

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā vienreizējās lietošanas pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba (*dupilumabum*) / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba (*dupilumabum*) / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

Dupilumabs ir pilnīga cilvēka monoklonālā antivielā, kas ir iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu (*Chinese Hamster Ovary, CHO*) šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra šo zāļu 300 mg (2 ml) deva satur 4 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, sterils šķīdums bez redzamām daļiņām, kura pH ir apmēram 5,9.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie un pusaudži

Dupixent indicēts vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri kandidē uz sistēmisko terapiju.

6 mēnešus līdz 11 gadus veci bērni

Dupixent lietošana indicēta smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai 6 mēnešus līdz 11 gadus veciem bērniem, kuri kandidē uz sistēmisko terapiju.

Astma

Pieaugušie un pusaudži

Dupixent ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma kā papildu balstterapijas līdzeklis, ārstējot smagu astmu ar 2. tipa iekaisumu, kam raksturīgs palielināts eozinofilo leukocītu skaits asinīs un/vai paaugstināta izelpotā slāpekļa oksīda (FeNO) frakcija, skatīt 5.1. apakšpunktu, ja

slimības kontrole ar lielas devas inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS) un citu balstterapijas līdzekļu kombināciju nav pietiekama.

6 līdz 11 gadus veci bērni

Dupixent ir indicēts 6 līdz 11 gadus veciem bērniem kā papildu balstterapijas līdzeklis, ārstējot smagu astmu ar 2. tipa iekaisumu, kam raksturīgs palielināts eozinofilo leukocītu skaits asinīs un/vai paaugstināta izelpotā slāpekļa oksīda (FeNO) frakcija, skatīt 5.1. apakšpunktu, ja slimības kontrole ar vidējas vai lielas devas inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS) un cita balstterapijas līdzekļa kombināciju nav pietiekama.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipozi (HRSaDP)

Dupixent indicēts kā papildu terapijas līdzeklis intranazāliem kortikosteroīdiem, ārstējot pieaugušos ar smagu HRSaDP, ja slimības kontrole ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un/vai ķirurģisku terapiju nav pietiekama.

Prurigo nodularis (PN)

Dupixent ir indicēts vidēji smaga vai smaga *prurigo nodularis* (PN) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kas ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

Eozinofila ezofagīts (EoE)

Dupixent ir indicēts eozinofilā ezofagīta ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuru stāvokli nevar atbilstoši kontrolēt ar tradicionālo farmakoterapiju, kuriem ir tās nepanesība vai kuri nav šādas terapijas kandidāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Dupixent ir indicēts pieaugušajiem kā papildu balstterapijas līdzeklis nekontrolētas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ar palielinātu eozinofilo leukocītu skaitu asinīs ārstēšanai kombinācijā ar inhalējamu kortikosteroīdu (IKS), ilgstošas darbības bēta-2 agonistu (IDBA) un ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonistu (IDMA) vai kombinācijā ar IDBA un IDMA, ja IKS nav piemērots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniska spontāna nātrene (HSN)

Dupixent ir indicēts vidēji smagas un smagas hroniskas spontānas nātrēnes ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma), kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija pret H₁ antihistamīna līdzekļiem un kuriem HSN nav ārstēta ar līdzekļiem, kas vērsti pret IgE.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze to slimību diagnostikā un ārstēšanā, kuru ārstēšanai dupilumabs ir indicēts (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Devas

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie

Dupilumaba ieteicamā sākumdeva pieaugušiem pacientiem ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas), pēc tam katru otro nedēļu lietojot 300 mg subkutānas injekcijas veidā.

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem)

Dupilumaba ieteicamā deva 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masa	Sācumdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg

6–11 gadus veci bērni

Dupilumaba ieteicamā deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masa	Sācumdeva	Turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1. dienā, pēc tam 300 mg 15. dienā	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)*, sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

* Devu pēc ārsta ieskatiem var palielināt līdz 200 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 60 kg.

6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ieteicamās dupilumaba devas ir norādītas 3. tabulā.

3. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masa	Sācumdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)

Dupilumabu var lietot kopā ar arīgi lietojamiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Var lietot arīgi lietojamus kalcineirīna inhibitorus, taču tie lietojami tikai problemātiskajām zonām, piemēram, sejai, kaklam, ādas saskares vietām un dzimumorgānu zonai.

Pacientiem, kuriem pēc 16 nedēļas ilgas atopiskā dermatīta ārstēšanas nav radusies atbildes reakcija, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji radusies daļēja atbildes reakcija, terapijas turpināšana ilgāk par 16 nedēļām turpmāk var panākt stāvokļa uzlabošanos. Ja dupilumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, pacientiem terapiju vēl arvien var veiksmīgi atsākt.

Astma

Pieaugušie un pusaudži

Dupilumaba ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) ir šāda:

- pacientiem, kam ir smaga astma un kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, un pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību, kā arī pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusu ar deguna polipozi kā blakusslimību sācumdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas), turpmāk lietojot pa 300 mg ik pēc divām nedēļām ar subkutānu injekciju;
- visiem citiem pacientiem sācumdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas), turpmāk lietojot pa 200 mg ik pēc divām nedēļām ar subkutānu injekciju.

6 līdz 11 gadus veci bērni

Dupilumaba ieteicamā deva 6 līdz 11 gadus veciem pediatriskajiem pacientiem ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar astmu

Ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu (Q2W) vai 300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
60 kg vai vairāk	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Ieteicamā deva pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ar astmu un smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību atbilstoši reģistrētajai indikācijai ir norādīta 2. tabulā.

Pacienti, kuri vienlaikus lieto perorālus kortikosteroīdus, var samazināt steroīdu devu, tiklīdz, lietojot dupilumabu, panākts klīniskais uzlabojums (skatīt 5.1. apakšpunktu). Steroīdu devu ieteicams samazināt pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dupilumabs paredzēts ilgstošai lietošanai. Nepieciešamība turpināt terapiju jāvērtē vismaz reizi gadā atbilstoši ārsta novērtējumam par astmas kontroles pakāpi.

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipozi (HRSaDP)

Dupilumaba ieteicamā sākumdeva pieaugušiem pacientiem ir 300 mg, turpmāk lietojot pa 300 mg ik pēc divām nedēļām.

Dupilumabs ir paredzēts ilgstošai lietošanai. Pacientiem, kuriem pēc 24 nedēļas ilgas HRSaDP ārstēšanas nav radusies atbildes reakcija, jāapsver terapijas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji ir daļēja atbildes reakcija, iespējama turpmāka stāvokļa uzlabošanās, zāļu lietošanu turpinot ilgāk par 24 nedēļām.

Prurigo nodularis (PN)

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā dupilumaba sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam 300 mg ik pēc divām nedēļām.

Dupilumabu var lietot gan vienlaikus ar lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem, gan bez tiem.

Pieejami klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kuriem PN ir ārstēts ne ilgāk par 24 nedēļām. Jāapsver pacientu ārstēšanas pārtraukšana, ja pēc 24 nedēļas ilgas PN ārstēšanas nav novērota atbildes reakcija.

Eozinofīlais ezofagīts (EoE)

Dupilumaba ieteicamās devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg ir norādītas 5. tabulā.

5. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar EoE

Ķermeņa masa	Deva
no 15 līdz mazāk par 30 kg	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
no 30 līdz mazāk par 40 kg	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)
40 kg vai vairāk	300 mg katru nedēļu (QW)

Dupilumabs ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Dupilumaba ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ir 300 mg ik pēc divām nedēļām.

Dupilumabs ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai. Par 52 nedēļām ilgāka lietošana nav pētīta. Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem, kuriem pēc 52 nedēļu HOPS ārstēšanas nav vērojama atbildes reakcija.

Hroniska spontāna nātrene (HSN)

Pieaugušie

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā dupilumaba sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam ik pēc divām nedēļām pa 300 mg dupilumaba.

Pusaudži (12–17 gadus veci)

12–17 gadus veciem pusaudžiem ieteicamā dupilumaba deva ir norādīta 6. tabulā.

6. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva 12–17 gadus veciem pusaudžiem ar HSN

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupilumaba lietošana HSN ārstēšanai ilgāk par 24 nedēļām nav pētīta. Pēc 24 nedēļām periodiski jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība. Attiecībā uz pacientiem, kuriem pat pēc 24 nedēļas ilgas HSN ārstēšanas nav novērota atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Aizmirsta deva

Ja ir izlaista iknedēļas deva, tā jāievada pēc iespējas drīzāk, no attiecīgā datuma uzsākot jaunu shēmu.

Ja ir izlaista ik pēc divām nedēļām ievadāmā deva, tā jāinjicē septiņu dienu laikā pēc devas izlaišanas, un pēc tam jāturpina pacientam sākotnēji noteiktā shēma. Ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, jānogaida līdz brīdim, kad saskaņā ar sākotnēji noteikto shēmu jāievada nākamā deva.

Ja ir izlaista ik pēc četrām nedēļām ievadāmā deva, tā jāinjicē septiņu dienu laikā pēc devas izlaišanas, un pēc tam jāturpina pacientam sākotnēji noteiktā shēma. Ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tā jāievada, un no šī datuma jāuzsāk jauna shēma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem netiek ieteikta devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieejami tikai ļoti ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pacientiem ar astmu un EoE no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem ar atopisko dermatītu, HRSaDP, PN, HOPS vai HSN deva atkarībā no ķermeņa masas nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu vecumā līdz 6 mēnešiem nav pierādīta. Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar ķermeņa masu < 5 kg nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar smagu astmu vecumā līdz 6 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Drošums un efektivitāte bērniem ar HRSDP vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir PN, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar EoE vecumā līdz 1 gadam vai ar ķermeņa masu < 15 kg, nav pierādīta.

Dupilumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar HOPS vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar HSN vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Dupilumaba pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma.

Dupilumaba pilnšļirce ir paredzēta lietošanai pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma. Dupilumaba pildspalvveida pilnšļirce nav paredzēta lietošanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem.

Dupilumabu ievada subkutānas injekcijas veidā augšstilbā vai vēderā, izņemot 5 cm rādiusu ap nabu. Ja zāles injicē cits cilvēks, var izmantot arī augšdelmu.

Katra pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei.

Indikācijām, kuru gadījumā nepieciešama sākumdeva 600 mg (skatīt sadaļu “Devas” 4.2. apakšpunktā), ievada divas 300 mg injekcijas secīgi dažādās injekciju vietās.

Injekcijas vietu katrā injekcijas reizē vēlams mainīt. Izvairieties no dupilumaba injicēšanas jutīgā vai bojātā ādā vai ādā, kur ir asinsizplūdumi vai rētas.

Ja veselības aprūpes speciālists uzskata, ka tas ir atbilstoši, dupilumabu pacients var injicēt sev patstāvīgi, vai arī to pacientam var injicēt aprūpētājs. Pirms lietošanas pacientiem un/vai aprūpētājiem jānodrošina atbilstoša apmācība par dupilumaba sagatavošanu un ievadīšanu saskaņā ar sadaļu par lietošanas pamācību (LP) lietošanas instrukcijas beigās. Dupilumabu bērniem no 12 gadu vecuma ieteicams ievadīt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Ieteicams, lai bērniem no 6 mēnešu līdz 12 gadu vecumam dupilumabu ievadītu aprūpētājs.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Akūts astmas vai HOPS paasinājums

Dupilumabu nedrīkst lietot akūtu astmas vai HOPS simptomu vai akūtu paasinājumu ārstēšanai. Dupilumabu nedrīkst lietot akūtas bronhospazmas vai *status asthmaticus* ārstēšanai.

Kortikosteroīdi

Pēc dupilumaba terapijas sākšanas sistēmisku, vietēji lietojamu vai inhalējamu kortikosteroīdu lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Ja piemērota kortikosteroīdu devas samazināšana, tā jāveic pakāpeniski un tiešā ārsta uzraudzībā. Kortikosteroīdu devas samazināšana var būt saistīta ar sistēmiskiem pēkšņas pārtraukšanas simptomiem un/vai atklāt saslimšanas, ko sistēmiskā kortikosteroīdu terapija iepriekš nomākusī.

Sistēmiska kortikosteroīdu lietošana var mazināt 2. tipa iekaisuma biomarkieru līmeni. Tas jāņem vērā, nosakot 2. tipa statusu pacientiem, kuri iekšķīgi lieto kortikosteroīdus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Ja rodas sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija (tūlītēja vai vēlīna), nekavējoties jāpārtrauc dupilumaba lietošana un jāsāk atbilstoša terapija. Ziņots par anafilaktiskas reakcijas, angioedēmas un seruma slimības vai seruma slimībai līdzīgiem reakciju gadījumiem. Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc dupilumaba injekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Eozinofili traucējumi

Lietojot dupilumabu pieaugušiem pacientiem, kuri piedalījās astmas izstrādes programmā, ziņots par eozinofilas pneimonijas gadījumiem un tāda vaskulīta gadījumiem, kas atbilst eozinofilai granulomatozei ar poliangiītu (EGPA). HRSaDP klīniskās izstrādes programmā pieaugušiem pacientiem ar astmu kā blakusslimību gan dupilumaba, gan placebo grupā novēroti vaskulīta gadījumi, kas atbilst EGPA. Ārstiem pastiprināti jānovēro, vai pacientiem ar eozinofiliju nerodas vaskulītam raksturīgi izsitumi, nepastiprinās plaušu simptomi, nerodas kardiālas komplikācijas un/vai neiropātija. Pacientiem, kuriem tiek ārstēta astma, var rasties nopietna vispārēja eozinofilija, kas dažkārt izpaužas ar eozinofilas pneimonijas klīniskām pazīmēm vai tāda vaskulīta klīniskām pazīmēm, kas atbilst eozinofilai granulomatozei ar poliangiītu; šīs saslimšanas bieži tiek ārstētas ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Šādi notikumi parasti, bet ne vienmēr, var būt saistīti ar perorālo kortikosteroīdu terapijas mazināšanu.

Helmintu invāzija

Pacientus ar zināmu helmintu invāziju neiekļāva klīniskajos pētījumos. Dupilumabs var ietekmēt imūnreakciju pret helmintu infekcijām, inhibējot IL-4/IL-13 signālu pārvadi. Pirms dupilumaba terapijas uzsākšanas pacientiem jāārstē esoša helmintu invāzija. Ja invāzija rodas dupilumaba terapijas laikā un nav vērojama atbildes reakcija uz prethelmintu terapiju, dupilumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz invāzija izzūd. Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuri piedalījās pediatrikās astmas izstrādes programmā, novēroti enterobiozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi

Dupilumaba lietošanas laikā, galvenokārt pacientiem ar atopisko dermatītu, ir radušies ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi. Daži pacienti saistībā ar konjunktivītu vai keratītu ziņoja par redzes traucējumiem (piemēram, redzes miglošanos) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē, ka par pirmreizējiem acu simptomiem vai acu simptomu pastiprināšanos ir jāziņo savam veselības aprūpes speciālistam. Dupilumabu terapiju saņemošajiem pacientiem, kuriem rodas konjunktivīts, kas neizzūd pēc standarta ārstēšanas, kā arī pacientiem, kam rodas par keratītu liecinošas pazīmes vai simptomi, pēc vajadzības jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem vienlaikus ir astma

Pacienti, kuri lieto dupilumabu un kuriem vienlaikus ir astma, nedrīkst koriģēt vai pārtraukt astmas ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti, kuriem vienlaikus ir astma, pēc dupilumaba lietošanas pabeigšanas rūpīgi jānovēro.

Vakcinācija

Jāizvairās vienlaikus ar dupilumabu ievadīt dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas, jo to klīniskais drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Pirms dupilumaba terapijas sākšanas pacientus ieteicams imunizēt ar visām aktuālās vakcinēšanas vadlīnijās norādītajām dzīvo un dzīvo novājināto mikroorganismu vakcīnām. Nav klīnisku datu, kas pamato precīzākus norādījumus par dzīvu un dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanu ar dupilumabu ārstējamajiem pacientiem. Imūnā atbildes reakcija pret Tdap vakcīnu un meningokoku polisaharīdu vakcīnu tika noteikta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 300 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80 (E433)

Katra šo zāļu 300 mg (2 ml) deva satur 4 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Imūnreakcija uz vakcināciju vērtēta pētījumā, kurā pacienti ar atopisko dermatītu 16 nedēļu garumā reizi nedēļā saņēma 300 mg dupilumaba. Pēc 12 nedēļu ilgas dupilumaba lietošanas pacienti tika vakcinēti ar Tdap vakcīnu (T šūnu atkarīga) un ar meningokoku polisaharīdu vakcīnu (T šūnu neatkarīga), un pēc 4 nedēļām tika vērtēta imūnreakcija. Antivielu reakcija gan pret stingumkrampju, gan meningokoku polisaharīdu vakcīnu dupilumaba grupas pacientiem un placebo grupas pacientiem bija līdzīga. Šajā pētījumā nenovēroja nekādu nevēlamu mijiedarbību starp nedzīvajām vakcīnām un dupilumabu.

Tāpēc pacienti, kuri lieto dupilumabu, vienlaicīgi drīkst saņemt inaktivētas vai nedzīvas vakcīnas. Informāciju par dzīvajām vakcīnām skatīt 4.4. apakšpunktā.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar atopisko dermatītu, vērtēja dupilumaba ietekmi uz CYP substrātu farmakokinētiku (FK). Šajā pētījumā apkopotie dati neliecināja, ka dupilumabam būtu klīniski nozīmīga ietekme uz CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP2C9 aktivitāti.

Dupilumaba ietekme uz vienlaikus lietotu zāļu FK nav gaidāma. Pamatojoties uz populācijas analīzi, zālēm, kas bieži tiek lietotas vienlaikus, nebija ietekmes uz dupilumaba farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dupilumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dupilumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dupilumabs izdalās cilvēka pienā vai pēc norīšanas uzsūcas sistēmiski. Lēmums pārtraukt krūts barošanu vai pārtraukt terapiju ar dupilumabu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta negatīva ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dupilumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības atopiskā dermatīta, astmas un HRSaDP gadījumā ir reakcijas injekcijas vietā (arī eritēma, tūska, nieze, sāpes un pietūkums), konjunktivīts, alerģisks konjunktivīts, locītavu sāpes, mutes dobuma herpes un eozinofīlija. Ziņots, ka pacientiem ar EoE un HOPS ir novērota vēl viena blakusparādība – zilumu rašanās injekcijas vietā. HOPS un HSN gadījumā papildus ir ziņots arī par tādām nevēlamām blakusparādībām kā sacietējums injekcijas vietā un dermatīts injekcijas vietā. HOPS gadījumā papildus ir ziņots arī par tādu nevēlamu blakusparādību kā izsitumi injekcijas vietā, un HSN gadījumā papildus ir ziņots arī par tādu nevēlamu blakusparādību kā hematoma injekcijas vietā. Retos gadījumos ir ziņots par seruma slimību, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, anafilaktiskām reakcijām un čūlainu keratītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

7. tabulā sniegtie dati par dupilumaba drošumu ir iegūti galvenokārt no 12 randomizētiem, ar placebo kontrolētiem pētījumiem, tostarp pētījumiem par pacientiem, kuriem bija atopiskais dermatīts, astma vai HRSaDP. Šajos pētījumos bija iekļauti 4206 pacienti, kuri saņēma dupilumabu, un 2326 pacienti, kuri kontroles periodā saņēma placebo, tādēļ šie dati reprezentatīvi atspoguļo dupilumaba vispārējo drošuma profilu.

7. tabulā minētas klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma, izmantojot šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

7. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
--	--------------------	----------------------------------

<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Bieži	Konjunktivīts* Mutes dobuma herpes*
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Eozinofilija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Retāk Reti	Angioedēma [#] Anafilaktiska reakcija Seruma slimība Seruma slimībai līdzīgas reakcijas
<i>Acu bojājumi</i>	Bieži Retāk Reti	Alerģisks konjunktivīts* Keratīts* [#] Blefarīts* [†] Acu nieze* [†] Sausa acs* [†] Čūlainis keratīts* ^{†#}
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Retāk	Izsitumi uz sejas [#]
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Bieži	Locītavu sāpes [#]
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā (arī eritēma, tūska, nieze, sāpes, pietūkums un zilumu rašanās)

* Acu bojājumi un mutes dobuma herpes galvenokārt ir novērots pētījumos par atopiskā dermatīta ārstēšanu.

† Pētījumos par atopiskā dermatīta ārstēšanu acu nieze, blefarīts un sausa acs ir novērots bieži, bet keratīts – retāk.

[#] Pēcregistrācijas novērošanas laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Ziņots par anafilaktiskas reakcijas, angioedēmas un seruma slimības/seruma slimībai līdzīgas reakcijas gadījumiem pēc dupilumaba ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi

Pacienti ar atopisko dermatītu, kuri lietoja dupilumabu, konjunktivīts un keratīts radās biežāk, nekā tiem, kuri atopiskā dermatīta pētījumos saņēma placebo. Vairumam pacientu terapijas laikā konjunktivīts vai keratīts izzuda vai notika atveseļošanās. Atopiskā dermatīta ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) pēc 5 gadiem attiecīgie konjunktivīta un keratīta radītāji bija līdzīgi kā dupilumaba lietotāju grupā ar placebo kontrolētajos atopiskā dermatīta pētījumos. Pacienti ar astmu un HOPS konjunktivīta un keratīta biežums bija mazs, un dupilumaba un placebo grupā tas bija līdzīgs. Pacienti ar HRSaDP un PN konjunktivīta biežums dupilumaba grupā bija lielāks nekā placebo grupā, bet mazāks nekā atopiskā dermatīta pacientiem. Pacienti ar EoE un HSN konjunktivīta sastopamība ir maza, un dupilumaba un placebo grupās tā ir līdzīga. HRSaDP, PN, EoE un HSN ārstēšanas izstrādes programmas laikā par keratīta gadījumiem nav ziņots (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Herpes tipa ekzēma

16 nedēļas ilgajos atopiskā dermatīta monoterapijas pētījumos ar pieaugušajiem herpes tipa ekzēma tika novērota < 1 % dupilumaba grupas pacientu un < 1 % placebo grupas pacientu. 52 nedēļas ilgajā atopiskā dermatīta dupilumaba + ĀKS pētījumā ar pieaugušajiem herpes tipa ekzēma tika novērota 0,2 % dupilumaba + ĀKS grupas pacientu un 1,9 % placebo + ĀKS grupas pacientu. Šie rādītāji bija stabili pēc pieciem gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225).

