrikimus ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Dupixent padeda išvengti sunkių astmos priepuolių (paūmėjimų) ir gali pagerinti Jūsų kvėpavimą. Dupixent taip pat gali padėti sumažinti kitos grupės vaistų, vadinamų geriamaisiais kortikosteroidais, skirtų Jūsų astmai kontroliuoti, kiekį užkertant kelią sunkiems astmos priepuoliams ir pagerinant Jūsų kvėpavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dupixent

Dupixent vartoti draudžiama:

- Jeigu yra alergija dupilumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas arba abejojate, prieš vartojant Dupixent klauskite patarimo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dupixent:

Dupixent **nėra gelbstimasis vaistas** (angl. *rescue medicine*) ir jo negalima vartoti staigiam astmos priepuoliui gydyti.

Kiekvieną kartą gavus naują Dupixent pakuotę, svarbu užsirašyti datą ir serijos numerį (jis nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir šią informaciją laikyti saugioje vietoje.

Alerginės reakcijos

- Dupixent retai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant alergines (padidėjusio jautrumo) ir anafilaksines reakcijas bei angioneurozinę edemą. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus nuo kelių minučių iki septynių dienų po Dupixent pavartojimo. Vartojant Dupixent reikia stebėti, ar neatsiranda šių būklių požymiai (pvz., kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas, alpimas, svaigulys, silpnumas (mažas kraujo spaudimas), karščiavimas, bendras negalavimas, patinę limfmazgiai, dilgėlinė, niežėjimas, sąnarių skausmas, odos išbėrimas). Tokie požymiai išvardyti 4 skyriuje, poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Jeigu pastebėjote alerginės reakcijos požymių, nedelsiant nutraukite Dupixent vartojimą ir pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Būklės, kai padidėja eozinofilų kiekis

- Retai pacientams, vartojantiems vaistų nuo astmos, dėl tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių padaugėjimo (eozinofilijos) gali pasireikšti kraujagyslių arba plaučių uždegimas.
- Nežinoma, ar Dupixent sukelia tokį poveikį. Paprastai, bet ne visada, tai nutinka žmonėms, kurie kartu vartoja steroidų ir nutraukia jų vartojimą arba sumažina jų dozę.
- Nedelsiant praneškite gydytojui, jei Jums pasireiškia toliau išvardytų simptomų derinys, pvz., į gripą panaši liga, rankų ar kojų dilgčiojimas ar tirpimas, plaučių simptomų blogėjimas ir (arba) išbėrimas.

Parazitinė (žarnyno parazitų) infekcija

- Dupixent gali silpninti Jūsų atsparumą parazitų sukeliams infekcijoms. Jeigu Jums jau yra parazitinė infekcija, prieš pradėdami gydymą Dupixent, ją reikia išgydyti.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra viduriavimas, vidurių pūtimas, skrandžio sutrikimas, riebios išmatos ir dehidratacija, kas gali būti parazitinės infekcijos požymiai.
- Jeigu gyvenate vietovėje, kurioje šios infekcijos yra dažnos arba jeigu keliaujate į tokias vietas, pasitarkite su gydytoju.

Astma

Jeigu Jums yra astma ir vartojate vaistus nuo astmos, nekeiskite vaistų nuo astmos vartojimo ar nenutraukite jų vartojimo, nepasitarę su gydytoju. Prieš nutraukiant Dupixent vartojimą arba jeigu Jūsų astma ir toliau nekontroliuojama arba gydymo šiuo vaistu metu blogėja, pasitarkite su gydytoju.

Akių sutrikimai

Jei Jums pasireiškia bet kokių naujų akių problemų ar pasunkėja jau esančios, įskaitant akių skausmą ar regėjimo pokytį, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

- Dupixent užpildytas švirkštiklis netinkamas vartoti **jaunesniems kaip 2 metų vaikams**. Dėl 6 mėnesių – jaunesnių kaip 2 metų vaikų reikia susisiekti su gydytoju, kuris paskirs tinkamą Dupixent užpildytą švirkštą.
- 6 mėnesių – jaunesniems kaip 12 metų vaikams dupilumą turi suleisti globėjas.
- 12 metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama, kad dupilumą suleistų arba suleidimą prižiūrėtų suaugęs žmogus.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu, nežinomas.
- Dupixent saugumas ir nauda jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems astma, nežinomas.

Kiti vaistai Dupixent

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.
- Jeigu Jus neseniai skiepijo arba Jus reikia skiepyti.

Kiti vaistai nuo astmos

Nenutraukite vaistų nuo astmos vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip liepė Jūsų gydytojas.