Eozinofilija

Pacientiem dupilumaba grupā vidējais sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita palielinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atopiskā dermatīta, astmas, HRSaDP, HOPS un HSN indikāciju gadījumā bija lielāks nekā placebo grupas pacientiem. Pētījuma terapijas laikā eozinofilo leukocītu skaits samazinājās līdz pakāpei, kas bija tuva sākotnējam līmenim, un atjaunojās sākuma līmenī nemaskētā drošuma pētījuma pagarinājumā par astmu (TRAVERSE). Eozinofilo leukocītu vidējais daudzums asinīs zemāk par sākotnējo līmeni samazinājās līdz 20. nedēļai un tāds saglabājās līdz 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225). Pētījumos PRIME un PRIME2 salīdzinājumā ar placebo lietošanu, ārstējot PN, asinīs netika novērota eozinofilo leukocītu vidējā skaita palielināšanās. Pacientiem, kam bija EoE un pacientiem ar HOPS pētījumos BOREAS un NOTUS pētāmo zāļu lietošanas laikā eozinofilo leukocītu vidējais skaits asinīs un tā mediāna samazinājās gandrīz līdz sākotnējai vai palika zem sākotnējās vērtības.

Terapijas izraisīta eozinofilija (≥ 5000 šūnas/ μ l) tika novērota < 3 % pacientu dupilumaba grupā un $< 0,5$ % pacientu placebo grupā (pētījumos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24, VOYAGE; SINUS-52, PRIME un PRIME2, TREET A un B daļā; pētījumos BOREAS, NOTUS un pētījumos CUPID A, B un C).

Ziņots, ka pētījumā AD-1539 terapijas izraisīta eozinofilija (≥ 5000 šūnu/ μ l) tika novērota 8,4 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un nevienam placebo saņēmušajam pacientam, un ārstēšanas perioda beigās eozinofilo leukocītu skaita mediāna bija kļuvusi mazāka par sākotnējo.

Infekcijas

16 nedēļu ilgajos atopiskā dermatīta monoterapijas klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem nopietnas infekcijas tika novērotas 1,0 % placebo lietojošo pacientu un 0,5 % dupilumabu lietojošo pacientu. 52 nedēļas ilgajā atopiskā dermatīta pētījumā CHRONOS ar pieaugušajiem nopietnas infekcijas tika novērotas 0,6 % placebo lietojošo pacientu un 0,2 % dupilumabu lietojošo pacientu. Nopietnu infekciju biežuma rādītāji pēc 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) palika nemainīgi.

Saskaņā ar astmas ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par drošumu, netika novērots kopējais dupilumaba izraisīto infekciju biežuma pieaugums, salīdzinot ar placebo. Saskaņā ar 24 nedēļas apkopotajiem datiem par drošumu ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,0 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,1 % placebo saņēmušo pacientu. Saskaņā ar 52 nedēļu pētījuma QUEST rezultātiem ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,3 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,4 % placebo saņēmušo pacientu.

HRSaDP klīnisko pētījumu apvienotajos drošuma datos kopējais infekciju rašanās biežums dupilumaba grupā nepārsniedza to biežumu placebo grupā. 52 nedēļu ilgajā SINUS-52 pētījumā nopietnas infekcijas tika novērotas 1,3 % pacientu dupilumaba grupā un 1,3 % pacientu placebo grupā.

Saskaņā ar PN ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par drošumu, salīdzinājumā ar placebo lietošanu pēc dupilumaba lietošanas infekciju kopējās sastopamības palielināšanās nav novērota. Saskaņā ar apkopotajiem datiem par drošumu ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,3 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,3 % placebo saņēmušo pacientu.

EoE ārstēšanas pētījuma TREET A un B daļā 24 nedēļas iegūto drošuma datu apkopojums liecina par to, ka kopējā infekciju sastopamība dupilumaba grupā (32,0 %) ir bijusi skaitliski lielāka nekā placebo grupā (24,8 %). EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā placebo grupā infekciju kopējā sastopamība (41,2 %) skaitliski bija lielāka nekā dupilumaba grupā (35,8 %). Saskaņā ar 24 nedēļas apkopotajiem datiem par drošumu EoE ārstēšanas pētījuma TREET A un B daļā ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 0,5 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un nevienam placebo saņēmušajam pacientam. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā par nopietnām infekcijām nav ziņots. Uz augšējo elpceļu infekcijām attiecas vairāki termini, tai skaitā, bet ne tikai, COVID-19 un sinusīts. EoE ārstēšanas pētījuma TREET A un B daļā augšējo elpceļu infekciju sastopamība dupilumaba grupā bija skaitliski lielāka (17,2 %) nekā placebo grupā (10,3 %), un arī EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā dupilumaba grupā tā bija skaitliski lielāka (26,9 %) nekā placebo grupā (20,6 %).

Salīdzinot dupilumabu ar placebo, HOPS klīnisko pētījumu drošuma datu apkopojumā netika novērota infekciju kopējās sastopamības palielināšanās. Par nopietnām infekcijām tika ziņots 4,9 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 4,8 % ar placebo ārstēto pacientu.

Saskaņā ar HSN ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par dupilumaba lietošanas drošumu salīdzinājumā ar placebo lietošanas drošumu infekciju kopējās sastopamības palielināšanās nav novērota. Saskaņā ar apkopotajiem datiem par drošumu ir novērots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 0,5 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 0,5 % ar placebo ārstēto pacientu.

Imunogenitāte

Tāpat kā jebkura terapeitiska proteīna, arī dupilumaba terapijas laikā ir iespējama imunogenitāte.

Anti-zāļu antivielu (AZA) reakcijas parasti nebija saistītas ar ietekmi uz dupilumaba kopējo iedarbību, drošumu vai efektivitāti.

Aptuveni 5 % pacientu ar atopisko dermatītu, astmu vai HRSaDP, kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 300 mg ik pēc divām nedēļām, radās AZA pret dupilumabu; aptuveni 2 % pacientu bija neizzūdoša AZA reakcija, un aptuveni 2 % pacientu bija neitralizējošas antivielas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pieaugušiem pacientiem ar PN, kuri 24 nedēļas pēc kārtas Q2W saņēma 300 mg dupilumaba, pediatriiskajiem pacientiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem), kuri 16 nedēļas lietoja dupilumabu 200 mg Q2W, 200 mg Q4W vai 300 mg Q4W, un pacientiem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem), kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 100 mg Q2W vai pa 200 mg Q2W. Līdzīga AZA veidošanās tika novērota pieaugušiem pacientiem ar atopisko dermatītu, kuri tika ārstēti ar dupilumabu līdz 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225).

Antivielas pret dupilumabu radās aptuveni 16 % pusaudžu ar atopisko dermatītu, kuri 16 nedēļas lietoja dupilumabu 300 mg vai 200 mg Q2W; aptuveni 3 % pacientu bija neizzūdoša AZA atbildes reakcija, un aptuveni 5 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 9 % pacientu ar astmu, kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 200 mg ik pēc divām nedēļām, radās antivielas pret dupilumabu; aptuveni 4 % pacientu bija neizzūdoša AZA reakcija, un aptuveni 4 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 1 % vismaz vienu gadu vecu un vecāku pacientu, kuriem bija EoE, un kuri 52 nedēļas pēc kārtas saņēma dupilumabu pa 300 mg QW (ja ķermeņa masa bija ≥ 40 kg), pa 300 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 30 līdz < 60 kg), pa 200 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 15 līdz < 30 kg) vai pa 100 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 5 līdz < 15 kg), radās dupilumaba antivielas, un AZA atbildes reakcijas nebija ne pastāvīgas, ne neitralizējošas.

Aptuveni 8 % pacientu ar HOPS, kuri saņēma dupilumabu 300 mg ik pēc 2 nedēļām 52 nedēļas, izveidojās antivielas pret dupilumabu; aptuveni 3 % tika konstatētas noturīgas AZA atbildes reakcijas, un aptuveni 3 % bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 4,7 % pieaugušo pacientu ar HSN, kuri ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg dupilumaba, un pusaudžu vecuma pacientiem ar HSN, kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg vai 200 mg dupilumaba, organismā izveidojās antivielas pret dupilumabu; aptuveni 0,5 % tika konstatētas noturīgas AZA atbildes reakcijas, un aptuveni 1 % bija neitralizējošas antivielas.

Neatkarīgi no vecuma un populācijas pozitīva antivielu atrade pret dupilumabu bija līdz 7 % pacientu placebo grupās; līdz 3 % pacientu bija neizzūdoša AZA atbildes reakcija, bet līdz 2 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Mazāk nekā 1 % pacientu, kuri dupilumabu lietoja atbilstoši reģistrētajai dozēšanas shēmai, bija atbildes reakcija ar augstu AZA titru, kas bija saistīts ar samazinātu kopējo iedarbību un efektivitāti. Turklāt bija viens pacients ar seruma slimību un viens pacients ar seruma slimībai līdzīgu reakciju ($< 0,1$ %), kuriem šie traucējumi bija saistīti ar augstu AZA titru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atopiskais dermatīts

12–17 gadus veci pusaudži

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā AD-1526, kurā bija iekļauti 250 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem bija vidēji smags vai smags atopisks dermatīts. Šiem līdz 16. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušiem atopiskā dermatīta pacientiem.

6–11 gadus veci bērni

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā AD-1652, kurā bija iekļauti 367 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu atopisko dermatītu. Vienlaicīgi lietojot arī lietojamās kortikosteroīdus (ĀKS), šiem pacientiem drošuma profils līdz 16. nedēļai bija līdzīgs tam, kas pētījumu laikā novērots pieaugušajiem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu.

6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni

Dupilumaba un ĀKS vienlaicīgas lietošanas drošums tika novērtēts pētījumā AD-1539, kurā bija iekļauts 161 pacients vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, un viņu vidū bija 124 pacientu apakšgrupa, kuriem bija smags atopiskais dermatīts. Vienlaicīgi lietojot ĀKS un dupilumabu, drošuma profils šiem pacientiem līdz 16. nedēļai bija līdzīgs tam, kas pētījumu laikā novērots pieaugušajiem un 6–17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem ar atopisko dermatītu.

Atopisks plaukstu un pēdu dermatīts

Dupilumaba drošums tika vērtēts 27 pediatriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisku plaukstu un pēdu dermatītu (AD-1924). Dupilumaba drošuma profils šiem pacientiem līdz 16. nedēļai bija tāds pats, kā drošuma profils, kas pētījumos novērots pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu AD.

Astma

12–17 gadus veci pusaudži

52 nedēļas ilgajā pētījumā QUEST bija iekļauti 107 pusaudži, kuri bija 12 līdz 17 gadus veci un slimoja ar astmu. Novērotais drošuma profils kopumā bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem.

Dupilumaba ilgtermiņa drošums tika noteikts 89 pusaudžu vecuma pacientiem, kuri bija iesaistīti nemaskētā pētījuma pagarinājumā par vidēji smagu vai smagu astmu (TRAVERSE). Šajā pētījumā pacientu novērošanas ilgums bija līdz 96 nedēļām. Dupilumaba drošuma profils pētījumā TRAVERSE atbilda drošuma profilam, kāds iepriekš tika novērots pivotālajos pētījumos par astmu, kuros terapijas ilgums bija līdz 52 nedēļām.

6–11 gadus veci bērni

Papildu nevēlamā blakusparādība, enterobioze, bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem (VOYAGE) tika novērota 1,8 % (5 pacienti) dupilumaba grupu dalībnieku un netika novērota nevienam dalībniekam placebo grupā. Visi enterobiozes gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, un, lietojot prettārpu līdzekļus, pacienti atveseļojās, nepārtraucot dupilumaba lietošanu.

Eozinofīlija (eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 3000 šūnas/ μ l vai atbilstoši pētnieka atzinumam atbilda nevēlamai blakusparādībai) bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem tika novērota 6,6 % dalībnieku dupilumaba grupās un 0,7 % dalībnieku placebo grupā. Vairums eozinofīlijas gadījumu bija viegli vai vidēji smagi un nebija saistīti ar klīniskiem simptomiem. Šīs pārmaiņas bija pārejošas un laika gaitā mazinājās, un to dēļ dupilumaba terapija nebija jāpārtrauc.

Dupilumaba ilgtermiņa drošums 6–11 gadus veciem bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu, kuri iepriekš bija piedalījušies pētījumā VOYAGE, ir vērtēts nemaskētā pagarinājuma pētījumā (EXCURSION). No 365 pētījumā EXCURSION iekļautajiem pacientiem 350 pacientiem tika pabeigta 52 nedēļas ilga ārstēšana, un 228 pacientiem tika pabeigta kopumā 104 nedēļas ilga ārstēšana (pētījumos VOYAGE un EXCURSION). Pētījumā EXCURSION novērotais dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots pivotālajā pētījumā VOYAGE par 52 nedēļas ilgu astmas ārstēšanu.

EoE

12–17 gadus veci pusaudži

Pētījuma TREET A un B daļā tikai iekļauti 99 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Novērotais drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem.

1–11 gadus veci bērni

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā, kurā bija iekļauts 101 bērns vecumā no 1 līdz 11 gadiem, kuriem bija EoE (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā). Šiem pacientiem dupilumaba drošuma īpašības līdz 16. nedēļas beigām bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem un 12–17 gadus veciem pusaudžiem ar EoE.

98 pētījuma A daļu pabeigušajiem pacientiem tika dota iespēja iesaistīties 36 nedēļas ilgā aktīvās ārstēšanas pagarinājuma periodā (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā). Līdz 52. nedēļas beigām novērotās dupilumaba drošuma īpašības bija līdzīgas tām, kas novērotas 16. nedēļā.

Hroniska spontāna nātrene

Pusaudži (12–17 gadus veci)

Dupilumaba drošums ir vērtēts divpadsmit pusaudžiem ar HSN vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuri bija iekļauti pētījumos CUPID A, B un C. Ziņots, ka vienam ar dupilumaba ārstētajam pacientam ir bijusi nevēlama blakusparādība.

Ilgtermiņa drošums

Atopiskais dermatīts

Līdz pētījuma CHRONOS 52. nedēļai novērotās dupilumaba un lokāli lietojamo kortikosteroīdu (LLK) kombinācijas drošuma profils pieaugušajiem atopiskā dermatīta pacientiem bija līdzīgs tam, kas bija novērots līdz 16. nedēļai. Dupilumaba ilgtermiņa drošums 6 mēnešus līdz 17 gadus veciem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu ir vērtēts pētījuma AD-1434 nemaskētā pagarinājuma laikā. Līdz 52. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas tika novērots līdz pētījumu AD-1526, AD-1652 un AD-1539 16. nedēļai. Bērniem un pusaudžiem novērotais dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušiem atopiskā dermatīta pacientiem.

3. fāzes daudzcentru atklātā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) atkārtoti lietota dupilumaba ilgtermiņa drošums tika pētīts 2677 pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuri saņēma līdz 300 mg reizi nedēļā (99,7 %), tostarp 179 personām, kuras pētījumos piedalījās vismaz 260 nedēļas. Šajā pētījumā līdz 5 gadiem novērotais dupilumaba ilgtermiņa drošuma profils kopumā atbilda kontrolētajos pētījumos novērotajam dupilumaba drošuma profilam.

Astma

96 nedēļu ilgtermiņa drošuma pētījumā TRAVERSE novērotais dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots līdz 52 nedēļas ilgajos pivotālajos pētījumos par astmas ārstēšanu.

Dupilumaba drošuma profils 6–11 gadus veciem bērniem, kam bija astma un kuri bija piedalījušies 52 nedēļas ilgajā ilgtermiņa drošuma pētījumā EXCURSION, bija līdzīgs tam, kas tika novērots pivotālajā pētījumā VOYAGE par 52 nedēļas ilgu astmas ārstēšanu.

HRSaDP

Līdz 52. nedēļai novērotais dupilumaba drošuma profils pieaugušajiem, kuriem bija HRSaDP, bija līdzīgs tam, kas bija novērots līdz 24. nedēļai.

Eozinofila ezofagīts

Līdz pētījuma TREET C daļas 52. nedēļas beigām pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā 1–11 gadus veciem bērniem novērotās dupilumaba drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas līdz pētījuma TREET A un B daļas 24. nedēļas beigām un EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļas 16. nedēļas beigām.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dupilumaba pārdozēšanas gadījumā nav noteiktas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā novērojiet pacientu, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties veiciet atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi dermatoloģiskie līdzekļi, dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus, ATĶ kods: D11AH05

Darbības mehānisms

Dupilumabs ir cilvēka IgG4 rekombinanta monoklonālā antiViela, kas inhibē interleikīna-4 un interleikīna-13 signāla pārvadi. Dupilumabs inhibē IL-4 signāla pārvadi caur I tipa receptoru (IL-4Rα/γc) un IL-4 un IL-13 signāla pārvadi caur II tipa receptoru (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 un IL-13 ir galvenie 2. tipa iekaisuma slimību, piemēram, atopisko dermatītu, astmu, HRSaDP, PN, EoE, HOPS un HSN sekmējošie faktori cilvēkam. IL-4/IL-13 signālceļa bloķēšana ar dupilumabu mazina daudzus 2. tipa iekaisuma mediatorus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos ārstēšana ar dupilumabu bija saistīta ar 2. tipa imunitātes biomarkieru, piemēram, aizkrūts dziedzeru un aktivizācijas regulētā hemokīna (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), seruma kopējā IgE un alergēnam specifiskā IgE, koncentrācijas pazemināšanos serumā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot dupilumabu pieaugušajiem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu, novēroja ar AD slimības aktivitāti un smagumu saistītā biomarkiera laktātdehidrogenāzes (LDH) daudzuma samazinājumu.

Pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu dupilumaba terapija salīdzinājumā ar placebo izteikti samazināja FeNO un klīniskajos pētījumos noteikto 2. tipa iekaisuma biomarķieru – eotaksīna-3, kopējā IgE, alergēnam specifiskā IgE, TARC un periostīna – koncentrāciju asinīs. Šis 2. tipa iekaisuma biomarķieru līmeņa pazeminājums, lietojot 200 mg ik pēc 2 nedēļām un 300 mg ik pēc 2 nedēļām, bija līdzīgs. Pediātriskajiem pacientiem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) dupilumaba terapija salīdzinājumā ar placebo izteikti samazināja FeNO un klīniskajos pētījumos noteikto 2. tipa iekaisuma biomarķieru – kopējā IgE, alergēnam specifiskā IgE un TARC – koncentrāciju asinīs. Gandrīz maksimālais šo marķieru nomākums tika novērots pēc divām terapijas nedēļām, izņemot IgE, kura līmenis pazeminājās lēnāk. Šī ietekme saglabājās visā terapijas laikā.

HOPS slimniekiem, salīdzinot ar placebo, dupilumaba lietošana pazemināja 2. tipa biomarķieru, tai skaitā FeNO un kopējā IgE līmeni. FeNO līmeņa pazemināšanās tika novērota 4. nedēļā. Šāda ietekme uz 2. tipa biomarķieriem saglabājās visu dupilumaba lietošanas laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar atopisko dermatītu

Pieaugušie ar atopisko dermatītu

Dupilumaba efektivitāte un drošums, lietojot to monoterapijā vai ar vienlaicīgu ārīgu kortikosteroīdu terapiju, vērtēts trijos pivotālos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (SOLO 1, SOLO 2 un CHRONOS) 2119 pacientiem vecumā no 18 gadiem, kuriem bija vidēji smags līdz smags atopiskais dermatīts (AD), ko definēja pēc pētnieka vispārējā novērtējuma (*Investigator's Global Assessment, IGA*) indeksa vērtības ≥ 3 , pēc ekzēmas laukuma un smaguma (*Eczema Area and Severity Index, EASI*) indeksa vērtības ≥ 16 un stāvokļa, kad slimība bija skārusi vismaz ≥ 10 % no ķermeņa virsmas laukuma (KVL). Šajos trīs pētījumos iesaistītajiem kritērijiem atbilstošajiem pacientiem iepriekš bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz ārīgi lietojamām zālēm.

Visos trijos pētījumos pacienti saņēma dupilumaba subkutānas (s.c.) injekcijas, kas tika ievadītas atbilstoši šādām shēmām: 1) 600 mg dupilumaba sākumdeva (divas 300 mg injekcijas) 1. dienā un turpmāk 300 mg reizi divās nedēļās (Q2W) vai 2) 600 mg dupilumaba sākumdeva 1. dienā un turpmāk 300 mg reizi nedēļā (QW) vai 3) atbilstošs placebo. Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolēšanai, pacientiem pēc pētnieka ieskatiem bija ļauts saņemt glābjošu terapiju (kas ietvēra spēcīgākas iedarbības ārīgi lietojamus steroīdus vai sistēmiskus imūnsupresantus). Pacientus, kuri saņēma glābjošu terapiju, uzskatīja par tādiem, kuriem neizpaudās atbildes reakcija.

Mērķa kritēriji

Visos trijos pivotālajos pētījumos kombinētie primārie mērķa kritēriji bija tādu pacientu īpatsvars, kuriem IGA vērtība bija 0 vai 1 (“āda bez bojājumiem” vai “āda gandrīz bez bojājumiem”), apvienojumā ar 0-4 IGA skalas vērtības samazinājumu par ≥ 2 punktiem un tādu pacientu īpatsvaru, kuriem bija vērojams EASI uzlabojums vismaz par 75 % (EASI-75). Galvenie sekundārie un citi klīniski nozīmīgi sekundārie mērķa kritēriji ir norādīti 8. tabulā.

Sākotnējie raksturlielumi

Monoterapijas pētījumos (SOLO 1 un SOLO 2) visās ārstēšanas grupās vidējais vecums bija 38,3 gadi, vidējā ķermeņa masa bija 76,9 kg, 42,1 % pētāmo personu bija sievietes, 68,1 % pētāmo personu bija ar baltu ādas krāsu, 21,8 % pētāmo personu bija aziāti un 6,8 % pētāmo personu bija ar melnu ādas krāsu. 51,6 % pacientu šajos pētījumos sākotnējā IGA vērtība bija 3 (vidēji smags AD), 48,3 % pacientu sākotnējā IGA vērtība bija 4 (smags AD) un 32,4 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku imūnsupresantu terapiju. Sākotnējā vidējā EASI vērtība bija 33,0, sākotnējā reizi nedēļā noteiktā niezes skaitliskā novērtējuma skalas (*Numerical Rating Scale, NRS*) vērtība bija 7,4, sākotnējā vidējā POEM indeksa vērtība bija 20,5, sākotnējā vidējā DLQI vērtība bija 15,0, un sākotnējā vidējā kopējā HADS vērtība bija 13,3.

Pētījumā ar vienlaicīgu ārīgu kortikosteroīdu (ĀKS) terapiju (CHRONOS) visās ārstēšanas grupās vidējais vecums bija 37,1 gads, vidējā ķermeņa masa bija 74,5 kg, 39,7 % pētāmo personu bija sievietes, 66,2 % pētāmo personu bija ar baltu ādas krāsu, 27,2 % pētāmo personu bija aziāti un 4,6 % pētāmo personu bija ar melnu ādas krāsu. 53,1 % pacientu šajā pētījumā sākotnējā IGA vērtība bija 3,

46,9 % pacientu sākotnējā IGA vērtība bija 4 un 33,6 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku imūnsistēmu nomācošu līdzekļu terapiju. Sākotnējā vidējā EASI vērtība bija 32,5, sākotnējā reizi nedēļā noteiktā niezes NRS vērtība bija 7,3, sākotnējā vidējā POEM indeksa vērtība bija 20,1, sākotnējā vidējā DLQI vērtība bija 14,5, un sākotnējā vidējā kopējā HADS vērtība bija 12,7.

Klīniskā atbildes reakcija

16 nedēļu ilgā monoterapijas pētījumi (SOLO 1 un SOLO 2) un 52 nedēļu ilgais pētījums par lietošanu kopā ar ĀKS (CHRONOS)

Pētījumos SOLO 1, SOLO 2 un CHRONOS laikā no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, ievērojami lielākai daļai pacientu, kuri bija randomizēti dupilumaba grupā, tika panākta IGA 0 vai 1 atbildes reakcija, EASI-75 un/vai niezes NRS skalas vērtības uzlabojums (galvenais sekundārais mērķa kritērijs) par ≥ 4 punktiem (skatīt 8. tabulu).

Salīdzinot ar placebo vai placebo + ĀKS, ievērojami lielākai daļai pacientu, kuri bija randomizēti dupilumaba grupā vai dupilumaba + ĀKS grupā, tika panākts straujš niezes NRS rādītāju uzlabojums (ko definēja kā uzlabojumu par ≥ 4 punktiem jau 2. nedēļā; $p < 0,01$ un, attiecīgi, $p < 0,05$).

Noturīga dupilumaba ārstēšanas efektivitāte tika novērota CHRONOS pētījumā līdz 52. nedēļai (skatīt 8. tabulu).

Visu triju pētījumu kombinētie primāro, galveno sekundāro un citu klīniski nozīmīgu sekundāro mērķa kritēriju efektivitātes rezultāti ir parādīti 8. tabulā.

8. tabula. Dupilumaba monoterapijas efektivitātes rezultāti 16. nedēļā (FAS) un ĀKS kombinētās lietošanas^a efektivitātes rezultāti 16. nedēļā un 52. nedēļā

	SOLO 1 16. nedēļa (FAS) ^b		SOLO 2 16. nedēļa (FAS) ^b		CHRONOS 16. nedēļa (FAS) ^h		CHRONOS 52. nedēļa (52. nedēļas FAS) ^h	
	Placebo	Dupilumabs 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumabs 300 mg Q2W	Placebo + ĀKS	Dupilumabs 300 mg Q2W + ĀKS	Placebo + ĀKS	Dupilumabs 300 mg Q2W + ĀKS
Randomizētie pacienti	224	224	236	233	315	106	264	89
0 vai 1 IGA skalā ^c , % ar atbildes reakciju ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % ar atbildes reakciju ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % ar atbildes reakciju ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % ar atbildes reakciju ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
Niezes NRS, MK vidējās % pārmaiņas no terapijas sākuma (+/- 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)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % ar atbildes reakciju ^{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 = mazākie kvadrāti; SK= standartkļūda.

^aVisi pacienti saņēma fona terapiju ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem, un pacienti drīkstēja lietot vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus.

^bVisa analīzes datne (*full analysis set; FAS*) ietver visus grupās randomizēti iedalītos pacientus.

^cPar pacientiem ar atbildes reakciju tika uzskatīti visi tie pacienti, kuriem IGA skalā bija vērtējums 0 vai 1 (“āda bez bojājumiem” vai “āda gandrīz bez bojājumiem”) un vērtējums IGA skalā (no 0 līdz 4) bija samazinājies par ≥ 2 punktiem.

^dTie pacienti, kas saņēma glābjošu terapiju vai par kuriem nebija pieejami dati, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^eDalītājs ir to pacientu skaits, kuriem pirms terapijas vērtējums niezes NRS skalā bija ≥ 4 .

^f2. nedēļā vērtējums niezes NRS skalā par ≥ 4 punktiem dupilumaba grupā bija uzlabojies nozīmīgi lielākam skaitam pacientu nekā placebo grupā ($p < 0,01$).

^g p vērtība $< 0,0001$, statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju.

^hVisā analīzes datnē (*full analysis set; FAS*) ir ietverti visi grupās randomizēti iedalītie pacienti. 52. nedēļas *FAS* ir ietverti visi pacienti, kas grupās randomizēti iedalīti vismaz vienu gadu pirms primārās analīzes datu apkopošanas termiņa.

ⁱNominālā p vērtība = 0,0005.

^jNominālā p vērtība = 0,0001.

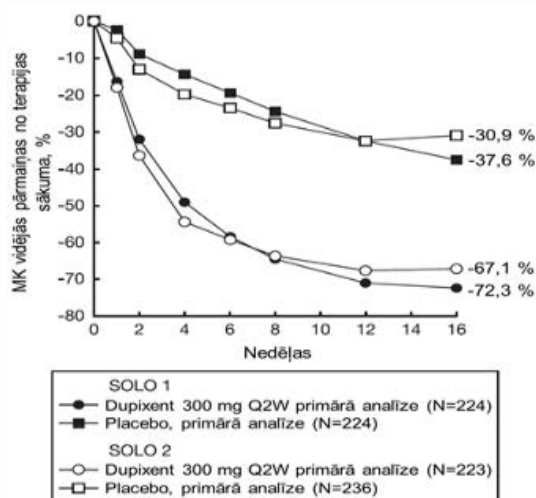
Pētījumos SOLO1, SOLO2 un CHRONOS pacientiem, kas lietoja dupilumabu 300 mg QW, tika novēroti līdzīgi rezultāti.

1.a attēlā un 1.b attēlā ir redzamas attiecīgi vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas EASI skalā un vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas NRS skalā no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai pētījumos SOLO1 un SOLO2.

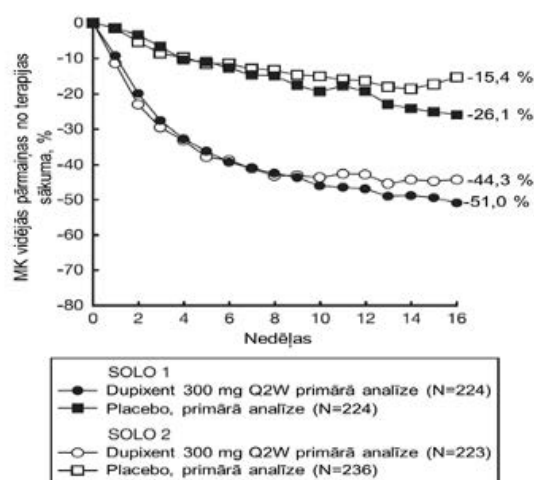
2.a attēlā un 2.b attēlā ir redzamas attiecīgi vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas EASI skalā un vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas NRS skalā no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai pētījumā CHRONOS.

1. attēls. Vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas EASI skalā (1.a attēls) un niezes NRS skalā (1.b attēls) no pētījuma sākuma pētījumos SOLO1^a un SOLO2^a (FAS)^b

1.a attēls. Vērtējums EASI skalā pētījumos SOLO 1 un SOLO 2



1.b attēls. Vērtējums niezes NRS skalā pētījumos SOLO 1 un SOLO 2



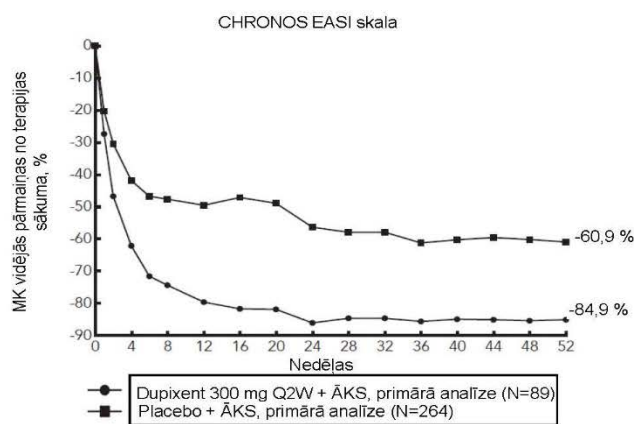
MK = mazākie kvadrāti.

^a Efektivitātes mērķa kritēriju primārajā analīzē tie pacienti, kas saņēma glābjošu terapiju vai par kuriem nebija pieejami dati, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

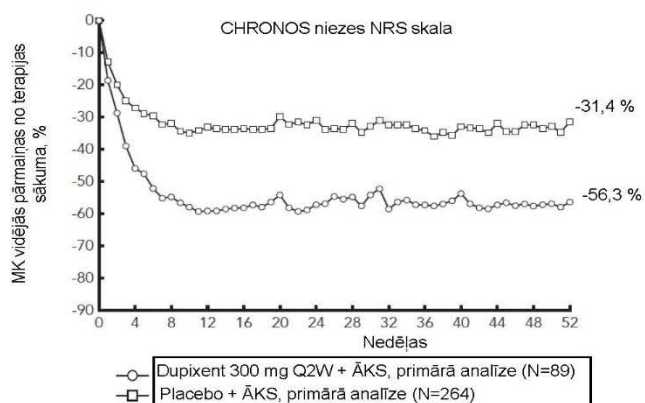
^b Visa analīzes datne (*full analysis set; FAS*) ietver visus grupās randomizēti iedalītos pacientus.

2. attēls. Vidējās procentuālās vērtējuma pārmaiņas EASI skalā un niezes NRS skalā no terapijas sākuma pētījumā CHRONOS^a (52. nedēļas FAS)^b

2.a attēls. Vērtējums EASI skalā CHRONOS pētījumā



2.b attēls. Vērtējums niezes NRS skalā CHRONOS pētījumā



MK = mazākie kvadrāti.

^a Efektivitātes mērķa kritēriju primārajā analīzē tie pacienti, kas saņēma glābjošu terapiju vai par kuriem nebija pieejami dati, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^b 52. nedēļas FAS ietver visus pacientus, kas grupās randomizēti bija iedalīti vismaz vienu gadu pirms primārās analīzes datu apkopošanas termiņa.

Pētījumos SOLO1, SOLO2 un CHRONOS terapijas ietekme apakšgrupās (pēc ķermeņa masas, vecuma, dzimuma, rases un fona terapijas, tai skaitā imūnsupresantu lietošanas) bija saskanīga ar rezultātiem visā attiecīgā pētījuma populācijā.

Klīniskā atbildes reakcija pacientiem, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar ciklosporīna terapiju, kuriem bija ciklosporīna nepanesamība vai kuriem terapija ar ciklosporīnu nebija ieteicama (pētījums CAFE)

Pētījumā CAFE tika vērtēta dupilumaba efektivitāte salīdzinājumā ar placebo 16 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā, lietojot vienlaicīgi ar ĀKS pieaugušiem pacientiem ar AD, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar perorālu ciklosporīna terapiju, kuriem bija perorāla ciklosporīna nepanesamība vai kuriem tāda terapija bija tobrīd kontrindicēta vai nebija ieteicama medicīnisku apsvērumu dēļ.

Kopumā tika iesaistīti 325 pacienti; 210 pacienti iepriekš bija lietojuši ciklosporīnu, bet 115 pacienti nekad iepriekš nebija saņēmuši ciklosporīna terapiju, jo viņiem ārstēšana ar ciklosporīnu medicīnisku apsvērumu dēļ nebija ieteicama. Vidējais vecums bija 38,4 gadi, 38,8 % bija sievietes, sākotnējā vidējā EASI indeksa vērtība bija 33,1, vidējais KVL bija 55,7, sākotnējā vidējā iknedēļas niezes NRS vērtība bija 6,4, un sākotnējā vidējā DLQI indeksa vērtība bija 13,8.

Pētījuma CAFE primārais mērķa kritērijs (to pacientu īpatsvars, kuriem iestājusies EASI-75 atbildes reakcija) un sekundārie mērķa kritēriji ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pētījumā CAFE

	Placebo + ĀKS	Dupilumabs 300 mg Q2W + ĀKS	Dupilumabs 300 mg QW + ĀKS
<i>Randomizēto pacientu skaits</i>	108	107	110
EASI-75, % ar atbildes reakciju	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS vidējās % izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (+/-SK)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Niezes NRS, LS vidējās % izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (+/-SK)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, LS vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (SK)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(Visas p vērtības < 0,0001, statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju)

52 nedēļas ilga pētījuma CHRONOS pacientu apakšgrupā, kas līdzinājās pētījuma CAFE populācijai, EASI-75 atbildes reakcija 16. nedēļā bija vērojama 69,6 % pacientu, kuri lietoja dupilumabu 300 mg Q2W, un 18,0 % placebo lietojošo pacientu, bet 52. nedēļā tā bija vērojama 52,4 % pacientu, kuri lietoja dupilumabu 300 mg Q2W, un 18,6 % placebo lietojošo pacientu. Šajā apakšgrupā niezes NRS rādītāja procentuālās izmaiņas dupilumaba 300 mg Q2W un placebo grupā salīdzinājumā ar sākumstāvokli 16. nedēļā bija attiecīgi -51,4 % un -30,2 %, bet 52. nedēļā attiecīgi -54,8 % un -30,9 %.

Atbildes reakcijas saglabāšanās un noturība (pētījums SOLO CONTINUE)

Lai vērtētu atbildes reakcijas saglabāšanos un noturību, pētāmās personas, kuras 16 nedēļu garumā bija lietojušas dupilumaba pētījumos SOLO 1 un SOLO 2 un kurām bija panākta IGA 0 vai 1 vai EASI-75 atbildes reakcija, tika atkārtoti randomizētas pētījumā SOLO CONTINUE, lai vēl 36 nedēļas saņemtu terapiju ar dupilumabu vai placebo, kopējam pētījumā saņemtās ārstēšanas ilgumam veidojot 52 nedēļas. Mērķa kritēriji tika vērtēti 51. vai 52. nedēļā.

Primārie mērķa kritēriji ar vienādu nozīmi bija atšķirība starp sākumstāvokli (0. nedēļa) un 36. nedēļu, vērtējot EASO rādītāja procentuālās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pētījumos SOLO 1 un SOLO 2 un tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem EASI-75 atbildes reakcija konstatēta pētījuma sākumā un 36. nedēļā.

Pacientiem, kuri turpināja izmantot tādu pašu dozēšanas shēmu kā pētījumos SOLO 1 un SOLO 2 (300 mg Q2W vai 300 mg QW), konstatēja optimālu efektu, saglabājot klīnisko atbildes reakciju, bet citu dozēšanas shēmu efektivitāte mazinājās no devas atkarīgā veidā.

52 nedēļu ilga SOLO CONTINUE pētījuma primārie un sekundārie mērķa kritēriji ir apkopoti 10. tabulā.

10. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pētījumā SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumabs 300 mg		
	N=83	Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Primārie mērķa kritēriji ar vienādu nozīmi				
LS vidējās izmaiņas (SK) no sākumstāvokļa līdz 36. nedēļai, vērtējot EASI vērtējuma procentuālās pārmaiņas salīdzinājumā ar pamatpētījuma sākumu	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Pacienti ar EASI-75 atbildes reakciju 36. nedēļā no tiem pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija EASI-75 atbildes reakcija, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji				
Pacienti, kuriem IGA atbildes reakcija 36. nedēļā saglabājās 1 punkta robežās, salīdzinot ar sākumstāvokli, tādu pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija IGA (0,1) vērtējums, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Pacienti ar IGA (0,1) 36. nedēļā tādu pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija IGA (0,1) vērtējums, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Pacienti, kuriem maksimālais niezes vērtējums no pētījuma sākuma līdz 35. nedēļai palielinājās par ≥ 3 punktiem tādu pacientu apakšgrupā, kuriem maksimālais niezes vērtējums pētījuma sākumā bija NRS ≤ 7 , n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p vērtība < 0,05, *p vērtība < 0,01, **p vērtība < 0,001, ***p vērtība $\leq 0,0001$ (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju).

Pētījumā SOLO CONTINUE novēroja noslieci uz ar terapiju saistītu AZA rašanās pieaugumu, palielinoties devas lietošanas starplaikiem. Ar terapiju saistītas AZA: QW: 1,2 %; Q2W: 4,3 %; Q4W: 6,0 %; Q8W: 11,7 %. Par 12 nedēļām ilgākas AZA atbildes reakcijas: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %; Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

Dzīves kvalitātes/ pacientu ziņotie rezultāti atopiskā dermatīta gadījumā

Abos monoterapijas pētījumos (SOLO 1 un SOLO 2) gan dupilumaba 300 mg Q2W, gan 300 mg QW grupās salīdzinājumā ar placebo 16. nedēļā bija būtiski samazinājušies pacientu ziņotie simptomi un AD ietekme uz miega, trauksmes un depresijas simptomiem atbilstoši vērtējumam HADS skalā un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot pēc POEM un DLQI kopējām skalām (skatīt 11. tabulu).

Arī pētījumā par vienlaicīgu ĀKS terapiju (CHRONOS) gan dupilumaba 300 mg Q2W + ĀKS, gan dupilumaba 300 mg QW + ĀKS grupās salīdzinājumā ar placebo + ĀKS grupu 52. nedēļā bija mazāki pacientu ziņotie simptomi un AD ietekme uz miegu un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot pēc POEM un DLQI kopējām skalām (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Papildu sekundāro mērķa kritēriju rezultāti dupilumaba monoterapijas grupā 16. nedēļā un ĀKS kombinētas terapijas grupā 16. nedēļā un 52. nedēļā

	SOLO 1 16. nedēļa (FAS)		SOLO 2 16. nedēļa (FAS)		CHRONOS 16. nedēļa (FAS)		CHRONOS 52. nedēļa (52. nedēļas FAS)	
	Placebo	Dupilumabs 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumabs 300 mg Q2W	Placebo +ĀKS	Dupilumabs 300 mg Q2W + ĀKS	Placebo +ĀKS	Dupilumabs 300 mg Q2W + ĀKS
Randomizētie pacienti	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, MK vidējās pārmaiņas no terapijas sākuma (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 vidējās pārmaiņas no terapijas sākuma (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 vidējās pārmaiņas no terapijas sākuma (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 ^e (0,71)
DLQI (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % ar atbildes reakciju ^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 (uzlabojums par ≥ 4 punktiem), % ar atbildes reakciju ^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)
Pacienti, kuriem HADS-trauksmes un HADS-depresijas skalā sasniegtais vērtējums bija < 8, % ^d	12,4 % (12/97)	41,0 % ^f (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % ^f (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % ^g (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % ^g (23/53)

MK = mazākie kvadrāti; SK= standartkļūda.

^ap vērtība < 0,0001, ^bp vērtība < 0,001, ^cp vērtība < 0,05 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju.)

^dDalītājs ir to pacientu skaits, kuriem pirms terapijas ir iegūts vērtējums niezes DLQI, POEM un HADS skalā.

^eNominālā p vērtība < 0,05, ^fNominālā p vērtība < 0,0001, ^gNominālā p vērtība < 0,001.

Pētījumos SOLO1, SOLO2 un CHRONOS pacientiem, kas lietoja dupilumabu 300 mg QW, tika novēroti līdzīgi rezultāti.

Pusaudži ar atopisko dermatītu (12 līdz 17 gadu vecumā)

Dupilumaba monoterapijas efektivitāte un drošums pusaudžiem tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (AD-1526), kurā piedalījās 251 pusaudzis 12 līdz 17 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu (AD), kas noteikts ar ≥ 3 punktiem AD bojājumu vispārējā novērtējumā ar Pētnieka vispārējā novērtējuma (*Investigator's Global Assessment – IGA*) skalu no 0 līdz 4, ar ≥ 16 punktiem Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*Eczema Area and Severity Index – EASI*) skalā no 0 līdz 72 un ar ≥ 10 % minimālo slimības skarto ķermeņa virsmas laukumu (KVL). Kritērijiem atbilstošajiem pacientiem, kuri tika iesaistīti šajā pētījumā, iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret vietēji lietotiem līdzekļiem.