- Šių vaistų (ypač vadinamų kortikosteroidais) vartojimą reikia nutraukti palaipsniui.
- Tai turi būti daroma atidžiai stebint gydytojui ir priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą Dupixent.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas, todėl geriau vengti vartoti Dupixent nėštumo metu, nebent gydytojas patartų jį vartoti.
- Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar žindyti, ar vartoti Dupixent. Neturėtumėte vaisto vartoti žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Dupixent turėtų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Dupixent sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 200 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dupixent

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Dupixent vartosite

Gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė Jums tinka.

Rekomenduojama dozė paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė paaugliams (12-17 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės (kas antrą savaitę)
Mažiau kaip 60 kg	400 mg (dvi 200 mg injekcijos)	200 mg
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg

Rekomenduojama dozė 6–11 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6-11 metų), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 60 kg	1-ąją dieną leisti 300 mg (viena 300 mg injekcija), 15-ąją dieną leisti 300 mg	300 mg kas 4 savaites* , pradedant 4-ąją savaitę po 15-osios dienos dozės
60 kg ar daugiau	600 mg (dvi 300 mg injekcijos)	300 mg kas antrą savaitę

*Remiantis gydytojo nuomone, dozė gali būti padidinta 200 mg kas antrą savaitę.

Rekomenduojama dozė 6 mėnesių-5 metų vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu

Rekomenduojama Dupixent dozė vaikams (6 mėnesių-5 metų amžiaus), sergantiems atopiniu dermatitu, skaičiuojama pagal kūno svorį:

Paciento kūno svoris	Pradinė dozė	Kitos dozės
Nuo 5 kg iki mažiau kaip 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg kas 4 savaites
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg kas 4 savaites

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), sergantiems astma

Daugumai pacientų, sergančių sunkia astma, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 400 mg (dvi 200 mg injekcijos)
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 200 mg suleidžiant po oda.

Pacientams, sergantiems sunkia astma ir vartojantiems geriamųjų kortikosteroidų ar sergantiems sunkia astma kartu su vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu arba suaugusiesiems, kartu sergantiems sunkiu lėtiniu rinosinusu su nosies polipoze, rekomenduojama Dupixent dozė yra:

- Pradinė dozė yra 600 mg (dvi 300 mg injekcijos)
- Vėliau kas antrą savaitę vartojant po 300 mg suleidžiant po oda.

Rekomenduojamos dozės vaikams, sergantiems astma

Rekomenduojama Dupixent dozė astma sergantiems vaikams (6–11 metų) yra paremta kūno svoriu:

Paciento kūno svoris	Pradinė ir kitos dozės
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 30 kg	300 mg kas 4 savaites
Nuo 30 kg iki mažiau kaip 60 kg	200 mg kas antrą savaitę arba 300 mg kas 4 savaites
60 kg ar daugiau	200 mg kas antrą savaitę

Jei 6–11 metų pacientas serga astma ir kartu sunkiu atopiniu dermatitu, gydytojas nuspręs, kokia Dupixent dozė jam tinka.

Dupixent injekcija

Dupixent yra skiriamas leisti po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas arba slaugytojas turite nuspręsti, ar galite leisti Dupixent patys.

Prieš leisdamiesi Dupixent turite būti tinkamai išmokytas tai daryti gydytojo ar slaugytojo. Dupixent Jums gali suleisti tinkamai gydytojo ar slaugytojo apmokytas globėjas.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra viena Dupixent (200 mg) dozė. Užpildyto švirkštiklio negalima kratyti.

Prieš vartodami Dupixent atidžiai perskaitykite „Vartojimo instrukciją“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Dupixent dozę

Jeigu suleidote daugiau Dupixent negu turėjote arba dozė buvo suleista anksčiau nei paskirta, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Dupixent

Jeigu pamiršote susileisti Dupixent dozę, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Be to,

Jei Jūs vaisto vartojate **kas savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent kiek įmanoma greičiau ir pradėkite naują dozavimo kas savaitę grafiką nuo to laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas antrą savaitę** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, palaukite, kol ateis laikas kitai suplanuotai Dupixent dozės injekcijai.

Jei Jūs vaisto vartojate **kas 4 savaites** ir praleidote Dupixent dozę:

- susileiskite Dupixent per 7 dienas nuo praleistos dozės ir toliau vartojimą tęskite pagal įprastą grafiką;
- jei praleista dozė nesuleidžiama per 7 dienas, pradėkite naują dozavimo kas 4 savaites grafiką nuo laiko, kai atsiminsite, jog reikia susileisti Dupixent.