Pacienti saņēma dupilumaba subkutānas (s.c.) injekcijas, kas tika ievadītas atbilstoši šādām shēmām 1) dupilumaba 400 mg sākumdeva (divas 200 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 200 mg katru otro nedēļu (Q2W), ja pētījuma sākumā ķermeņa masa bija < 60 kg, vai dupilumaba 600 mg sākumdeva (divas 300 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 300 mg Q2W, ja ķermeņa masa pētījuma sākumā bija ≥ 60 kg, vai 2) dupilumaba 600 mg sākumdeva (divas 300 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 300 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W) neatkarīgi no sākotnējās ķermeņa masas, vai 3) saskaņots placebo. Ja bija nepieciešama nepanesamu simptomu kontrole, pacienti varēja saņemt glābjošu terapiju pēc pētnieka ieskata. Pacienti, kuri saņēma glābjošu terapiju, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Šajā pētījumā vidējais vecums bija 14,5 gadi, ķermeņa masas mediāna bija 59,4 kg, 41,0 % pacientu bija sievietes, 62,5 % bija baltādaini, 15,1 % bija aziāti, bet 12,0 % – melnādaini. Pētījuma sākumā 46,2 % pacientu IGA skalā bija 3 punkti (vidēji smags AD), bet 53,8 % pacientu IGA skalā bija 4 punkti (smags AD); vidējais slimības skartais KVL bija 56,5 %, un 42,4 % pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar vispārējās darbības imūnsupresīviem līdzekļiem. Pētījuma sākumā vidējais vērtējums EASI skalā bija 35,5 punkti, sākotnējais iknedēļas vidēji svērtais niezes vērtējums Skaitliskā novērtējuma skalā (*Numerical Rating Scale – NRS*) bija 7,6 punkti, sākotnējais vidējais vērtējums Uz pacientu orientētās ekzēmas novērtēšanas (*Patient Oriented Eczema Measure – POEM*) skalā bija 21,0 punkti, un sākotnējais vidējais vērtējums Bērnu dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksā (*Children Dermatology Life Quality Index – CDLQI*) bija 13,6 punkti. Vismaz viena alerģiska blakusslimība bija pavisam 92,0 % pacientu; 65,6 % dalībnieku bija alerģisks rinīts, 53,6 % dalībnieku – astma, bet 60,8 % dalībnieku – alerģija pret pārtiku.

Vienlaicīgie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu proporcionālais skaits, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda) ar uzlabojumu par vismaz 2 punktiem, un to pacientu proporcionālais skaits, kuriem laikā no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija EASI-75 (vērtējuma samazināšanās EASI skalā par vismaz 75 %).

Klīniskā atbildes reakcija

Efektivitātes rezultāti pēc 16 nedēļām pētījumā par pusaudžiem ar atopisko dermatītu ir apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Dupilumaba efektivitātes rezultāti pēc 16 nedēļām pētījumā par pusaudžiem ar atopisko dermatītu (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumabs pa 200 mg (< 60 kg) un pa 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
Randomizēti pacienti	85^a	82^a
IGA 0 vai 1 ^b , % pacientu ar atbildes reakciju ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	2,4 %	23,2 % ^d

	AD-1526 (FAS)^a	
	Placebo	Dupilumabs pa 200 mg (< 60 kg) un pa 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
<i>EASI</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Niezes <i>NRS</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Niezes <i>NRS</i> (samazinājums par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^c	4,8 %	36,6 % ^d
<i>CDLQI</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
<i>CDLQI</i> , (uzlabojums par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	19,7 %	60,6 % ^e
<i>POEM</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
<i>POEM</i> , (uzlabojums par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	9,5 %	63,4 % ^e

^aPilna analīzes kopa (FAS) ietver visus randomizētos pacientus.

^bPacientus ar atbildes reakciju definēja kā tos pacientus, kuriem vērtējums *IGA* skalā bija 0 vai 1 ("tīra" āda vai "gandrīz tīra" āda), turklāt vērtējums *IGA* skalā no 0 līdz 4 bija samazinājies par ≥ 2 punktiem.

^cPacientus, kuri saņēma glābjošu terapiju, un pacientus, par kuriem trūka datu, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas (placebo un dupilumaba grupā attiecīgi 58,8 % un 20,7 % pacientu).

^dp vērtība <0,0001 (statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju).

^enominālā p vērtība < 0,0001.

Glābjoša terapija (vietējas darbības kortikosteroīdi, vispārējas darbības kortikosteroīdi vai vispārējas darbības nesteroīdie imūnsupresīvie līdzekļi) placebo grupā bija nepieciešama lielākam procentuālajam skaitam pacientu nekā dupilumaba grupā (attiecīgi 58,8 % un 20,7 %).

Vērtējums niezes *NRS* skalā dupilumaba grupā strauji samazinājās nozīmīgi lielākam pacientu proporcionālam skaitam nekā placebo grupā (definēts kā samazinājums par ≥ 4 punktiem jau no 4. nedēļas; nominālais p<0,001), un terapijas laikā turpinājās palielināties to pacientu proporcionālais skaits, kuriem radās atbildes reakcija, vērtējot pēc niezes *NRS* skalas.

Pacienta ziņotie simptomi, AD ietekme uz miegu un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot ar *POEM* un *CDLQI* skalām, pēc 16 nedēļām dupilumaba grupā bija nozīmīgi samazinājusies salīdzinājumā ar placebo.

Dupilumaba ilgtermiņa efektivitāte pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu AD, kuri bija piedalījušies iepriekšējos dupilumaba klīniskajos pētījumos, tika vērtēta nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šī pētījuma efektivitātes dati liecina, ka pēc 16 nedēļām pacientam panāktais ieguvums saglabājās arī līdz 52. nedēļai.

Pediatrikie pacienti (vecumā no 6 līdz 11 gadiem)

Dupilumaba efektivitāte un drošums pediatrikajiem pacientiem, lietojot to kopā ar ĀKS, tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (AD-1652), kurā piedalījās 367 pētījuma dalībnieki vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu AD, ko noteica, ja *IGA* indekss bija 4 (skala no 0 līdz 4), *EASI* indekss bija ≥ 21 (skala no 0 līdz 72) un slimība skāra ≥ 15 % KVL. Šajā klīniskajā pētījumā iesaistītiem, kritērijiem atbilstošiem pacientiem iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ārīgi lietotām zālēm. Iesaistīšana pētījumā tika stratificēta pēc ķermeņa masas pētījuma sākumā (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienti dupilumaba Q2W + ĀKS grupā ar sākotnējo ķermeņa masu < 30 kg pētījuma 1. dienā saņēma 200 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 2. līdz 14 nedēļai – 100 mg devu Q2W, savukārt pacienti, kuriem sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, pētījuma 1. dienā saņēma 400 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 2. līdz 14. nedēļai – 200 mg devu Q2W. Pacienti dupilumaba Q4W + ĀKS grupā neatkarīgi no ķermeņa masas pētījuma 1. dienā saņēma 600 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 4. līdz 12. nedēļai – 300 mg devu Q4W.

Šajā pētījumā dalībnieku vidējais vecums bija 8,5 gadi, ķermeņa masas mediāna bija 29,8 kg, 50,1 % pacientu bija meitenes, 69,2 % dalībnieku bija baltādaini, 16,9 % – melnādaini un 7,6 % – aziāti. Pētījuma sākumā vidējais slimības skartais KVL bija 57,6 %, un 16,9 % pacientu iepriekš bija saņēmuši vispārējas darbības nesteroīdos imūnsupresantus. Pētījuma sākumā vidējais vērtējums *EASI* skalā bija 37,9 punkti, nedēļas vidējais vērtējums ikdienas stiprākās niezes skalā bija 7,8 punkti (skala no 0 līdz 10), sākotnējais vidējais vērtējums *SCORAD* skalā bija 73,6 punkti, sākotnējais vērtējums *POEM* skalā bija 20,9 punkti, bet sākotnējais vidējais *CDLQI* bija 15,1. Vismaz viena alergiska blakusslimība bija pavisam 91,7 % pētījuma dalībnieku; 64,4 % bija alergija pret kādu pārtikas produktu, 62,7 % bija cita veida alergija, 60,2 % bija alergisks rinīts un 46,7 % bija astma.

Primārie mērķa kritēriji ar vienādu nozīmi bija to pacientu procentuālais skaits, kuriem pētījuma 16. nedēļā vērtējums IGA skalā bija 0 (“tīra” āda) vai 1 (“gandrīz tīra” āda), ar uzlabojumu par vismaz 2 punktiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un pacientu ar *EASI*-75 atbildes reakciju (*EASI* indeksa samazinājums par vismaz 75 %) procentuālais skaits.

Klīniskā atbildes reakcija

Rezultāti reģistrēto dozēšanas shēmu grupās atkarībā no sākotnējās ķermeņa masas norādīti 13. tabulā.

13. tabula. Dupilumaba un vienlaikus lietotā ĀKS efektivitātes rezultāti pētījuma AD-1652 16. nedēļā (FAS)^a

	Dupilumabs 300 mg Q4W ^d + ĀKS	Placebo + ĀKS	Dupilumabs 200 mg Q2W ^e + ĀKS	Placebo + ĀKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 vai 1 ^b , % pacientu ar atbildes reakciju ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
<i>EASI</i> -50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
<i>EASI</i> -75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
<i>EASI</i> -90, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
<i>EASI</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Niezes <i>NRS</i> , LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Niezes <i>NRS</i> (samazināšanās par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
<i>CDLQI</i> , LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
<i>CDLQI</i> , (samazināšanās par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
<i>POEM</i> , LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
<i>POEM</i> , (samazināšanās par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^aPilna analīzes kopa (FAS) ietvēra visus randomizētos pacientus.

^bPacienti ar atbildes reakciju tika definēti kā tie pacienti, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda).

^cTie pacienti, kuri bija saņēmuši glābjošu terapiju vai par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^dPētījuma 1. dienā pacienti saņēma 600 mg dupilumaba (skatīt 5.2. apakšpunktu).

^ePētījuma 1. dienā pacienti saņēma 400 mg (sākotnējā ķermeņa masa ≥ 30 kg) dupilumaba.

^fp vērtība $\leq 0,0001$ (statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju).

^gnominālā p vērtība $\leq 0,0001$.

^hnominālā p vērtība = 0,0002.

Dupilumaba + ĀKS grupā maksimālās niezes NRS samazinājās lielākam procentuālam skaitam pacientu nekā placebo + ĀKS grupā (atbildes reakcija definēta kā samazinājums par ≥ 4 punktiem pētījuma 4. nedēļā).

Balstoties uz vērtējumu POEM un CDLQI skalās, pētījuma 16. nedēļā dupilumaba grupās salīdzinājumā ar placebo grupām bija nozīmīgi samazinājušies pacientu ziņotie simptomi, AD ietekme uz miegu un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Dupilumaba + ĀKS ilgtermiņa efektivitāte un drošums pediatriskajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuri iepriekš bija piedalījušies dupilumaba + ĀKS klīniskajos pētījumos, tika vērtēts nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šajā pētījumā iegūtie efektivitātes dati liecina, ka 16. nedēļā panāktais klīniskais ieguvums saglabājās arī laikā līdz 52. nedēļai. Dažiem pacientiem, kuri saņēma 300 mg dupilumaba Q4W + ĀKS, novēroja papildus klīnisko ieguvumu, kad dupilumaba deva tika palielināta līdz 200 mg Q2W + ĀKS. Dupilumaba drošuma profils pacientiem, kuri tika novēroti līdz 52. nedēļai, bija līdzīgs tā drošuma profilam, kāds pētījumos AD-1526 un AD-1652 tika novērots 16. nedēļā.

Pediatriskie pacienti (vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem)

Dupilumaba + ĀKS efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem tika novērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā AD-1539, kurā piedalījās 162 pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vidēji smagu vai smagu AD (ITT populācija), ko noteica, ja IGA indekss bija ≥ 3 (skala no 0 līdz 4), EASI indekss bija ≥ 16 (skala no 0 līdz 72) un slimība skāra minimāli ≥ 10 % ĶVL. No šiem 162 pacientiem 125 pacientiem bija smags AD, kas noteikts, ja IGA indekss bija 4. Šajā pētījumā iekļautiem piemērotiem pacientiem iepriekš nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz lokāli lietojamām zālēm. Iekļaušana tika stratificēta pēc sākotnējās ķermeņa masas (≥ 5 līdz < 15 kg un ≥ 15 līdz < 30 kg).

Dupilumaba Q4W + ĀKS grupas pacienti, kuru sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 5 līdz < 15 kg, 1. dienā saņēma 200 mg sākumdevu, un pēc tam 4.–12. nedēļā saņēma 200 mg Q4W, un pacienti, kuru sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 15 līdz < 30 kg, 1. dienā saņēma 300 mg sākumdevu, un pēc tam 4.–12. nedēļā saņēma 300 mg Q4W. Pacientiem bija atļauts pēc pētnieka ieskatiem saņemt glābjošu terapiju. Glābjošu terapiju saņēmušie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Pētījumā AD-1539 pacientu vidējais vecums bija 3,8 gadi, viņu ķermeņa masas mediāna bija 16,5 kg, 38,9 % pacientu bija meitenes, 68,5 % pacientu bija baltādainie, 18,5 % pacientu bija melnādainie, un 6,2 % pacientu bija aziāti. Pētījuma sākumā vidējais slimības skartais ĶVL bija 58,4 %, un 15,5 % iepriekš bija saņēmuši sistēmiskos nesteroīdos imūnsupresantus, turklāt pētījuma sākumā vidējais punktu skaits pēc EASI skalas bija 34,1, un nedēļas vidējais visstiprākās niezes rādītājs bija 7,6 punkti 1–10 punktu skalā. Kopumā 81,4 % pacientu bija vēl vismaz viena alerģiska blakusslimība. 68,3 % pacientu bija pārtikas alerģija, 52,8 % pacientu bija citas alerģijas, 44,1 % pacientu bija alerģisks rinīts, un 25,5 % pacientu bija astma.

Pacientu populācijās, kuriem bija vidēji smags līdz smags un smags AD, šīs slimības sākotnējais raksturojums bija līdzīgs.

Vienlaicīgie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kuriem no pētījuma sākuma līdz tā 16. nedēļai IGA skalā bija 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda, un stāvoklis bija uzlabojies par vismaz

2 punktiem) un to pacientu daļa, kuriem bija EASI-75 (stāvoklis, vērtējot pēc EASI skalas, bija uzlabojies par vismaz 75 %). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem 16. nedēļā IGA skalā bija 0 (tīra āda) vai 1 (gandrīz tīra āda).

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījuma AD-1539 16. nedēļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 14. tabulā.

14. tabula. Pētījuma AD-1539 16. nedēļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti pēc vienlaicīgas dupilumaba un ĀKS lietošanas^a

	Dupilumabs 200 mg (5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (15 līdz < 30 kg) Q4W^d+ ĀKS ITT populācija, n = 83	Placebo + ĀKS (ITT populācija) (n = 79)	Dupilumabs 200 mg (5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (15 līdz < 30 kg) Q4W^d+ ĀKS (populācija ar smagu AD) (n = 63)	Placebo + ĀKS (populācija ar smagu AD) (n = 62)
IGA 0 vai 1 ^{b, c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Visstiprākā kasīšanās/nieze pēc NRS, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Visstiprākā kasīšanās/nieze pēc NRS, (mazināšanās par ≥ 4 punktiem) ^{c, *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Pacientu miega kvalitāte pēc NRS, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Pacientu ādas sāpes pēc NRS, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a Pilna analizējamā kopa (*Full Analysis Set*, FAS) ietvēra visus randomizētos pacientus.

^b Pacienti ar atbildes reakciju tika definēti kā tie pacienti, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda).

^c Glābjošu terapiju saņēmušie pacienti (62 % un 19 % attiecīgi placebo un dupilumaba grupā) vai pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d 1. dienā pacienti saņēma 200 mg (ja ķermeņa masa bija 5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (ja ķermeņa masa bija 15 līdz < 30 kg) dupilumaba.

^e p vērtības < 0,0001, ^f nomināla p vērtība < 0,05, ^g nomināla p vērtība < 0,0001, ^h nomināla p vērtība < 0,005, ⁱ nomināla p vērtība < 0,001

* No aprūpētājiem saņemtā informācija par rezultātiem

Salīdzinājumā ar placebo + ĀKS grupu to pacientu daļa, kuri bija randomizēti dupilumaba + ĀKS lietošanai, bija sasnieguši strauju pēc NRS noteiktās visstiprākās kasīšanās/niezes mazināšanos (definēta kā stāvokļa uzlabošanās par ≥ 4 punktiem jau 3. nedēļā, nominālā p vērtība < 0,005), un ārstēšanas periodā turpināja palielināties to pacientu daļa, kuriem mazinājās pēc NRS noteiktā visstiprākā kasīšanās/nieze.

Šī pētījuma laikā dupilumabs, vērtējot pēc CDLQI, 85 pacientiem vecumā no 4 līdz 5 gadiem, un, vērtējot pēc IDQOL, 77 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem, būtiski uzlaboja ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti. ITT populācijā lielākas LS vidējās izmaiņas CDLQI un IDQOL punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 16. nedēļai tika novērotas dupilumaba + ĀKS grupā (-10,0 un -10,9) salīdzinājumā ar placebo + ĀKS grupu (-2,5 un -2,0) ($p < 0,0001$). Līdzīga CDLQI un IDQOL uzlabošanās tika novērota arī to pacientu populācijā, kuriem bija smags AD.

Dupilumaba + ĀKS ilgtermiņa drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, kuri bija piedalījušies iepriekš notikušajos klīniskajos pētījumos par dupilumaba + ĀKS lietošanu, tika vērtēts nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šajā pētījumā iegūtie efektivitāti raksturojošie dati liecina, ka līdz 16. nedēļai radītais klīniskais ieguvums bija saglabājies līdz 52. nedēļai. Līdz 52. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas tika novērots līdz pētījuma AD1539 16. nedēļai.

Atopisks plaukstu un pēdu dermatīts (pieaugušajiem un pusaudžiem)

Dupilumaba efektivitāte un drošums tika vērtēts 16 nedēļas ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu, placebo kontrolētā pētījumā (AD-1924) 133 pieaugušiem un pediatriem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisku plaukstu un pēdu dermatītu, kas definēts kā IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība ≥ 3 (skalā no 0 līdz 4) un plaukstu un pēdu maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skalas (*numeric rating scale*, NRS) indeksa vērtība maksimālajai niezes intensitātei ≥ 4 (skalā no 0 līdz 10). Piemērotiem pacientiem iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz plaukstu un pēdu dermatīta ārstēšanu ar AD terapijas līdzekļiem vai to nepanesamība.

Pētījumā AD-1924 38 % pacientu bija vīrieši, 80 % bija baltās rases pārstāvji, 72 % pētāmo personu IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 3 (vidēji smags atopisks plaukstu un pēdu dermatīts), un 28 % pacientu IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 4 (smags atopisks plaukstu un pēdu dermatīts). Nedēļas vidējā plaukstu un pēdu maksimālās niezes NRS indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 7,1.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kam IGA plaukstu un pēdu indeksa vērtība 16. nedēļā bija 0 (bojājumu nav) vai 1 (bojājumu gandrīz nav). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija niezes samazināšanās, vērtējot pēc plaukstu un pēdu niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem). Citi pacientu ziņotie iznākumi bija šādu rādītāju vērtējums: plaukstu un pēdu ādas sāpju NRS (0-10), miega kvalitātes NRS (0-10), dzīves kvalitāte saskaņā ar Plaukstu ekzēmas aptaujas anketas datiem (0-117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ), kā arī darba produktivitāte un traucējumi (*work productivity and impairment*, WPAI) (0-100 %).

Tādu pacientu īpatsvars, kam IGA (plaukstām un pēdām) 16. nedēļā bija no 0 līdz 1, bija 40,3 % dupilumaba lietošanas gadījumā un 16,7 % placebo lietošanas gadījumā (terapijas atšķirība 23,6, 95 % TI: 8,84, 38,42). Tādu pacientu īpatsvars, kuriem 16. nedēļā nedēļas vidējā plaukstu un pēdu maksimālās niezes NRS vērtējuma uzlabojums (samazinājums) ir ≥ 4 , bija 52,2 % dupilumaba lietošanas gadījumā un 13,6 % placebo lietošanas gadījumā (terapijas atšķirība 38,6, 95 % TI: 24,06, 53,15).

Lielāku plaukstu un pēdu ādas sāpju NRS, miega kvalitātes NRS, QoLHEQ indeksa vērtības un WPAI vispārējo darba traucējumu un ikdienas aktivitāšu traucējumu uzlabošanos no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai konstatēja dupilumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (LS vidējās izmaiņas dupilumabam salīdzinājumā ar placebo: attiecīgi -4,66 salīdzinājumā ar -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 salīdzinājumā ar -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 salīdzinājumā ar -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % salīdzinājumā ar -22,83 % [nominālā p vērtība $< 0,001$] un -36,39 % salīdzinājumā ar -21,26 % [nominālā p vērtība $< 0,001$]).

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar astmu

Astmas izstrādes programmu veidoja trīs nejaušināti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti, paralēlu grupu, daudzcentru pētījumi (DRI12544, QUEST un VENTURE), kuros terapijas ilgums bija no

24 līdz 52 nedēļām un tika iesaistīti pavisam 2888 pacienti (vecumā no 12 gadiem). Pacienti tika iesaistīti, nenosakot noteiktus kritērijus attiecībā uz sākotnējo eozinofilo leukocītu minimālo līmeni asinīs vai citu 2. tipa iekaisuma biomarkieru (piemēram, FeNO vai IgE) minimālo līmeni. Astmas terapijas vadlīnijas definē 2. tipa iekaisumu kā eozinofiliju ≥ 150 šūnas/ μ l un/vai FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544 un QUEST iepriekš definētās apakšgrupu analīzes tika veiktas par eozinofilo leukocītu skaitu asinīs ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/ μ l, FeNO ≥ 25 un ≥ 50 ppb.

DRI12544 bija 24 nedēļas ilgs, devu intervāla noteikšanas pētījums, kurā piedalījās 776 pacienti (vecumā no 18 gadiem). Dupilumabs tika salīdzināts ar placebo pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, kuri lietoja inhalējamo kortikosteroīdu vidēji lielā vai lielā devā kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta agonistu. Primārais mērķa kritērijs bija FEV₁ (l) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai. Tika noteikts arī uz gadu izteikts smagu astmas paasinājumu biežums 24 nedēļu ar placebo kontrolētā ārstēšanas periodā. Rezultāti tika vērtēti visā pētījuma populācijā (bez ierobežojumiem attiecībā uz minimālo sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu vai citiem 2. tipa iekaisuma biomarkieriem) un apakšgrupās atkarībā no eozinofilo leukocītu skaita asinīs pētījuma sākumā.

QUEST bija 52 nedēļas ilgs pierādošs pētījums, kurā piedalījās 1902 pacienti (vecumā no 12 gadiem). Dupilumabs salīdzinājumā ar placebo tika vērtēts 107 pusaudžiem un 1795 pieaugušajiem ar persistējošu astmu, kuri lietoja inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) vidējā un lielā devā un vēl vienas astmu kontrolējošas zāles. Šajā klīniskajā pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuriem bija nepieciešams trešais astmu kontrolējošais līdzeklis. Primārie mērķa kritēriji bija uz gadu izteikts smagu paasinājumu biežums 52 nedēļas ilga ar placebo kontrolētā pētījuma periodā, kā arī pirms bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai visā pētījuma populācijā (neatkarīgi no minimālā eozinofilo leukocītu skaita vai citu 2. tipa iekaisuma biomarkieru minimālā līmeņa pētījuma sākumā) un apakšgrupās, balstoties uz sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu un FeNO līmeni asinīs.

VENTURE bija 24 nedēļas ilgs perorālo glikokortikosteroīdu devas mazināšanas pētījums par 210 pacientiem ar astmu bez ierobežojumiem attiecībā uz 2. tipa biomarkieru sākotnējo līmeni, kuriem papildus regulārai inhalējamā kortikosteroīda lietošanai kombinācijā ar vēl kādu astmu kontrolējošu līdzekli bija nepieciešama arī perorālu kortikosteroīdu (PKS) lietošana katru dienu. Pētījuma atlases posmā tika optimizēta PKS deva. Pētījuma laikā pacienti turpināja saņemt jau līdz šim lietotos pretastmas līdzekļus, taču pētījuma PKS devas mazināšanas posmā (4.-20. nedēļa) ik pēc 4 nedēļām tika samazināta PKS deva, kamēr vien saglabājās astmas kontrole. Primārais mērķa kritērijs bija perorālo kortikosteroīdu devas samazinājums visā pētījuma populācijā, pamatojoties uz 20.-24. nedēļā astmas kontroli nodrošinošās perorālo kortikosteroīdu devas salīdzinājumu ar iepriekš (pētījuma sākumā) optimizēto perorālo kortikosteroīdu devu.

Šajos trīs pētījumos iesaistīto pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā norādīts 15. tabulā.

15. tabula. Astmas klīnisko pētījumu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā

Raksturlielums	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vidējais vecums (gadi) (SN)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Sievietes, %	63,1	62,9	60,5
Eiropēdi, %	78,2	82,9	93,8
Astmas ilgums (gadi), vidējā vērtība (SN)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Iepriekš nesmēķējuši pacienti, %	77,4	80,7	80,5
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā (SN)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
IKS lietošana lielā devā, % ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) pirms devas lietošanas pētījuma sākumā (SN)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Vidējais procentuālais paredzētais FEV ₁ pētījuma sākumā, % (SN)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% atgriezeniskums (SN)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Vidējais ACQ-5 indekss (SN)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Vidējais AQLQ indekss (SN)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopija medicīniskā anamnēzē, % visu pacientu (AD %, DP %, 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)
Vidējā FeNO, ppb (SN)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Pacienti ar FeNO ppb, %			
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Vidējais kopējais IgE, SV/ml (SN)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits pētījuma sākumā, šūnas/μl (SN)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Pacienti ar EOS			
≥ 150 šūnas/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 šūnas/μl	41,9	43,7	42,4

IKS – inhalējams kortikosteroīds; FEV₁ – forsētais izelpas tilpums 1 sekundē; ACQ-5 – Astmas kontroles aptauja-5; AQLQ – Astmas dzīves kvalitātes aptauja; AD – atopiskais dermatīts; DP – deguna polipoze; AR – alerģisks rinīts; FeNO – izelpotā slāpekļa oksīda frakcija; EOS – eozinofilo leukocītu skaits asinīs.

^aDupilumaba astmas klīnisko pētījumu populāciju veidoja pacienti, kuri IKS lietoja vidējā vai lielā devā. Vidēja IKS deva tika definēta kā daudzums, kas vienāds ar 500 μg flutikazona vai tā ekvivalenta dienā.

Paasinājumi

Visā pētījumu DRI12544 un QUEST populācijā pacientiem, kuri saņēma dupilumabu pa 200 mg vai 300 mg ik pēc divām nedēļām, nozīmīgi samazinājās smagu astmas paasinājumu biežums salīdzinājumā ar placebo. Pētījuma dalībniekiem ar augstāku 2. tipa iekaisuma biomarkieru, piemēram, eozinofilo leukocītu vai FeNO, līmeni asinīs pētījuma sākumā tika panākts lielāks paasinājumu biežuma samazinājums (16. un 17. tabula).

16. tabula. Smagu paasinājumu biežums DRI12544 un QUEST (sākotnējais eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/ μ l)

Terapija		EOS asinīs pētījuma sākumā							
		≥150 šūnas/μl			Sama -zinā- jums, %	≥300 šūnas/μl			Sama -zinā- jums, %
		Paasinājumi gadā		N		Paasinājumi gadā			
		N	Biežums (95 % TI)			Biežumu attiecība (95%TI)	N	Biežums (95 % TI)	
Visi smagie paasinājumi									
Pētījums DRI12544									
Dupilumabs pa 200 mg ik pēc 2 nedēļām	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 %	
Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %	
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)			
Pētījums QUEST									
Dupilumabs pa 200 mg ik pēc 2 nedēļām	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24; 0,48)	66 %	
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)			
Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %	
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)			

^ap vērtība = 0,0003, ^bp vērtība = 0,0001, ^cp vērtība = 0,0116, ^dp vērtība = 0,0024, ^ep vērtība < 0,0001 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju); ^fNominālā p vērtība < 0,0001.

17 tabula. Smagu paasinājumu biežums QUEST pētījuma sākuma FeNO apakšgrupās

Terapija	Paasinājumi gadā			Samazinājums, %
	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^aNominālā p vērtība < 0,0001

DRI12544 un QUEST apvienotā analizē tādu smagu paasinājumu rašanās biežums, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekama medicīniska palīdzība, katru otro nedēļu lietota dupilumaba 200 mg un 300 mg grupās samazinājās par attiecīgi 25,5 % un 46,9 %.

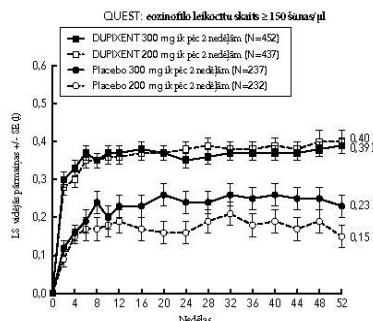
Plaušu funkcijas

DRI12544 un QUEST 12. nedēļā tika novērots klīniski nozīmīgs FEV₁ palielinājums pirms bronhodilatatora lietošanas. Pacientiem ar augstāku 2. tipa iekaisuma biomarkieru (piemēram, asins eozinofilo leukocītu vai FeNO) sākotnējo līmeni bija lielāks FEV₁ uzlabojums (18. un 19. tabula).

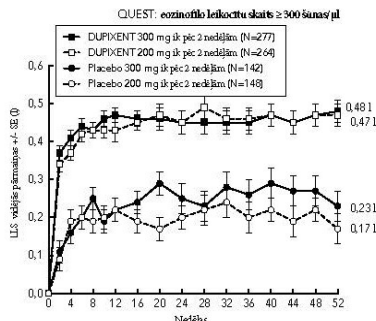
Nozīmīgs FEV₁ uzlabojums tika novērots jau 2. nedēļā pēc pirmās dupilumaba devas gan 200 mg, gan 300 mg devas grupā, un šī ietekme DRI12544 un VENTURE saglabājās līdz 24. nedēļai, bet QUEST – līdz 52. nedēļai (3. attēls).

3. attēls. Pirms bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ (l) vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma pētījuma QUEST gaitā (pacienti ar sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/μl un FeNO ≥ 25 ppb)

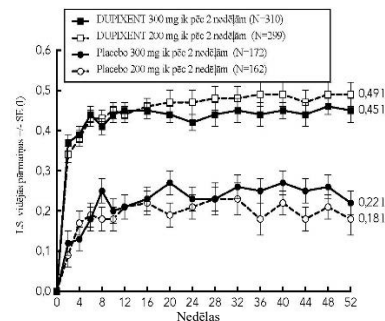
**QUEST: eozinofilo leukocītu skaits
≥ 150 šūnas/μl**



QUEST: eozinofilo leukocītu skaits ≥ 300 šūnas/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



18. tabula. Vidējās pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai DRI12544 un QUEST (sākotnējais eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/μl)

Terapija	EOS asinīs pētījuma sākumā					
	≥ 150 šūnas/μl			≥ 300 šūnas/μl		
	N	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, sal. ar placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, sal. ar placebo (95 % TI)
DRI12544 pētījums						
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST pētījums						
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap vērtība < 0,0001, ^bp vērtība = 0,0004, ^cp vērtība = 0,0008, ^dp vērtība = 0,0063, ^ep vērtība < 0,0001 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju); ^fnominālā p vērtība < 0,0001.

19. tabula. Vidējās pirms bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz QUEST 12. un 52. nedēļai pētījuma sākuma FeNO apakšgrupās

Terapija		12. nedēļā		52. nedēļā	
	N	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95 % TI)	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95 % TI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^anominālā p vērtība < 0,0001

Dzīves kvalitāte / pacientu ziņotie iznākumi astmas gadījumā

Pēc 24 nedēļām (DRI12544 un VENTURE) un pēc 52 nedēļām (QUEST, 20. tabula) tika analizēti arī jau pirms pētījuma norādītie sekundārie mērķa kritēriji – ACQ-5 un AQLQ(S) pret terapiju reaģējušo pacientu īpatsvars. Reaģējušie pacienti tika definēti kā indeksa samazināšanās par 0,5 vai vairāk punktiem (indeksa diapazons 0 – 6 ACQ-5 gadījumā un 1-7 AQLQ(S) gadījumā). ACQ-5 un AQLQ(S) samazināšanās tika novērota jau no 2. nedēļas, un šī ietekme saglabājās 24 nedēļas pētījumā DRI12544 un 52 nedēļas pētījumā QUEST. Līdzīgi rezultāti tika novēroti VENTURE.

20. tabula. ACQ-5 un AQLQ(S) reaģējušo pacientu īpatsvars 52. nedēļā pētījumā QUEST

PRO	Terapija	EOS ≥150 šūnas/μl		EOS ≥300 šūnas/μl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Reaģējušo pacientu īpatsvars %	N	Reaģējušo pacientu īpatsvars (%)	N	Reaģējušo pacientu īpatsvars (%)
ACQ-5	Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Perorālo kortikosteroīdu devas mazināšanas pētījums (VENTURE)

VENTURE tika vērtēta dupilumaba ietekme uz balstterapijā lietoto perorālo kortikosteroīdu patēriņa mazināšanos. Sākotnējie raksturlielumi norādīti 15. tabulā. Visi pacienti lietoja perorālos kortikosteroīdus vismaz 6 mēnešus pirms pētījuma sākšanas. Perorālo kortikosteroīdu vidējais patēriņš pētījuma sākumā bija 11,75 mg placebo grupā un 10,75 mg dupilumaba grupā.

Šajā 24 nedēļas ilgajā pētījumā astmas paasinājumi (kas definēti kā īslaicīga perorālo kortikosteroīdu devas palielināšana vismaz 3 dienas) pacientiem dupilumaba grupā radās par 59 % retāk nekā placebo grupā (rašanās biežums dupilumaba un placebo grupā attiecīgi 0,65 un 1,60 notikumi gadā; biežumu attiecība 0,41 [95 % TI: 0,26; 0,63]), un FEV₁ pieaugums pirms bronhodilatatora lietošanas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai dupilumaba grupā arī bija lielāks nekā placebo grupā (vidējā LS atšķirība dupilumaba grupā, salīdzinot ar placebo, bija 0,22 l [95 % TI: no 0,09 līdz 0,34 l]). Ietekme uz plaušu funkcijām, perorālo steroīdu lietošanu un paasinājumu biežuma samazināšanos bija līdzīga neatkarīgi no sākotnējā 2. tipa iekaisuma biomarkieru (piemēram, eozinofilo leukocītu skaita asinīs, FeNO) līmeņa. Pētījumā VENTURE tika vērtēts arī ACQ-5 un AQLQ(S), un to uzlabojums bija līdzīgs pētījumā QUEST novērotajam.

Pētījuma VENTURE rezultāti attiecībā uz sākotnējo biomarkieru līmeni ir norādīti 21. tabulā.

21. tabula. Dupilumaba ietekme uz PKS devas mazināšanu, VENTURE (eozinofilo leukocītu sākotnējais skaits asinīs ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/ μ l un FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS asinīs pētījuma sākumā ≥ 150 šūnas/ μ l		EOS asinīs pētījuma sākumā ≥ 300 šūnas/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=81	Placebo N=69	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=48	Placebo N=41	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=57	Placebo N=57
Primārais mērķa kritērijs (24. nedēļā)						
PKS patēriņa procentuālais samazinājums no pētījuma sākuma						
Vidējais kopējais procentuālais samazinājums no pētījuma sākuma (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Atšķirība (%) ([95 % TI]) (Dupilumabs, salīdzinot ar placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
PKS dienas devas samazinājuma mediāna no pētījuma sākuma, %	100	50	100	50	100	50
Patēriņa samazinājums no pētījuma sākuma						
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
PKS deva nesamazinājās vai palielinājās, vai pacients izstājās no pētījuma	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundārais mērķa kritērijs (24. nedēļā)^a						
To pacientu īpatsvars, kuriem PKS deva samazinājās līdz < 5 mg/dienā	77	44	84	40	79	34
Izredžu attiecība (95 % TI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Modeļa aprēķini ar loģistisko regresiju.

^b Nominālā p vērtība $< 0,0001$.

^c Nominālā p vērtība = 0,0001.

^d Nominālā p vērtība = 0,0002.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājums (TRAVERSE)

Dupilumaba ilgtermiņa drošums 2193 pieaugušajiem un 89 pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, to vidū 185 pieaugušajiem ar no perorālajiem kortikosteroīdiem atkarīgu astmu, kas bija piedalījušies dupilumaba iepriekšējos klīniskajos pētījumos (DRI12544, QUEST un VENTURE), tika pētīts nemaskētā pētījuma pagarinājumā (TRAVERSE) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efektivitāte tika mērīta kā sekundārs mērķa kritērijs, rezultāti bija līdzīgi tiem, kādi bija novēroti pivotālajos pētījumos, un saglabājās līdz 96 nedēļām. Pieaugušajiem, kam bija no perorālajiem kortikosteroīdiem atkarīga astma, paasinājumu biežuma samazināšanās un plaušu funkciju uzlabojums saglabājās līdz 96 nedēļām, neraugoties uz perorālo kortikosteroīdu devas samazināšanu vai lietošanas pārtraukšanu.

Pediātriskais pētījums (vecumā no 6 līdz 11 gadiem; VOYAGE)

Dupilumaba efektivitāte un drošums pediātriskiem pacientiem tika noteikts 52 nedēļas ilgā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (VOYAGE), kurā piedalījās 408 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, un šie pacienti saņēma IKS vidējā vai lielā devā kombinācijā ar vienu kontroles medikamentu vai tikai IKS lielā devā. Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar dupilumabu (N=273) vai saskaņotu placebo (N=135) katru otro nedēļu, atkarībā no ķermeņa masas – attiecīgi ≤ 30 vai > 30 kg. Efektivitāte tika vērtēta pacientu populācijā ar 2. tipa iekaisumu, kas bija definēts kā eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 šūnas/ μ l, un populācijā ar FeNO ≥ 20 ppb.

Primārais mērķa kritērijs bija uz gadu izteikts smagu paasinājuma epizožu biežums 52 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētajā pētījuma periodā, bet galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pirms bronhodilatatora devas noteiktā un procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar tā vērtību pirms terapijas. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija vidējās ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA indeksa pārmaiņas salīdzinājumā ar to vērtību pirms terapijas un atbilstošais pret terapiju reaģējušo pacientu īpatsvars.

Pētījuma VOYAGE populācijas demogrāfiskais un sākotnējais klīniskais raksturojums ir sniegts 22. tabulā.

22. tabula. Pētījuma VOYAGE populācijas demogrāfiskais un sākotnējais klīniskais raksturojums

Raksturlielums	EOS ≥ 150 šūnas/ μ l vai FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 šūnas/ μ l (N = 259)
Vidējais vecums (gadi) (SN)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Sievietes, %	34,3	32,8
Eiropieši, %	88,6	87,3
Vidējā ķermeņa masa (kg)	36,09	35,94
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā ($\pm$ SN)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
IKS deva (%)		
Vidēja	55,7	54,4
Liela	43,4	44,4
FEV ₁ (l) pirms devas lietošanas pētījuma sākumā ($\pm$ SN)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Vidējais procentuālais paredzētais FEV ₁ (%) ($\pm$ SN)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Vidējais atgriezeniskums, % ($\pm$ SN)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Vidējais ACQ-7-IA indekss ($\pm$ SN)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Vidējais PAQLQ(S)-IA indekss ($\pm$ SN)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopija medicīniskā anamnēzē populācijā, % (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Kopējā IgE mediāna, SV/ml ($\pm$ SN)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Vidējā FeNO, ppb ($\pm$ SN)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Pacienti ar FeNO ≥ 20 ppb, %	58	64,1
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits pētījuma sākumā ($\pm$ SN), šūnas/ μ l	570 (380)	710 (360)
Pacienti ar EOS, %		
≥ 150 šūnas/ μ l	94,6	0
≥ 300 šūnas/ μ l	74	100

IKS – inhalējams kortikosteroīds; FEV₁ – forsētās izelpas tilpums 1 sekundē; ACQ-7-IA – Intervētāja veiktā Astmas kontroles aptauja-7; PAQLQ(S)-IA – Bērnu astmas dzīves kvalitātes aptauja ar standartizētām aktivitātēm – Intervētāja veikta; AD – atopisks dermatīts; AR – alerģisks rinīts; EOS – eozinofilie leukocīti; FeNO – slāpekļa monoksīda frakcija izelpā.

52 nedēļas ilgajā terapijas periodā dupilumabs salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi samazināja uz gadu izteikto smagu astmas paasinājumu biežumu starp pacientiem ar 2. tipa iekaisumu un pacientiem, kuri atbilda šādiem kritērijiem – eozinofilo leukocītu skaits asinīs ≥ 300 šūnas/ μ l pirms terapijas vai FeNO ≥ 20 ppb pirms terapijas. 12. nedēļā klīniski nozīmīgi bija palielinājies pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktais un procentos no paredzētā izteiktais FEV₁. 24. nedēļā bija uzlabojies arī ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA indekss, un šis uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai. Salīdzinājumā ar placebo grupu 24. nedēļā dupilumaba grupā bija lielāks arī to pacientu īpatsvars, kam bija radusies ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA atbildes reakcija. Pētījuma VOYAGE efektivitātes rezultāti ir apkopoti 23. tabulā.

To pacientu populācijā, kuriem bija 2. tipa iekaisums, pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ vidējās LS pārmaiņas salīdzinājumā ar terapijas sākumu 12. nedēļā dupilumaba grupā bija 0,22 l, bet placebo grupā 0,12 l, un vidējā LS atšķirība no placebo grupas bija 0,10 l (95 % TI: 0,04; 0,16). Terapijas ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas 52. nedēļā bija 0,17 l (95 % TI: 0,09; 0,24).

To pacientu populācijā, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l, pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ vidējās LS pārmaiņas salīdzinājumā ar terapijas sākumu 12. nedēļā dupilumaba grupā bija 0,22 l, bet placebo grupā 0,12 l, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas bija 0,10 l (95 % TI: 0,03; 0,17). Terapijas ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas 52. nedēļā bija 0,17 l (95 % TI: 0,09; 0,26).

Abās primārās efektivitātes populācijās strauji uzlabojās FEF25-75 % un FEV₁/FVC (atšķirību varēja novērot jau no 2. nedēļas), un šī ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā (skatīt 23. tabulu).