Nustojus vartoti Dupixent

Negalima nutraukti Dupixent vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dupixent gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, įskaitant retas alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, seruminės ligos reakcijas, į seruminę ligą panašias reakcijas; požymiai gali būti:

- kvėpavimo sutrikimai
- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema)
- alpimas, svaigimas, negerumas (mažas kraujo spaudimas)
- karščiavimas
- bendras negerumas
- patinę limfmazgiai
- dilgėlinė
- niežėjimas
- sąnarių skausmas
- odos išbėrimas

Jeigu Jums pasireiškia alerginė reakcija, Dupixent nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Kiti šalutiniai poveikiai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, niežėjimas, skausmas, kraujosruvos);
- akių paraudimas ir niežėjimas;
- akių infekcija;
- pūslelinė (ant lūpų ir odos);
- padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) skaičius;
- sąnarių skausmas (artralgija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- veido, lūpų, burnos, gerklės ar liežuvio patinimas (angioneurozinė edema);
- akių vokų niežėjimas, paraudimas ir patinimas;
- akies paviršiaus uždegimas, dėl kurio kartais pasireiškia neryškus matymas (keratitas);
- veido išbėrimas ar paraudimas;
- akių sausumas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- išorinio skaidraus akies sluoksnio opos, dėl kurių kartais pasireiškia neryškus matymas (opinis keratitas).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti astma sergantiems vaikams (6–11 metų)

Dažnas: spalinės (enterobiozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dupixent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu reikia, užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti pakuotėje ne ilgiau kaip 14 dienų kambario temperatūroje iki 25 °C bei nuo šviesos apsaugotoje vietoje. Ant išorinės dėžutės tam skirtoje vietoje turi būti užrašyta išėmimo iš šaldytuvo data. Jei pakuotė buvo ne šaldytuve ilgiau kaip 14 dienų arba jei baigėsi tinkamumo laikas, ją reikia išmesti.

Negalima vartoti šio vaisto, jeigu pastebėsite, kad jis drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra dalelių. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dupixent sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dupilumabas.
- Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 200 mg dupilumabo 1,14 ml injekcinio tirpalo (injekcijai).
- Pagalbinės medžiagos yra L-arginino monohidrochloridas, L-histidinas, L-histidino monohidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80 (E433), natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis (E260), sacharozė ir injekcinis vanduo.

Dupixent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dupixent yra skaidrus ar kiek opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, tiekiamas užpildytame švirkštiklyje.

Užpildytas švirkštiklis gali būti arba su apvaliu dangteliu ir ovaliu langeliu, apjuostu rodykle, arba su kvadratinio dangteliu su briaunomis ir ovaliu langeliu be rodyklės. Nors yra nedidelių šių dviejų užpildytų švirkštiklių išvaizdos skirtumų, jie abu veikia vienodai.

Dupixent tiekiamas 200 mg užpildytais švirkštikliais, pakuotėmis, kuriose yra 1, 2 arba 6 užpildyti švirkštikliai arba pakuotėmis, kuriose yra 6 (2 pakuotės po 3) užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
PRANCŪZIJA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
VOKIETIJA

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
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-aventis 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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

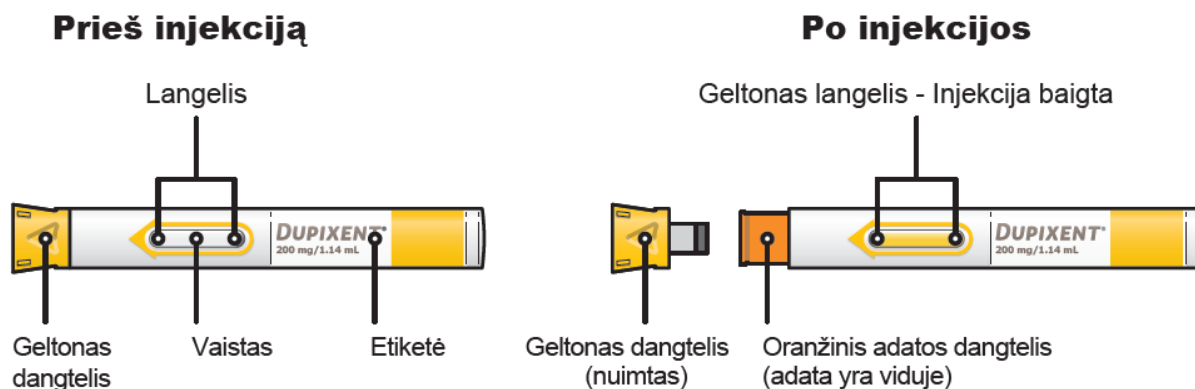
<http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas

Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkštiklio dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštiklis. Jame yra 200 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas. Dupixent užpildytas švirkštiklis tinkamas naudoti tik suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

- Prieš naudojant švirkštiklį atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Paklauskite sveikatos priežiūros specialisto, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Kiekvieną kartą rinkitės kitą injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu jis buvo sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu nėra geltono dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** pirštais spausti ar liesti oranžinio adatos dangtelio.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Negalima** nuimti geltono dangtelio iki pat injekcijos.
- **Negalima** mėginti ant užpildyto švirkštiklio uždėti geltono dangtelio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkštiklio.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštiklį (-ius) ir visus vaistus laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Užpildytus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- **Negalima** užpildytų švirkštiklių laikyti kambario temperatūroje (25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.
- Švirkštiklio niekada **negalima** kratyti.
- Švirkštiklio **negalima** šildyti.
- Švirkštiklio **negalima** užšaldyti.
- Švirkštiklio **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

A: Pasiruošimas

A1. Pasiruoškite reikiamas priemones

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštiklį
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- nepraduriamą talpyklę* (Žr. D žingsnį)

*Priemonių dėžutėje nėra

A2. Pažiūrėkite į etiketę

- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.

Pažiūrėkite į etiketę



A3. Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite tinkamumo laiką.

⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.

⚠ Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.

Tinkamumo laikas



A4. Apžiūrėkite vaistą

Apžiūrėkite vaistą per užpildyto švirkštiklio langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.




⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.

⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei langelis yra geltonas.



A5: Palaukite 30 minučių

Padėkite užpildytą švirkštiklį ant lygaus paviršiaus mažiausiai 30 minučių ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros (mažiau kaip 25 °C).

-  **Užpildyto švirkštiklio negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.**
-  **Užpildyto švirkštiklio negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.**
-  **Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.**





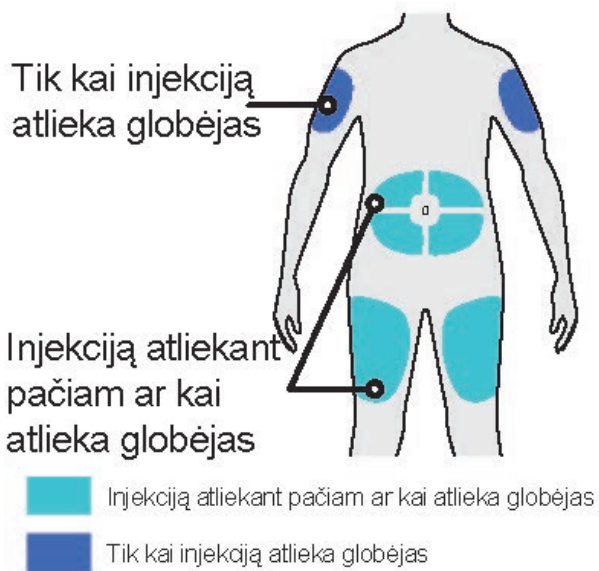
B. Pasirinkite injekcijos vietą

B1. Rekomenduojamos injekcijos vietos yra:

- **Šlaunis**
- **Pilvas**, paliekant 5 cm atstumą nuo bambos.
- **Viršutinė rankos dalis**, jei vaistą Jums leidžia globėjas, jis taip pat gali injekciją atlikti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienai Dupixent injekcijai rinkitės kitą injekcijos vietą.

-  **Negalima leisti vaisto per drabužius.**
-  **Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.**



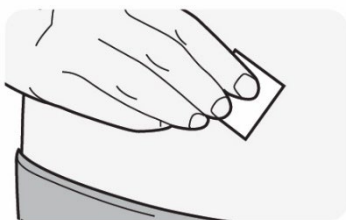
B2. Nusiplaukite rankas



B3. Paruoškite injekcijos vietą

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.
- Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

⚠ Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



C. Atlikite injekciją

C1. Nuimkite geltoną dangtelį

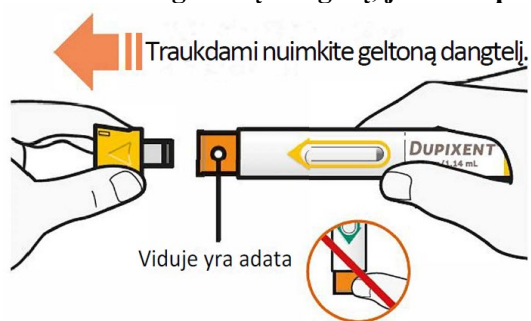
Traukdami nuimkite geltoną dangtelį.

Nuimdami **nesukite** geltono dangtelio.

Geltono dangtelio **nenuimkite**, kol nebūsate pasiruošę atlikti injekciją.

Nespauskite ar nelieskite pirštais oranžinio adatos dangtelio. Viduje yra adata.