23. tabula. Smagu paasinājumu biežums, FEV₁ vidējās pārmaiņas no terapijas sākuma un to pacientu īpatsvars, kuriem bija radusies ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA atbildreakcija, pētījumā VOYAGE

Terapija	EOS ≥ 150 šūnas/ μ l vai FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 šūnas/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
Uz gadu izteiktais smagu paasinājumu biežums 52 nedēļās									
	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Procentos no paredzētā izteiktā FEV ₁ vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	

Procentos no paredzētā izteiktā FEF 25-75 % vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV₁/FVC % vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA indekss 24. nedēļā^a									
	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA indekss 24. nedēļā^a									
	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^aAtbildes reakcija bija definēta kā indeksa uzlabojums par vismaz 0,5 vērtējumpunktiem (ACQ-7-IA skalas diapazons bija 0-6, bet PAQLQ(S) skalas diapazons bija 1-7).

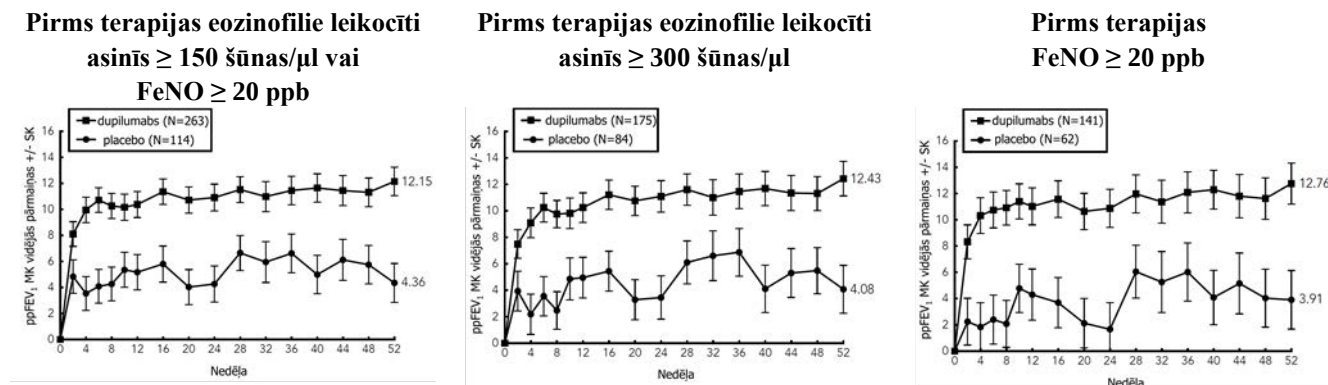
^bp vērtība < 0,0001, ^cp vērtība < 0,001; ^dp vērtība < 0,01 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju);

^eNominālā p vērtība ≤ 0,0001; ^fNominālā p vērtība < 0,01; ^gNominālā p vērtība < 0,05.

Nozīmīgs procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ uzlabojums tika novērots jau 2. nedēļā, un tas saglabājās līdz pētījuma VOYAGE 52. nedēļai.

Procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ uzlabojuma dinamika pētījumā VOYAGE ir redzama 4. attēlā.

4. attēls. Pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā un procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ vidējās pārmaiņas (I) salīdzinājumā ar terapijas sākumu pētījuma VOYAGE gaitā (eozinofilie leukocīti asinīs pirms terapijas ≥ 150 šūnas/ μ l vai FeNO ≥ 20 ppb, eozinofilie leukocīti asinīs pirms terapijas ≥ 300 šūnas/ μ l un FeNO pirms terapijas ≥ 20 ppb)



Pētījuma VOYAGE pacientu populācijā ar 2. tipa iekaisumu vidējais uz gadu izteiktais kopējais sistēmiski lietojamo kortikosteroīdu kursu skaits astmas ārstēšanai samazinājās par 59,3 % salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 0,350 [95 % TI: 0,256; 0,477] un 0,860 [95 % TI: 0,616; 1,200]). Pacientu populācijā, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l, vidējais uz gadu izteiktais kopējais sistēmiski lietojamo kortikosteroīdu kursu skaits astmas ārstēšanai samazinājās par 66,0 % salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 0,274 [95 % TI: 0,188; 0,399] un 0,806 [95 % TI: 0,563; 1,154]).

Saskaņā ar vērtējumu Eiropas Dzīves kvalitātes 5 dimensiju vizuālā analoga skalā jauniešiem (*EQ-VAS*) dupilumabs 52. nedēļā bija uzlabojis vispārējo veselības stāvokli gan pacientiem ar 2. tipa iekaisumu, gan pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l; LS vidējās atšķirības no placebo grupas bija attiecīgi 4,73 (95 % TI: 1,18; 8,28) un 3,38 (95 % TI: -0,66; 7,43).

Saskaņā ar Pediatriskās astmas dzīves kvalitātes aptaujas (*PACQLQ*) rezultātiem 52. nedēļā dupilumabs bija samazinājis pediatrikā vecuma pacienta astmas ietekmi uz aprūpētāja dzīves kvalitāti gan pacientiem ar 2. tipa iekaisumu, gan pacientiem, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l; LS vidējā atšķirība no placebo grupas bija attiecīgi 0,47 (95 % TI: 0,22; 0,72) un 0,50 (95 % TI: 0,21; 0,79).

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījums (EXCURSION)

Dupilumaba efektivitāte, izmantojot sekundāro mērķa kritēriju, ir vērtēta 365 pediatrikiem 6–11 gadus veciem astmas slimniekiem, kuri piedalījās ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (EXCURSION). Pacientiem noturīgi samazinājās tādu slimības saasinājumu skaits, kuru dēļ ir nepieciešama stacionēšana un/vai jāvēršas pēc neatliekamas palīdzības, kā arī samazinājās sistēmisko perorālo kortikosteroīdu patēriņš. Noturīga plaušu funkcijas uzlabošanās tika novērota, vērtējot pēc daudziem rādītājiem, arī prognozētā procentuālā FEV₁, FVT, FEV₁ un FVT attiecības un procentuālā prognozētās FEF 25–75 %, turklāt 75 % pacientu līdz pētījuma EXCURSION beigām izdevās sasniegt un/vai saglabāt normālu plaušu funkciju – prognozēto procentuālo FEV₁ > 80 % pirms bronhodilatatora lietošanas. Efektivitāte saglabājās visa līdz 104 nedēļām ilgā ārstēšanas perioda garumā (pētījumos VOYAGE un EXCURSION).

Klīniskā efektivitāte pacientiem ar hronisku rinosinusītu ar deguna polipozi (HRSaDP)

Hroniska rinosinusīta ar deguna polipozi (HRSaDP) klīniskās izstrādes programmu veidoja divi randomizēti, dubultmaskēti, paralēlu grupu, daudzcentru, ar placebo kontrolēti pētījumi (SINUS-24 un SINUS-52), kuros piedalījās 724 pacienti no 18 gadu vecuma, kuri saņēma bāzes terapiju ar intranazāliem kortikosteroīdiem (INKS). Šajos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuriem bija smags

HRSaDP, neraugoties uz iepriekš veiktu deguna blakusdobumu un deguna dobuma ķirurģisku terapiju vai terapiju ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem iepriekšējos 2 gados, kā arī pacienti, kuri nebija piemēroti terapijai ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Pētījuma laikā pēc pētnieka ieskata bija atļauta glābjoša terapija ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem vai ķirurģisku iejaukšanos. Visiem pacientiem *Lund MacKay* (LMK) DT izmeklējumā bija pierādīts apēnojums deguna blakusdobumos, bet no 73 % līdz 90 % pacientu apēnojums bija visos blakusdobumos. Pacienti tika stratificēti atkarībā no ķirurģiskas terapijas anamnēzē un astmas/nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu paasinātas elpošanas sistēmas slimības (NPIL-PESS) kā blakusslimības.

Vienlaicīgie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija izmaiņas endoskopiski noteiktā abpusējā deguna polipu skalā (NPS) no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai atbilstoši atzinumam, ko centralizēti sniedza maskēti endoskopijas rezultātu interpretētāji, un vērtējuma izmaiņas deguna aizlikuma/obstrukcijas skalā, kas izteikta kā vidējais lielums par 28 dienu periodu (DA), no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai, ko noteica pacienti katru dienu izpildītā dienasgrāmatā. NPS novērtēšanai polipi katras puses deguna dobumā tika novērtēti kategoriju skalā (0=nav polipu; 1=mazi polipi deguna vidējā ejā, kas nerasniedz zonu zem deguna vidējās gliemežnīcas apakšējās robežas; 3=lieli polipi, kas sasniedz deguna apakšējās gliemežnīcas apakšējo robežu, un polipi, kas atrodas mediāli no deguna vidējās gliemežnīcas; 4=lieli polipi, kas izraisa deguna dobuma apakšējās daļas pilnīgu obstrukciju). Kopējais vērtējums šai skalā bija kreisās un labās puses vērtējumu summa. Deguna aizlikumu pētījuma dalībnieki katru dienu vērtēja kategoriskā smaguma pakāpes skalā no 0 līdz 3 (0=simptomu nav; 1=viegli simptomi; 2=mēreni simptomi; 3=smagi simptomi).

Abu pētījumu dalībnieku demogrāfiskie raksturlielumi un klīniskās īpašības pētījuma sākumā apkopotas 24. tabulā.

24. tabula. Demogrāfiskie raksturlielumi un pētījuma sākuma īpašības HRSaDP pētījumos

Raksturlielums	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Vidējais vecums (gadi) (SN)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% vīrieši	57,2	62,3
Vidējais HRSaDP ilgums (gadi) (SN)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacienti, kuriem iepriekš bijusi ≥ 1 ķirurģiska terapija (%)	71,7	58,3
Pacienti, kuri iepriekšējos 2 gados lietojuši sistēmiskus kortikosteroīdus (%)	64,9	80,1
Vidējais vērtējums abpusējā endoskopiski noteiktā NPS ^a (SN), diapazons: no 0 līdz 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Vidējais vērtējums deguna aizlikuma (DA) skalā ^a (SN), diapazons no 0 līdz 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Vidējais kopējais vērtējums LMK deguna blakusdobumu DT skalā ^a (SN), diapazons: no 0 līdz 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Vidējais vērtējums smaržas sajūtas testā (UPSIT) ^a (SN), diapazons: no 0 līdz 40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Vidējais vērtējums smaržas sajūtas zuduma skalā ^a (AM), (SN), diapazons: no 0 līdz 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Vidējais vērtējums SNOT-22 kopējā skalā ^a (SN), diapazons: no 0 līdz 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Vidējais vērtējums rinosinusīta smaguma pakāpes skalā ^a (VAS), (SN) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs (šūnas/ μ l) (SN)	437 (333)	431 (353)
Vidējais kopējais IgE līmenis, SV/ml (SN)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopija (2. tipa iekaisums) medicīniskā anamnēzē % no kopējā pacientu skaita	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Vidējais FEV ₁ (l) (SN)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Vidējais FEV ₁ procentos no paredzētā (%) (SN)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Vidējais vērtējums ACQ-6 skalā ^a (SN)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NPIL-PESS (%)	30,4	26,8

^aLielāks vērtējums skalās liecina par smagāku slimību, izņemot UPSIT, kurā lielāks vērtējums liecina par vieglāku slimību; SN – standartnovirze; NPS – deguna polipu skala; UPSIT – Pensilvānijas Universitātes smaržu noteikšanas tests; SNOT-22 – 22 jautājumu deguna blakusdobumu-deguna dobuma galarezultātu tests; VAS – vizuālā analoga skala; FEV₁ – forsētais izelpas tilpums 1 sekundē; ACQ-6 – astmas kontroles aptauja-6; NPIL-PESS – aspiņina /nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu paasināta elpošanas sistēmas slimība.

Klīniskā atbildes reakcija (SINUS-24 un SINUS-52)

HRSaDP pētījumu primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir norādīti 25. tabulā.

25. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti HRSaDP klīniskajos pētījumos

SINUS-24						SINUS-52				
	Placebo (n=133)	Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām (n=143)	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)			Placebo (n=153)	Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām (n=295)	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)		
Primārie mērķa kritēriji 24. nedēļā										
Skala	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmaiņas		Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
DA	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)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji 24. nedēļā										
Skala	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmaiņas		Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmai- ņas	
LMK deguna blakus- dobumu DT izmek- lējuma skala	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)
Kopējā simptomu skala	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)
Smaržas sajūtas zudums	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)

Vērtējuma samazināšanās skalās liecina par stāvokļa uzlabošanos, izņemot UPSIT, kura gadījumā par uzlabošanos liecina vērtējuma palielināšanās.

Kopējā simptomu skala ir salikta smaguma pakāpes skala, kuru veido šādu simptomu ikdienas novērtējuma summa: DA, smaržas sajūtas zudums un priekšēja/aizmugurēja rinoreja.

DA – deguna aizlikums; NPS – deguna polipozes skala; LMK – *Lund-MacKay* kopējā DT skala; UPSIT – Pensilvānijas Universitātes smaržu noteikšanas tests; SNOT-22 – 22 jautājumu deguna blakusdobumu-deguna dobuma galarezultātu tests; TSS – kopējā simptomu skala; VAS – vizuālā analoga skala rinosinusītam.

(visas p vērtības < 0,0001, (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju) nomināls VAS gadījumā)

SINUS-52 rezultāti 52. nedēļā ir norādīti 26. tabulā.

26. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījuma SINUS-52 52. nedēļā

	Placebo (n=153)		Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām (n=150)		LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām – ik pēc 4. nedēļām (n=145)		LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmaiņas	Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmaiņas		Vidējā vērtība sākumā	LS vidējās izmaiņas	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 ^a (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 ^b (-2,59; -1,83)
DA	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 ^a (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 ^b (-1,29; -0,91)
LMK deguna blakusdobumu DT izmeklēšanas skala	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)
Kopējā simptomu skala	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)
Smaržas sajūtas zudums	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)

Vērtējuma samazināšanās skalās liecina par stāvokļa uzlabošanos, izņemot UPSIT, kura gadījumā par uzlabošanos liecina vērtējuma palielināšanās.

Kopējā simptomu skala ir salikta smaguma pakāpes skala, kuru veido šādu simptomu ikdienas novērtējuma summa: DA, smaržas sajūtas zudums un priekšēja/aizmugurēja rinoreja.

DA – deguna aizlikums; NPS – deguna polipozes skala; LMK – Lund-MacKay kopējā DT skala; UPSIT – Pensilvānijas Universitātes smaržu noteikšanas tests; SNOT-22 – 22 jautājumu deguna blakusdobumu-deguna dobuma galarezultātu tests; TSS – kopējā simptomu skala; VAS – vizuālā analoga skala rinosinusītam.

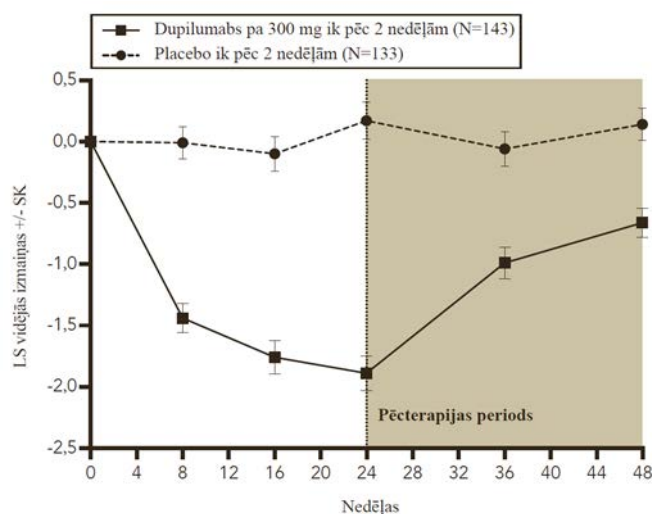
^ap vērtības < 0,0001 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju);

^bNominālā p vērtība < 0,0001.

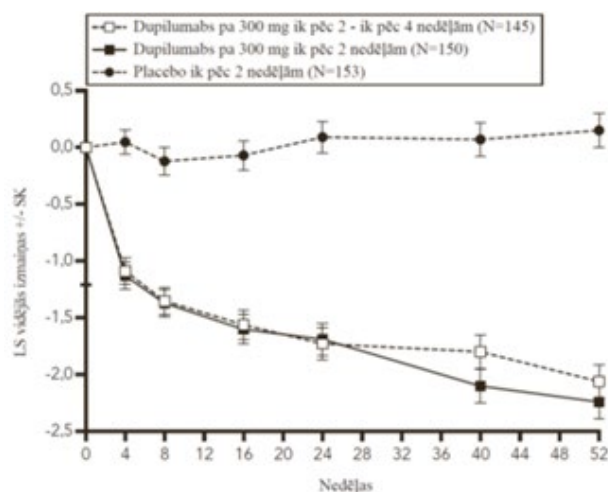
SINUS-24 pētījuma 24. nedēļā tika novērota statistiski nozīmīga un klīniski būtiska efektivitāte attiecībā uz vērtējuma uzlabošanos abpusējā endoskopiski noteiktā NPS skalā. Pēcterapijas periodā, kad pacienti vairs nelietoja dupilumabu, terapijas ietekme ar laiku mazinājās (skatīt 5. a attēlu). SINUS-52 pētījumā gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā tika novēroti līdzīgi rezultāti, un tika konstatēta pakāpeniska uzlabošanās laikā (skatīt 5. b attēlu).

5. attēls. Vērtējuma LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma abpusējā deguna polipu skalā (NPS) SINUS-24 un SINUS-52 pētījumu ITT populācijā

5. a attēls. SINUS-24



5. b attēls. SINUS-52



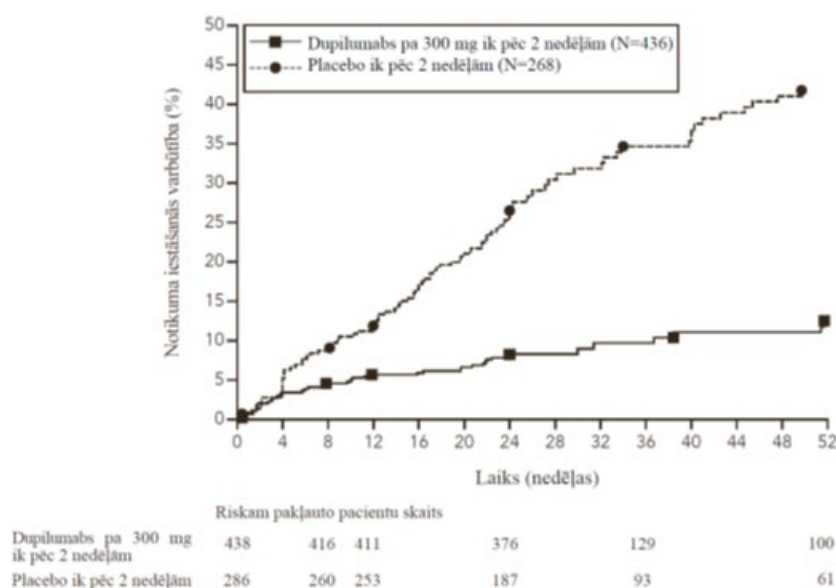
Abos pētījumos nozīmīga DA un ikdienas smaržas sajūtas zuduma smaguma pakāpes mazināšanās tika novērota jau no pirmā vērtējuma 4. nedēļā. Vērtējuma LS vidējās izmaiņas DA skalā 4. nedēļā dupilumaba grupā salīdzinājumā ar placebo SINUS-24 pētījumā bija -0,41 (95 % TI: -0,52; -0,30), bet SINUS-52 pētījumā -0,37 (95 % TI: -0,46; -0,27). Vērtējuma LS vidējās izmaiņas smaržas sajūtas zudumam 4. nedēļā dupilumaba grupā salīdzinājumā ar placebo SINUS-24 pētījumā bija -0,34 (95 % TI: -0,44; -0,25), bet SINUS-52 -0,31 (95 % TI: -0,41; -0,22).

Gan SINUS-24, gan SINUS-52 tika novērota to pacientu proporcionālā daudzuma samazināšanās, kuriem bija anosmija. Pētījuma sākumā anosmija bija no 74 % līdz 79 % pacientu, un šis daudzums 24. nedēļā samazinājās līdz 24 % SINUS-24 un 30 % SINUS-52 pētījumā, bet placebo grupā nemainījās. Gan SINUS-24, gan SINUS-52 pētījuma 24. nedēļā tika novērota deguna maksimālā ieelpas ātruma (*nasal peak inspiratory flow*, NPIF) palielināšanās. LS vidējās izmaiņas dupilumaba grupā salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi 40,4 l/min (95 % TI: 30,4; 50,4) un 36,6 l/min (95 % TI: 28,0; 45,3).

Starptarpiem, kuriem sākotnējais vērtējums rinosinusīta VAS bija >7, pētījuma 24. nedēļā VAS ≤ 7 dupilumaba grupā bija lielākam procentuālam daudzumam pacientu nekā placebo grupā (83,3 % un 39,4 % SINUS-24 pētījumā un 75,0 % un 39,3 % SINUS-52 pētījumā).

Iepriekš definētā, pēc vairākkārtējas salīdzināšanas koriģētā abu pētījumu apvienotā analizē dupilumaba lietošana izraisīja sistēmisko kortikosteroīdu patēriņa nozīmīgu samazināšanos, un samazinājās arī nepieciešamība veikt deguna blakusdobumu-deguna dobumu ķirurģisku terapiju salīdzinājumā ar placebo (HR 0,24; 95 % TI: 0,17; 0,35) (skatīt 6. attēlu). To pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija nepieciešama sistēmisko kortikosteroīdu lietošana, samazinājās par 74 % (HR 0,26; 95 % TI: 0,18; 0,38). Kopējais sistēmisko kortikosteroīdu lietošanas kursu skaits gadā samazinājās par 75 % (RR 0,25; 95 % TI: 0,17; 0,37). Vidējā individuālā uz gadu izteiktā nozīmētā sistēmisko kortikosteroīdu kopējā deva (mg) terapijas periodā apvienotajā dupilumaba grupā bija par 71 % mazāka nekā apvienotajā placebo grupā (attiecīgi 60,5 [531,3] mg un 209,5 [497,2] mg). To pacientu proporcionālais daudzums, kuriem bija nepieciešama ķirurģiska terapija, samazinājās par 83 % (HR 0,17; 95 % TI: 0,07; 0,46).