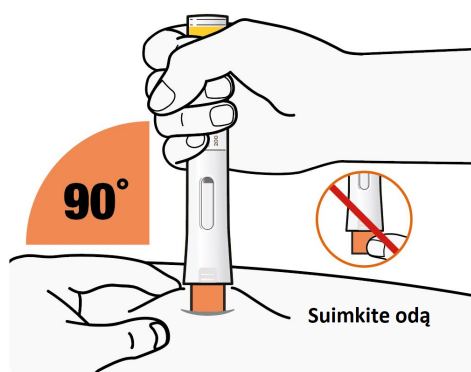
⚠ Nuėmus geltoną dangtelį, jo ant užpildyto švirkštiklio nebedėkite.



C2. Suimkite odą ir pridėkite

- Suimkite odą prieš injekciją ir laikykite suėmę jos metu.
- Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.
- Pridėdami oranžinį adatos dangtelį prie odos, laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad galėtumėte matyti langelį.
- Priglauskite oranžinį adatos dangtelį prie odos maždaug 90 laipsnių kampu.

⚠ Nespauskite ar nelieskite pirštais oranžinio adatos dangtelio. Viduje yra adata.

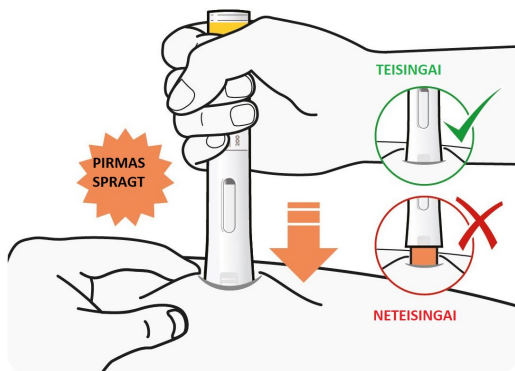


C3. Spauskite

Tvirtai prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, oranžinio adatos dangtelio turi nesimatyti, ir laikykite.

- Prasidėjus injekcijai pasigirs spragtelėjimas.
- Langelis ims darytis geltonas.

Injekcija gali trukti iki 20 sekundžių.



Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

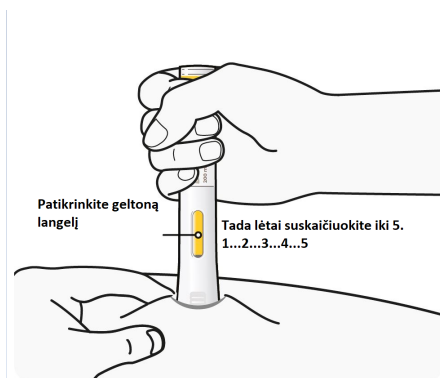
C4. Tvirtai laikykite

Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai prispaudę prie odos.

- Galite išgirsti antrąjį spragtelėjimą.
- Patikrinkite, ar visas langelis pasidarė geltonas.
- Tada lėtai suskaičiuokite iki 5.
- Atitraukite švirkštiklį nuo odos. Injekcija baigta.

Jei langelis nevisai geltonas, atitraukite švirkštiklį ir paskambinkite savo sveikatos priežiūros specialistui.

⚠ Nėpasitarę su sveikatos priežiūros specialistu antros dozės nevertokite.

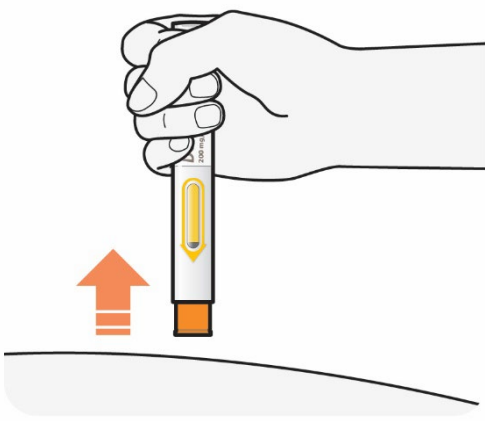


Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

C5. Atitraukite

- Baigus injekciją tiesiai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos ir iškart jį išmeskite, kaip nurodyta D dalyje.
- Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.

⚠ Po injekcijos odos netrinkite.



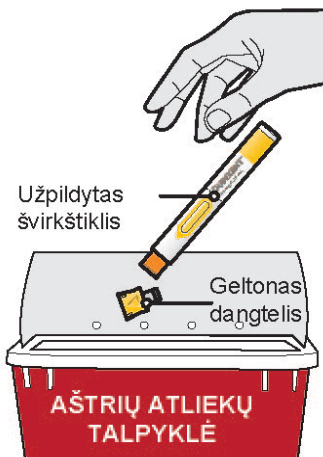
D. Išmeskite

- Iškart po naudojimo užpildytus švirkštikius (su adata viduje) ir geltonus dangtelius išmeskite į neperduriamą talpyklę.

Užpildytų švirkštiklių (su adata viduje) ir geltonų dangtelių **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.



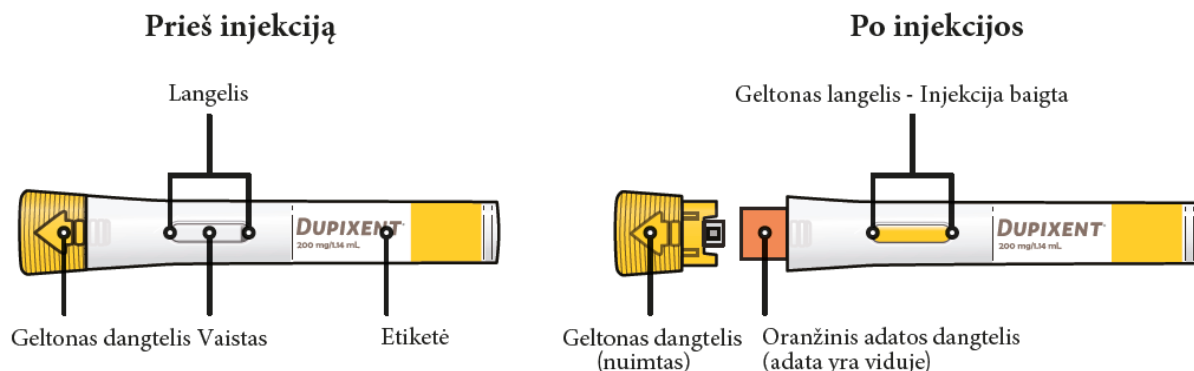
Negalima geltono dangtelio dėti atgal.



Dupixent 200 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje dupilumabas

Vartojimo instrukcija

Dupixent užpildyto švirkštiklio dalys yra parodytos šiame paveikslėlyje.



Svarbi informacija

Šis prietaisas yra vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštiklis. Jame yra 200 mg Dupixent injekcija, skirta leisti po oda (poodinė injekcija).

Nebandykite susileisti injekcijos patys, ar kad suleistų kas nors kitas, kol neapmokys sveikatos priežiūros specialistas. Rekomenduojama, kad 12 metų ir vyresniems paaugliams Dupixent suleistų suaugusysis arba paaugliai vartotų vaistą prižiūrimi suaugusiojo. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Dupixent turi suleisti globėjas. Dupixent užpildytas švirkštiklis tinkamas naudoti tik suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

- Prieš naudojant švirkštiklį atidžiai perskaitykite visą instrukciją.
- Paklauskite sveikatos priežiūros specialisto, kaip dažnai Jums reikia susileisti vaistą.
- Kiekvieną kartą rinkitės kitą injekcijos vietą.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu jis buvo sugadintas.
- **Negalima** naudoti švirkštiklio, jeigu nėra geltono dangtelio ar jis nėra saugiai pritvirtintas.
- **Negalima** pirštais spausti ar liesti oranžinio adatos dangtelio.
- **Negalima** leisti per drabužius.
- **Negalima** nuimti geltono dangtelio iki pat injekcijos.
- **Negalima** mėginti ant užpildyto švirkštiklio uždėti geltono dangtelio.
- **Negalima** pakartotinai naudoti švirkštiklio.

Kaip laikyti Dupixent

- Švirkštiklį (-ius) ir visus vaistus laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nepanaudotus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje.
- Užpildytus švirkštiklius laikyti gamintojo dėžutėje, kad jie būtų apsaugoti nuo šviesos.
- **Negalima** užpildytų švirkštiklių laikyti kambario temperatūroje (25 °C) ilgiau kaip 14 dienų. Jeigu reikia dėžutę iš šaldytuvo išimti ilgam, tam skirtoje vietoje ant išorinės dėžutės užsirašykite datą, kada išėmėte iš šaldytuvo, ir suvartokite Dupixent per 14 dienų.
- Švirkštiklio niekada **negalima** kratyti.
- Švirkštiklio **negalima** šildyti.
- Švirkštiklio **negalima** užšaldyti.
- Švirkštiklio **negalima** laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

A: Pasiruošimas

A1. Pasiruoškite reikiamas priemones

Įsitikinkite, kad turite toliau išvardytas priemones:

- Dupixent užpildytą švirkštiklį
- 1 alkoholiu suvilgytą šluostuką*
- 1 medvilninį tamponą ar tvarstį*
- nepraduriamą talpyklę* (Žr. D žingsnį)

*Priemonių dėžutėje nėra

A2. Pažiūrėkite į etiketę

- Patikrinkite, ar turite tinkamą produktą ir dozę.