6. attēls. Keiplena-Meijera likne, kas attēlo laiku līdz pirmajai sistēmisko kortikosteroīdu lietošanai un/vai ķirurģiskai deguna blakusdobumu un deguna dobuma terapijai ārstēšanas periodā – ITT populācija [apvienoti SINUS-24 un SINUS-52 rezultāti]



Dupilumaba ietekme uz primārajiem mērķa kritērijiem NPS un deguna aizlikumu, kā arī galveno sekundāro mērķa kritēriju – vērtējumu LMS deguna blakusdobumu DT izmeklējuma skalā – pacientiem, kuriem iepriekš bija veikta ķirurģiska terapija, un pacientiem, kam tāda nebija veikta, neatšķīrās.

Pacientiem ar astmu kā blakusslimību 24. nedēļā neatkarīgi no sākotnējā eozinofilo leukocītu skaita asinīs tika novērots nozīmīgs FEV₁ un ACQ-6 uzlabojums. Apvienotās FEV₁ LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai ik pēc 2 nedēļām lietota 300 mg dupilumaba grupā bija 0,14 l salīdzinājumā ar -0,07 l placebo grupā, kas rada 0,21 l atšķirību (95 % TI: 0,13; 0,29). FEV₁ uzlabošanās tika novērota jau pirmajā vizītē pēc pētījuma sākuma – 8. nedēļā SINUS-24 pētījumā un 4. nedēļā SINUS-52 pētījumā. Abos pētījumos pacientiem ar astmu kā blakusslimību tika novērota vērtējuma uzlabošanās ACQ-6. Atbildes reakcija tika definēta kā vērtējuma uzlabošanās par vismaz 0,5 punktiem. LS vidējās izmaiņas dupilumaba grupā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija -0,76 (95 % TI: -1,00; -0,51) SINUS-24 pētījumā un -0,94 (95 % TI: -1,19; -0,69) SINUS-52 pētījumā.

SINUS-24 pētījuma 24. nedēļā to pacientu proporcionālais daudzums, kam bija ACQ-6 atbildes reakcija, ik pēc 2 nedēļām lietota 300 mg dupilumaba grupā bija 56 %, bet placebo grupā – 28 % (izredžu attiecība 3,17; 95 % TI: 1,65; 6,09). SINUS-52 pētījuma 52. nedēļā to pacientu proporcionālais daudzums, kam bija ACQ-6 atbildes reakcija, ik pēc 2 nedēļām lietota 300 mg dupilumaba grupā bija 46 %, bet placebo grupā – 14 % (izredžu attiecība 7,02; 95 % TI: 3,10; 15,90).

Pacientiem ar NPIL-PESS dupilumaba ietekme uz primārajiem mērķa kritērijiem NPS un deguna aizlikumu, kā arī galveno sekundāro mērķa kritēriju – vērtējumu LMK deguna blakusdobumu DT izmeklējuma skalā – atbilda ietekmei, kāda tika novērota visā HRSaDP pacientu populācijā.

Prurigo nodularis (PN) ārstēšanas klīniskā efektivitāte

Prurigo nodularis (PN) ārstēšanas izstrādes programmā bija divi 24 nedēļas ilgi randomizēti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti daudzcentru pētījumi (PRIME un PRIME2) ar paralēlām grupām, kurās bija iekļauti 311 vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija vidēji smags vai smags PN, kas definēts kā ļoti stipra nieze (≥ 7 vērtējumpunkti pēc 0–10 punktu WI-NRS skalas) kopā ar vismaz 20 mezgliņveida bojājumiem, un kuru slimība netika adekvāti kontrolēta ar lokāli lietojamām receptšu zālēm vai kuriem šādu zāļu lietošana nebija ieteicama. Pētījumos PRIME un PRIME2 tika vērtēta dupilumaba ietekme uz niezes mazināšanos, kā arī tā ietekme uz PN radītajiem bojājumiem, dzīves

kvalitātes indeksu atkarībā no dermatoloģiskajiem rādītājiem (DLQI), novērtējumu pēc hospitālās trauksmes un depresijas skalas (HADS) un ādas sāpēm.

Abos šajos pētījumos pacienti saņēma vai nu 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg) dupilumaba 1. dienā un pēc tam 24 nedēļas pēc kārtas 300 mg dupilumaba ik pēc divām nedēļām (Q2W), vai atbilstošu placebo.

Šajos pētījumos pacientu vidējais vecums bija 49,5 gadi, viņu ķermeņa masas mediāna bija 71,3 kg, 65,3 % pacientu bija sievietes, 56,6 % pacientu bija baltādaini, 6,1 % pacientu bija melnādaini, un 34,1 % pacientu bija aziāti. Pētījuma sākumā pacientu vidējais novērtējums pēc WI-NRS skalas bija 8,5 punkti, 66,3 % pacientu bija 20–100 mezgliņu (vidēji smaga slimība), 33,7 % pacientu bija > 100 mezgliņu (smaga slimība), 99,7 % pacientu jau bija saņēmuši lokāli lietojamas zāles, 12,5 % pacientu jau bija saņēmuši sistēmiskos kortikosteroīdus, 20,6 % pacientu jau bija saņēmuši sistēmiskos nesteroīdos imūnsupresantus, un 4,5 % pacientu jau bija saņēmuši gabapentinoīdus. Pētījuma sākumā 11 % pacientu lietoja stabilas antidepresantu devas, un viņi bija instruēti turpināt šo zāļu lietošanu visa pētījuma garumā. 43,4 % pacientu anamnēzē bija atopija (definēta kā AD, alerģisks rinīts/rinokonjunktivīts, astma vai pārtikas alerģija anamnēzē).

WI-NRS skalā ir viens rādītājs, kas tiek vērtēts no 0 (“niezes nav”) līdz 10 punktiem (“visstiprākā iedomājamā nieze”). Dalībniekiem tika lūgts pēc šīs skalas novērtēt sev pēdējās 24 stundās bijušo visstiprāko niezi. IGA PN-S skala tiek izmantota, lai pēc piecu punktu sistēmas – no 0 (tīra āda) līdz 4 (smaga slimība) – vērtētu mezgliņu aptuveno skaitu.

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuru novērtējums pēc WI-NRS skalas bija uzlabojies (samazinājies) par ≥ 4 punktiem. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija to dalībnieku daļa, kuru novērtējums pēc IGA PN-S skalas bija 0 vai 1 punkts (atbilst 0–5 mezgliņiem).

Pētījumos PRIME un PRIME2 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 27. tabulā un 7. un 8. attēlā.

27. tabula. Pētījumos PRIME un PRIME2 iegūtie primāro un sekundāro mērķa kritēriju raksturojošie rezultāti

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (n = 76)	Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām (n = 75)	Dupilumaba un placebo atšķirība (95 % TI)	Placebo (n = 82)	Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām (n = 78)	Dupilumaba un placebo atšķirība (95 % TI)
To pacientu daļa, kuru sākotnējais novērtējums pēc WI-NRS skalas līdz 24. nedēļai bija uzlabojies (samazinājies) par ≥ 4 punktiem (primārais mērķa kritērijs pētījumā PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76, 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06, 56,08)
To pacientu daļa, kuru sākotnējais novērtējums pēc WI-NRS skalas līdz 12. nedēļai bija uzlabojies (samazinājies) par ≥ 4 punktiem (primārais mērķa kritērijs pētījumā PRIME2) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49, 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34, 31,16)
To pacientu daļa, kuru novērtējums pēc IGA PN-S skalas 24. nedēļā bija 0 vai 1 punkts ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41, 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37, 45,22)
To pacientu daļa, kuru sākotnējais novērtējums pēc WI-NRS skalas līdz 24. nedēļai bija uzlabojies (samazinājies) par ≥ 4 punktiem, un kuru novērtējums pēc IGA PN-S skalas 24. nedēļā bija 0 vai 1 punkts ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42, 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09, 37,86)
Pēc WI-NRS skalas iegūtā novērtējuma % pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai (SMK)	-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)
Pēc DLQI iegūtā novērtējuma pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai (SMK)	-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)
Pēc NRS iegūtā ādas sāpju novērtējuma pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai (SMK) ^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)
Pēc HADS iegūtā novērtējuma pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai (SMK) ^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 Pētījumā PRIME nav veikta korekcija pēc daudzveidības.

^b Pētāmās personas, kas glābšanas zāles bija saņēmušas agrāk vai par kurām trūka datu, tika uzskatītas par nereaģējušām.

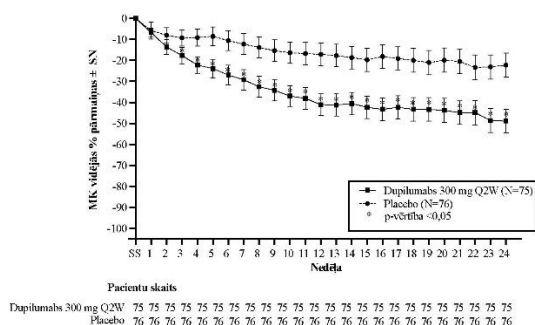
^c Dati par pētāmajām personām, kuras glābšanas zāles bija saņēmušas agrāk vai zāļu efektivitātes trūkuma dēļ bija pārtraukušas piedalīties pētījumā, tika aizstāti, izmantojot visnelabvēlīgāko novērojumu pirms turpmākā. Citi trūkstošie dati tika aizstāti vairākkārt.

SMK – sekundārais mērķa kritērijs

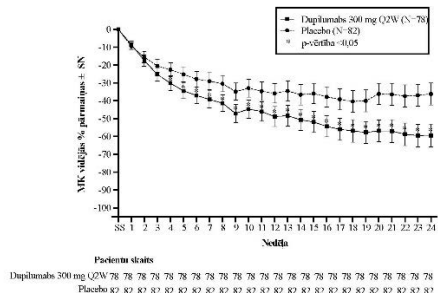
Iedarbības sāksnās pārmaiņas, vērtējot pēc sākotnējā novērtējuma, kas iegūts pēc WI-NRS skalas, ir definētas kā pirmais laika brīdis, kad radās atšķirība, salīdzinot ar placebo, kura saglabājās nozīmīga (nominālā p vērtība $< 0,05$), ņemot vērā nedēļas vidējo katru dienu izdarīto novērtējumu pēc WI-NRS skalas, un tika novērota jau pētījuma PRIME 3. nedēļā (7. a attēls) un pētījuma PRIME2 4. nedēļā (7. b attēls).

7. attēls. Līdz pētījumu PRIME un PRIME2 24. nedēļai kopš pētījuma sākuma novērotās pēc WI-NRS skalas iegūto MK procentuālās pārmaiņas

7.a attēls PRIME



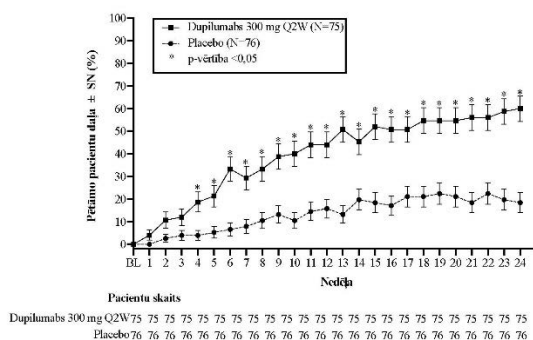
7.b attēls PRIME2



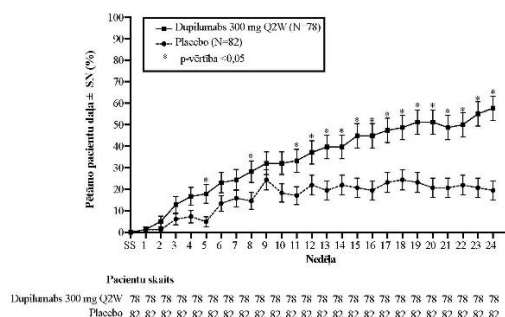
Pētījumos PRIME (8.a attēls, nominālā p vērtība < 0,007) un PRIME2 (8.b attēls, nominālā p vērtība < 0,013) dupilumaba grupās sākotnējais novērtējums pēc WI-NRS skalas par ≥ 4 punktiem līdz attiecīgi 4. un 11. nedēļai bija uzlabojies lielākai pacientu daļai nekā placebo grupās, un šo atšķirību nozīmība saglabājās visa pētījuma garumā.

8. attēls. To pacientu daļa, kuru novērtējums pētījumos PRIME un PRIME2 ar laiku uzlabojās par ≥ 4 punktiem

8.a attēls PRIME



8.b attēls PRIME2



Pētījumos PRIME un PRIME2 dažādās pēc vecuma, dzimuma, anamnēzē esošas vai neesošas atopijas un fona terapijas, arī imūnsupresantu terapijas, definētajās apakšgrupās novērotais terapeitiskais efekts atbilda tam, kas bija novērots šo pētījumu kopējā populācijā.

Tad, kad pēc 24 nedēļām ārstēšana bija pārtraukta, 12 nedēļas ilgajā novērošanās periodā bija tendence, kas liecināja par pazīmju un simptomu atjaunošanos.

Klīniskā efektivitāte, ārstējot eozinofilo ezofagītu (EoE)

Pieauguši un 12–17 gadus veci pediatriki ar EoE

Eozinofilā ezofagīta (EoE) ārstēšanas izstrādes programmā bija iekļauts trīsdaļīgs protokols ne ilgāk kā 52 nedēļām (TREET), kurā bija paredzēti divi atsevišķi randomizēti dubultmaskēti ar placebo kontrolēti 24 nedēļas ilgi daudzcentru terapijas pētījumi (TREET A un B daļa) un pēc tam 28 nedēļas ilgs aktīvas ārstēšanas pētījuma pagarinājums (TREET C) ar pieaugušiem un 12–17 gadus veciem pediatrikiem, neiekļaujot pacientus ar ķermeņa masu < 40 kg. Visiem TREET A un B daļā iekļautajiem pacientiem bija jābūt nesekmīgi ārstētiem, izmantojot konvencionālo farmakoterapiju (protonsūkņa inhibitorus), un 74 % pacientu pirms iekļaušanas bija ārstēti ar citām konvencionālām

zālēm (iekšķīgi lietojamiem lokālas darbības kortikosteroīdiem). Pētījuma TREET B daļā 49 % pacientu bija nepietiekami kontrolēti, nepanesa iekšķīgi lietojamus lokālas darbības kortikosteroīdus vai arī tie šiem pacientiem bija kontrindicēti. Abās daļās pacientiem bija jābūt ≥ 15 intraepiteliālu eozinofilo leukocītu liela palielinājuma redzeslaukā (eos/hpf) pēc vismaz astoņas nedēļas ilga ārstēšanas kursa, lietojot lielas protonu sūkņa inhibitoru (PSI) devas pirms skrīninga perioda vai tā laikā, un Disfāģijas simptomu anketas (*Dysphagia Symptom Questionnaire – DSQ*) rezultāta ≥ 10 0–84 punktu skalā. Pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz vecumu skrīninga vizītes laikā (12–17 gadi salīdzinājumā ar 18 gadiem un vecākiem) un PSI lietošanas randomizēšanas laikā. Pētījuma TREET A daļa notika vispirms. Pētījuma TREET B daļa tika atvērta pēc tam, kad bija pabeigta iekļaušana pētījuma TREET A daļā. Pacientiem, kuri pabeidza 24 nedēļu ilgo dubultmaskēto ārstēšanas periodu pētījuma A un B daļā, tika nodrošināta iespēja tikt iekļautiem 28 nedēļas ilgā aktīvās ārstēšanas pētījuma pagarinājumā (pētījuma TREET C daļā).

A daļā kopumā 81 patients, no kuriem 61 bija pieaugušais un 20 bija pediatrikie pacienti vecumā no 12–17 gadiem, tika randomizēti vai nu 300 mg dupilumaba devu saņemšanai reizi nedēļā ($n = 42$) vai placebo saņemšanai ($n = 39$). B daļā kopumā 240 pacienti, no kuriem 161 bija pieaugušais un 79 bija pediatrikie pacienti vecumā no 12–17 gadiem, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 300 mg dupilumaba reizi nedēļā ($n = 80$), vai 300 mg dupilumaba reizi divās nedēļās ($n = 81$; shēma, kas paredz 300 mg devu lietošanu reizi divās nedēļās EoE ārstēšanai, nav apstiprināta), vai placebo ($n = 79$). C daļā visi pacienti ($n = 77$), kuri iepriekš bija piedalījušies A daļā, katru nedēļu saņēma 300 mg dupilumaba. No pacientiem, kuri iepriekš bija piedalījušies B daļā, 111 pacienti C daļā ik pēc nedēļas saņēma 300 mg dupilumaba. Pētījuma laikā pēc pētnieka ieskatiem bija atļauta glābjoša terapija, izmantojot sistēmiskos un/vai iekšķīgi lietojamus lokālas darbības kortikosteroīdus, vai neatliekama barības vada paplašināšana.

A daļā kopumā 74,1 % iekļauto pacientu anamnēzē bija iekšķīgi lietojamo lokālas darbības kortikosteroīdu izmantošana EoE ārstēšanai, un 43,2 % pacientu anamnēzē bija barības vada paplašināšana. B daļā kopumā 73,3 % iekļauto pacientu anamnēzē bija iekšķīgi lietojamo lokālas darbības kortikosteroīdu izmantošana EoE ārstēšanai, un 35,4 % pacientu anamnēzē bija barības vada paplašināšana.

Abos pētījumos līdzvērtīgie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši histoloģisku remisiju, kas definēta kā maksimālais barības vada intraepiteliālo eozinofilo leukocītu skaits ≤ 6 eos/hpf 24. nedēļā, un pacientu ziņoto pēc DSQ iegūto sākotnējo rezultātu absolūtās pārmaiņas līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija šādas sākotnējo rādītāju pārmaiņas: maksimālā barības vada intraepiteliālo eozinofilo leukocītu skaita (eos/hpf) procentuālās pārmaiņas, pēc Histoloģiskās vērtēšanas sistēmas (*EoE Histology Scoring System- EoEHSS*) iegūtā vidējā novērtējuma absolūtās pārmaiņas, pēc EoEHSS iegūtā stadijas novērtējuma absolūtās pārmaiņas, EoE Endoskopiskā atsauces novērtējuma (*EoE-Endoscopic Reference Score – EoE-ERFS*) absolūtās pārmaiņas un to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilo leukocītu skaitu < 15 eos/hpf.

Pētījuma A un B daļas dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un sākotnējais raksturojums ir aprakstīts 28. tabulā.

28. tabula. Pētījuma TREET A un B daļas dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un sākotnējais raksturojums

Rādītājs	TREET A daļa (n = 81)	TREET B daļa (n = 240)
Vidējais vecums gados (SN)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% vīriešu	60,5	63,8
% baltādaino	96,3	90,4
Ķermeņa masa (kg), vidējā (SN)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Vidējais KMI kg/m ² (SN)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
EoE vidējais ilgums gados (SN)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)

Anamnēzē iekšķīgi lietojamo lokālas darbības steroīdu lietošana (%)	74,1	73,3
Anamnēzē barības vada paplašināšana (%)	43,2	35,4
PSI lietošana randomizēšanas laikā (%)	67,9	72,5
Pārtikas produktu izslēgšanas diēta skrīninga laikā (%)	40,7	37,1
Novērtējums pēc DSQ (0–84 ^a), vidēji (SN)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Maksimālais barības vada intraepiteliālo EOS skaits trijos reģionos, vidēji (SN)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Vidējais barības vada intraepiteliālo EOS skaits trijos reģionos, vidēji (SN)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS pakāpes novērtējums (0–3 ^a), vidēji (SN)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS stadijas novērtējums (0–3 ^a), vidēji (SN)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Kopējais novērtējums pēc EREFS (0–18 ^a), vidēji (SN)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^a Lielāks vērtējumpunktu skaits norāda uz smagāku slimību.

SN – standartnovirze.

Pētījuma TREET A un B daļas rezultāti ir aprakstīti 29. tabulā.

29. tabula. Pētījuma TREET A un B daļas 24. nedēļā vismaz 12 gadus veciem pacientiem ar EoE, novērotie dupilumaba efektivitāti raksturojošie rezultāti

	TREET A daļa			TREET B daļa		
	Dupilumab s 300 mg QW n = 42	Placebo n = 39	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^d	Dupilumab s 300 mg QW n = 80	Placebo n = 79	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) ^d
Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji						
Histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilo leikocītu skaitu ≤ 6 eos/hpf) sasniegušo pacientu daļa, 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)
Pēc DSQ iegūtā sākotnējā novērtējuma (0–84 ^a) absolūtās pārmaiņas, vidējie MK (%)	-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)
Sekundārie vērtēšanas kritēriji						
Sākotnējā maksimālā barības vada intraepiteliālo eozinofilu skaita procentuālās pārmaiņas, vidējie MK (%)	-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)
Pēc EoEHSS iegūtā sākotnējā pakāpes novērtējuma (0–3 ^a) absolūtās pārmaiņas, vidējie MK (%)	-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)
Pēc EoEHSS iegūtā sākotnējā stadijas novērtējuma (0–3 ^a) absolūtās pārmaiņas, vidējie MK (%)	-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)
Pēc EoE-EREFS iegūtā sākotnējā novērtējuma (0–18 ^a) absolūtās pārmaiņas, vidējie MK (%)	-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)
Maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilo	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

leikocītu skaitu ≤ 15 eos/hpf sasniegušo pacientu daļa, n (%)						
---	--	--	--	--	--	--

^a Kopējais ik pēc divām nedēļām iegūtais novērtējums pēc DSQ (0–84 vērtējumpunkti). Lielāks to skaits norāda uz biežāku un smagāku disfāgiju.