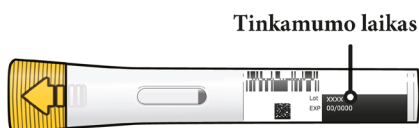


A3. Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite tinkamumo laiką.

⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu tinkamumo laikas jau pasibaigęs.

⚠ Nelaikykite Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



A4. Apžiūrėkite vaistą

Apžiūrėkite vaistą per užpildyto švirkštiklio langelį:

Patikrinkite, ar skystis skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pastaba: galite matyti oro burbuliukų, tai normalu.

⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu skystis yra drumstas ar pakitusi jo spalva, arba jame yra gabalėlių arba dalelių.

⚠ Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei langelis yra geltonas.



A5: Palaukite 30 minučių

Padėkite užpildytą švirkštiklį ant lygaus paviršiaus mažiausiai 30 minučių ir leiskite jam natūraliai sušilti iki kambario temperatūros (mažiau kaip 25 °C).

- ⚠ Uždaryto švirkštiklio negalima šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar saulės atokaitoje.
- ⚠ Uždaryto švirkštiklio negalima laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.
- ⚠ Negalima laikyti Dupixent kambario temperatūroje ilgiau kaip 14 dienų.



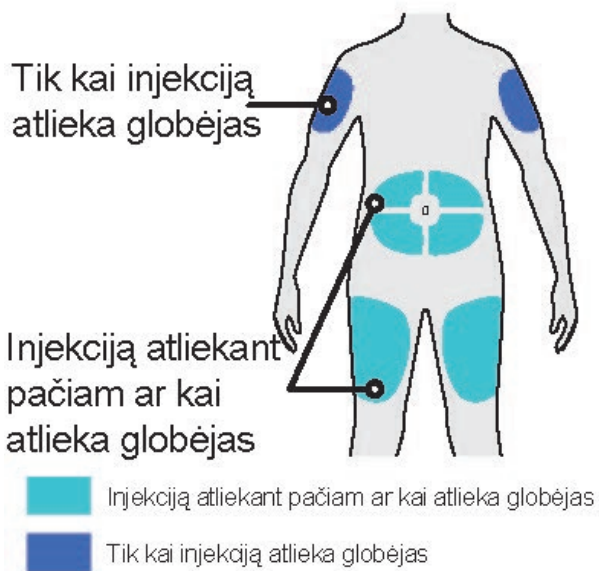
B. Pasirinkite injekcijos vietą

B1. Rekomenduojamos injekcijos vietos yra:

- **Šlaunis**
- **Pilvas**, paliekant 5 cm atstumą nuo bambos.
- **Viršutinė rankos dalis**, jei vaistą Jums leidžia globėjas, jis taip pat gali injekciją atlikti į viršutinę rankos dalį.

Kiekvienai Dupixent injekcijai rinkitės kitą injekcijos vietą.

- ⚠ Negalima leisti vaisto per drabužius.
- ⚠ Negalima leisti į odą, kuri yra skausminga, pažeista arba yra mėlynių ar randų.



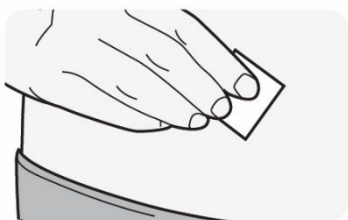
B2. Nusiplaukite rankas



B3. Paruoškite injekcijos vietą

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu šluostuku.
- Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

⚠ Iki injekcijos nelieskite injekcijos vietos ar į ją nepūskite.



C. Atlikite injekciją

C1. Nuimkite geltoną dangtelį

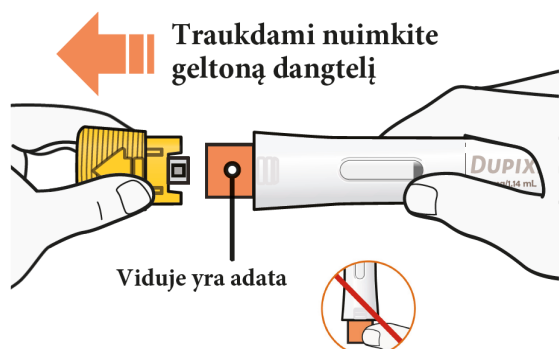
Traukdami nuimkite geltoną dangtelį.

Nuimdami **nesukite** geltono dangtelio.

Geltono dangtelio **nenuimkite**, kol nebūsate pasiruošę atlikti injekciją.

Nespauskite ar nelieskite pirštais oranžinio adatos dangtelio. Viduje yra adata.

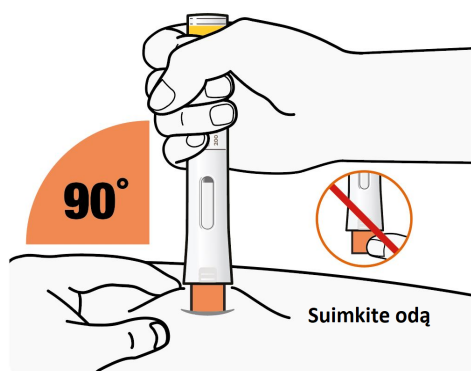
⚠ Nuėmus geltoną dangtelį, jo ant užpildyto švirkštiklio nebedėkite.



C2. Suimkite odą ir pridėkite

- Suimkite odą prieš injekciją ir laikykite suėmę jos metu.
- Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.
- Pridėdami oranžinį adatos dangtelį prie odos, laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad galėtumėte matyti langelį.
- Priglauskite oranžinį adatos dangtelį prie odos maždaug 90 laipsnių kampu.

⚠ Nespauskite ar nelieskite pirštais oranžinio adatos dangtelio. Viduje yra adata.

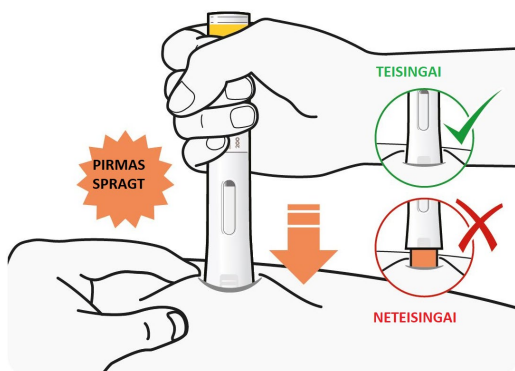


C3. Spauskite

Tvirtai prispauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, oranžinio adatos dangtelio turi nesimatyti, ir laikykite.

- Prasidėjus injekcijai pasigirs spragtelėjimas.
- Langelis ims darytis geltonas.

Injekcija gali trukti iki 15 sekundžių.



Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

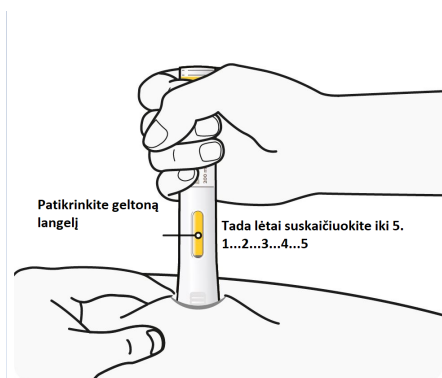
C4. Tvirtai laikykite

Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai prispaudę prie odos.

- Galite išgirsti antrąjį spragtelėjimą.
- Patikrinkite, ar visas langelis pasidarė geltonas.
- Tada lėtai suskaičiuokite iki 5.
- Atitraukite švirkštiklį nuo odos. Injekcija baigta.

Jei langelis nevisai geltonas, atitraukite švirkštiklį ir paskambinkite savo sveikatos priežiūros specialistui.

⚠ Nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu antros dozės nevertokite.

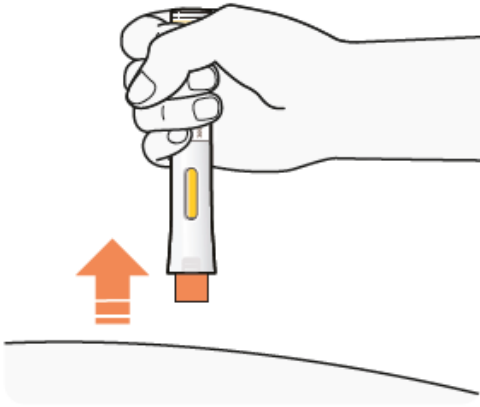


Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems vaikams odos suimti nereikia.

C5. Atitraukite

- Baigus injekciją tiesiai atitraukite užpildytą švirkštiklį nuo odos ir iškart jį išmeskite, kaip nurodyta D dalyje.
- Jei injekcijos vietoje pasirodo kraujas, švelniai prispauskite jį medvilniniu tamponu ar tvarsčiu.

⚠ Po injekcijos odos netrinkite.



D. Išmeskite

- Iškart po naudojimo užpildytus švirkštikius (su adata viduje) ir geltonus dangtelius išmeskite į neperduriamą talpyklę.

Užpildytų švirkštiklių (su adata viduje) ir geltonų dangtelių **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.



Negalima geltono dangtelio dėti atgal.