^b Novērtējums pēc EoEHSS (0–3 vērtējumpunkti). Lielāks to skaits norāda uz smagākām un vairāk izteiktām histoloģiskām novirzēm.

^c Kopējais novērtējums pēc EoE-EREFS (0–18 vērtējumpunkti). Lielāks to skaits norāda uz vairāk nelabvēlīgiem endoskopiski atklātiem iekaisumiem un pārveidojumiem.

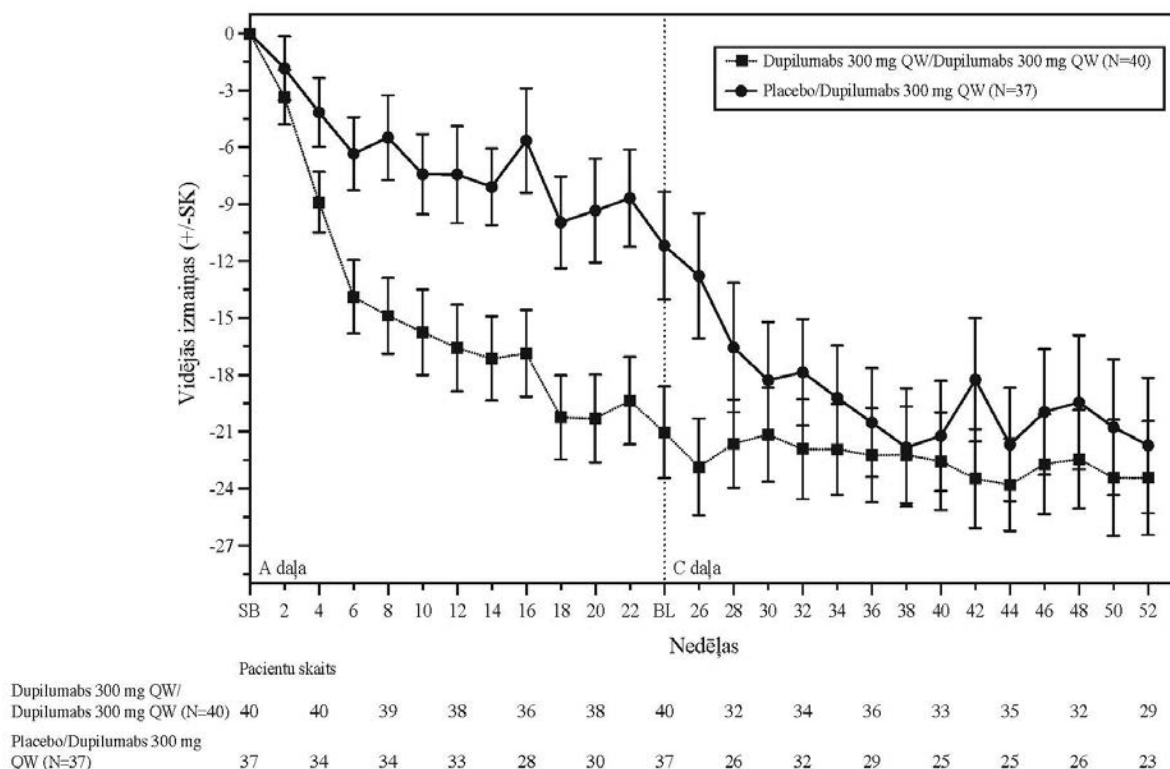
^d MK vidējā atšķirība attiecībā uz nepārtrauktajiem rezultātiem un kategorizējošo rezultātu absolūtajām atšķirībām.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti saistībā ar līdzvērtīgajiem primārajiem un galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem attiecībā uz pacientu apakšgrupu, kuri iepriekš ir lietojuši iekšķīgi lietojamās lokālas darbības kortikosteroīdus, un pacientiem, kuri bija nepietiekami kontrolēti, nepanesa iekšķīgi lietojamās lokālas iedarbības kortikosteroīdus vai kuriem tie bija kontraindicēti, atbilda kopējā populācijā iegūtajiem rezultātiem.

Pētījuma A un B daļā histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilo leikocītu skaitu ≤ 6 eos/hpf) bija sasniegusi lielāka dupilumaba lietošanai randomizēto pacientu daļa nekā placebo lietošanai randomizēto pacientu daļa. To pacientu īpatsvars, kuriem A un B daļā pēc 24 nedēļas ilgas ārstēšanas bija novērota histoloģiska remisija, C daļā saglabājās 52 nedēļas. Tāpat 52 nedēļas pēc kārtas saglabājās arī citi uzlabojušies histoloģiskie un endoskopiskie rādītāji.

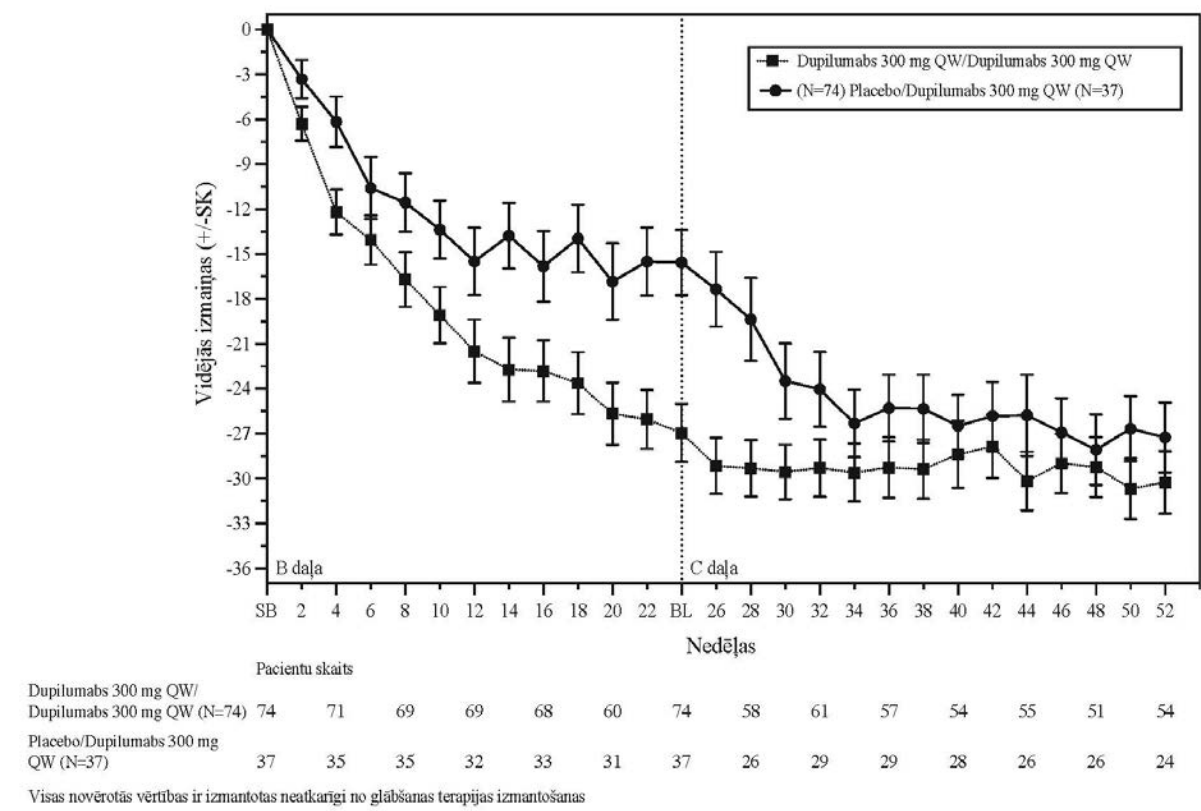
Salīdzinājumā ar placebo, ārstēšana ar dupilumabu arī nozīmīgi uzlaboja pēc DSQ iegūtā novērtējuma MK vidējās pārmaiņas. Tas notika jau 4. nedēļā, un šāds stāvoklis saglabājās 24 nedēļas pēc kārtas. C daļā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija līdzīgi A un B daļā novērotajiem, un līdz 52. nedēļai turpināja uzlaboties novērtējums pēc DSQ (pētījuma TREET A un C daļā iegūtie rezultāti parādīti 9. attēlā, un pētījuma TREET B un C daļā iegūtie rezultāti parādīti 10. attēlā).

9. attēls. Pētījuma TREET A un C daļā laika gaitā novērotās pēc DSQ iegūtā sākotnējā novērtējuma MK vidējās pārmaiņas 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar EoE,



Visas novērotās vērtības ir izmantotas neatkarīgi no glābšanas terapijas izmantošanas

10. attēls. Pētījuma TREET B un C daļā laika gaitā novērotās pēc DSQ iegūtā sākotnējā novērtējuma vidējās pārmaiņas 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar EoE,



Atbilstoši pētījuma TREET A un B daļā iegūtajam labākajam kopējam novērtējumam pēc DSQ, 24. nedēļā salīdzinājumā ar placebo lietošanu tika novērota nomināli nozīmīga ar disfāģiju saistīto sāpju mazināšanās (bija uzlabojies sāpju novērtējums pēc DSQ), ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (bija uzlabojies novērtējums pēc EoE-IQ) un citu ar disfāģiju nesaistīto simptomu sastopamības samazināšanās (bija uzlabojies novērtējums pēc EoE-SQ).

1–11 gadus veci pediatriki pacienti ar EoE

Dupilumaba efektivitāte un drošums 1–11 gadus veciem pediatrikiem pacientiem ar EoE ir vērtēta līdz 52 nedēļas ilgā divdaļīgā pētījumā (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A un B daļā). Visi iekļautie pacienti bija nesekmīgi ārstēti ar konvencionālajām zālēm (protonsūkņa inhibitoriem), 77,5 % pacientu pirms iekļaušanas bija ārstēti ar citām konvencionālajām zālēm (iekšķīgi lietojamajiem lokālas darbības kortikosteroīdiem), un 53,5 % pacientu tika nepietiekami kontrolēti ar iekšķīgi lietojamajiem lokālas darbības kortikosteroīdiem vai arī tie šiem pacientiem bija nepanesami vai kontrindicēti. Piemērotajiem pacientiem liela palielinājuma redzeslaukā (eos/hpf) bija redzami ≥ 15 intraepiteliāli eozinofili leukocīti, lai gan pirms skrīninga vai tā laikā bija saņemts protonsūkņa inhibitora (PSI) terapijas kurss, un šo pacientu anamnēzē bija EoE pazīmes un simptomi. A daļa bija 16 nedēļas ilgs randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts daudzcentru pētījums ar paralēlām grupām. B daļa bija aktīvas ārstēšanas pagarinājuma periods, vēl 36 nedēļas vērtējot dažādu dupilumaba shēmu izmantošanu.

A daļā dupilumabs tika vērtēts salīdzinājumā ar atbilstošu placebo, izmantojot no ķermeņa masas atkarīgas devu shēmas (no ≥ 5 līdz < 15 kg pa 100 mg Q2W, no ≥ 15 līdz < 30 kg pa 200 mg Q2W, un no ≥ 30 līdz < 60 kg pa 300 mg Q2W). 1–11 gadus vecajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ieteicamā dupilumaba dozēšanas shēma (pa 300 mg QW) tika izvēlēta, pamatojoties uz simulācijām populācijā novērotās farmakokinētikas modeli, lai zāļu iedarbības intensitāte atbilstu tai, kas novērota pieaugušo un 12–17 gadus vecu pediatriku EoE slimnieku organismā, kuri dupilumabu bija saņēmuši

pa 300 mg QW un kuriem bija novērota iedarbība uz histoloģiskajiem rādītājiem un simptomiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

A daļā bija iekļauts 71 pacients. Viņu vidējais vecums bija 7 gadi (1–11 gadu), ķermeņa masas mediāna bija 24,8 kg, 74,6 % pacientu bija zēni, 87,3 % pacientu bija baltādaini, 9,9 % pacientu bija melnādaini, un 1,4 % pacientu bija aziāti. B daļā turpināja piedalīties 55 no A daļā iekļautajiem pacientiem.

A daļā primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši histoloģisku remisiju, kas definēta kā 16. nedēļas beigās eos/hpf barības vada epitēlijā novērotais eozinofilo leukocītu skaits ≤ 6 . Sekundārie mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši eos/hpf barības vada epitēlijā novēroto eozinofilo leukocītu skaitu < 15 , un sākotnējā maksimālā barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaita (eos/hpf), pēc Histoloģiskās vērtēšanas sistēmas (EoEHSS) iegūtā vidējā absolūtā novērtējuma, pēc EoEHSS iegūtā absolūtā stadijas novērtējuma un absolūtā EoE Endoskopiskā atsaucē novērtējuma (EoE-EREFS) pārmaiņas. Ietekme uz EoE pazīmēm tika vērtēta, izmantojot novērotāja ziņotos iznākumus, aprūpētājiem paredzēto pediatrikā EoE pazīmju/simptomu anketu (PESQ-C), lai vērtētu to dienu daļu, kurās ir bijusi viena vai vairākas EoE pazīmes, un pediatrikā eozinofilā ezofagīta simptomu vērtēšanas skalu (PEESS), lai vērtētu EoE pazīmju biežumu un smagumu.

A daļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 30. tabulā un tālāk.

30. tabula. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļas 16. nedēļas beigās novērotie dupilumaba efektivitāti raksturojošie rezultāti 1–11 gadus vecajām pētāmajām personām ar EoE

	Dupilumabs ^a N = 37	Placebo N = 34	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)
Primārais mērķa kritērijs			
Histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaitu ≤ 6 eos/hpf) sasniegušo pētāmo personu daļa, n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundārie mērķa kritēriji			
Maksimālo barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaitu < 15 eos/hpf sasniegušo pētāmo personu daļa, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Sākotnējā maksimālā barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaita (eos/hpf) procentuālās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (%) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Pēc histoloģiskās vērtēšanas sistēmas (EoEHSS) iegūtā sākotnējā vidējā pakāpes novērtējuma (0–3 ^d) absolūtās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Pēc EoEHSS iegūtā sākotnējā vidējā stadijas novērtējuma (0–3 ^d) absolūtās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Sākotnējā EoE endoskopiskā atsaucē novērtējuma (EoE-	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

	Dupilumabs^a N = 37	Placebo N = 34	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)
EREFS) (0–18°) absolūtās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)			

^a DUPIXENT tika vērtēts, izmantojot diferencētas dozēšanas shēmas, pamatojoties uz ķermeņa masu: no ≥ 5 līdz < 15 kg (100 mg Q2W), no ≥ 15 līdz < 30 kg (200 mg Q2W) un no ≥ 30 līdz < 60 kg (300 mg Q2W).

^b Vērtējot histoloģisko remisiju, procentuālo daļu atšķirības tika aprēķinātas pēc Mantela-Henšela metodes, rezultātus koriģējot pēc sākotnējās ķermeņa masas grupas (no ≥ 5 līdz < 15 kg, no ≥ 15 līdz < 30 kg un no ≥ 30 līdz < 60 kg).

^c Absolūtās vai procentuālās pārmaiņas ir aprēķinātas, izmantojot ANCOVA modeli ar sākotnējo mērījumu rezultātu kā līdzvērtīgo mainīgo, un terapijas shēmu atkarībā no iedalījuma sākotnējās ķermeņa masas grupā (no ≥ 5 līdz < 15 kg, no ≥ 15 līdz < 30 kg un no ≥ 30 līdz < 60 kg) kā fiksētus faktoros.

^d Novērtējums pēc EoEHSS (0–3 vērtējumi). Lielāks to skaits norāda uz smagākām un izteiktākām histoloģiskām patoloģijām.

^e Kopējais novērtējums pēc EoE-EREFS (0–18 vērtējumi). Lielāks to skaits norāda uz nelabvēlīgākiem endoskopiski atklātiem iekaisumiem un pārveidojumiem.

Pētījuma A daļā histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilu skaitu ≤ 6 eos/hpf) bija sasniegusi lielāka dupilumaba lietošanai randomizēto pacientu daļa nekā placebo lietošanai randomizēto pacientu daļa. To pētāmo personu daļa, kurām A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas bija novērota histoloģiska remisija, B daļā nemainījās 52 nedēļas pēc kārtas.

A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas ar dupilumabu pēc PESQ-C iegūtajiem rezultātiem tika novērota skaitliska to dienu skaita uzlabošanās, kurās bija viena vai vairākas EoE pazīmes, un B daļā tā nemainījās 52 nedēļas pēc kārtas.

Vērtējot pēc PEES-Caregiver anketas izmantošanas rezultātiem, A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas tika novērota nomināli nozīmīga EoE pazīmju biežuma un smaguma samazināšanās. B daļā PEES-Caregiver anketa netika izmantota.

Klīniskā efektivitāte hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) gadījumā

Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) programma ietvēra divus randomizētus, dubultmaskētus, daudzcentru, paralēlu grupu, ar placebo kontrolētus 52 nedēļas ilgas terapijas pētījumus (BOREAS un NOTUS), kuros bija iekļauti kopumā 1874 pieauguši pacienti ar HOPS, lai novērtētu dupilumabu kā balstterapijas papildlīdzekli.

Abos pētījumos bija iekļauti pacienti ar HOPS diagnozi un vidēji smagiem vai smagiem gaisa plūsmas ierobežojumiem (FEV_1/FVC attiecība pēc bronhodilatatora lietošanas $< 0,7$ un FEV_1 pēc bronhodilatatora lietošanas 30–70 % no prognozētās vērtības), hronisku produktīvu klepu vismaz 3 mēnešus pēdējā gada laikā un minimālais eozinofilo leukocītu skaits asinīs atlases laikā 300 šūnas/ μ l. Pacientu stāvoklis nebija kontrolēts, Zāļu izpētes padomes (*Medical Research Council; MRC*) dispnojas indeksa vērtība bija ≥ 2 (diapazons 0–4) un paasinājumu vēsturē bija vismaz 2 vidēji smagi un 1 smags paasinājums iepriekšējā gada laikā, neraugoties uz trīskāršu balstterapiju ar ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonistu (IDMA), ilgstošas darbības bēta agonistu (IDBA) un inhalējamu kortikosteroīdu (IKS). Ja IKS nebija piemērots, pacientiem bija atļauts saņemt balstterapiju ar IDMA un IDBA. Paasinājumi bija definēti kā vidēji smagi, ja bija nepieciešama ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām, un kā smagi, ja to dēļ bija nepieciešama hospitalizācija vai 24 stundas ilga novērošana neatliekamās palīdzības vai intensīvās terapijas nodaļā.

Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai 52 nedēļas saņemtu 300 mg dupilumaba ik pēc divām nedēļām (Q2W) vai placebo papildus fona balstterapijai.

Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu ikgadējais rādītājs 52 nedēļu terapijas periodā. Sekundārie mērķa kritēriji bija FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. un 52. nedēļai kopējā populācijā un tādu pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējais FeNO līmenis ir ≥ 20 ppb, Sv. Džordža respiratorās anketas (*St. George's Respiratory Questionnaire*; SGRQ) kopējās indeksa vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai un vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu ikgadējais rādītājs 52 nedēļu terapijas periodā tādu pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējais FeNO līmenis ir ≥ 20 ppb.

Demogrāfiskās un pirmsterapijas īpašības pētījumos BOREAS un NOTUS ir norādītas 31. tabulā.

31. tabula. Demogrāfiskās un pirmsterapijas īpašības (BOREAS un NOTUS)

Parametrs	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Vidējais vecums (gadi) ($\pm$ SN)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Vīrieši (%)	66,0	67,6
Baltā rase (%) ^c	84,1	89,6
Smēķēšanas anamnēze, vidēji (paciņgadi) ($\pm$ SN)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Pašlaik smēķētājs (%)	30	29,5
Emfizēma (%)	32,6	30,4
HOPS vidējais ilgums (gadi) ($\pm$ SN)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Vidēji smagu ^a vai smagu ^b paasinājumu vidējais skaits iepriekšējā gadā ($\pm$ SN)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Smagu paasinājumu ^b vidējais skaits iepriekšējā gadā ($\pm$ SN)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
HOPS fona terapija randomizācijas brīdī: IKS/IDMA/IDBA (%)	97,6	98,8
Vidējā FEV ₁ /FVC attiecība pēc bronhodilatatora lietošanas ($\pm$ SN)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Vidējais FEV ₁ pirms bronhodilatatora lietošanas (l) ($\pm$ SN)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Vidējais FEV ₁ pēc bronhodilatatora lietošanas (l) ($\pm$ SN)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Vidējā procentuālā prognozētā FEV ₁ vērtība pēc bronhodilatatora lietošanas (%) ($\pm$ SN)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Vidējā procentuālā prognozētā FEV ₁ vērtība pēc bronhodilatatora lietošanas <50 % (%) ($\pm$ SN)	467 (49,7)	478 (51,3)
Vidējā SGRQ kopējā indeksa vērtība ($\pm$ SN)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Vidējā E-RS:COPD vērtība [kopējā indeksa vērtība] ($\pm$ SN)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Vidējā BODE indeksa vērtība ($\pm$ SN)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Vidējais FeNO ppb līmenis ($\pm$ SN)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs pirms terapijas sākuma (šūnas/ μ l) ($\pm$ SN)	401 (298)	407 (336)
Eozinofilo leukocītu skaita asinīs pirms terapijas sākuma mediāna (šūnas/ μ l) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

IKS - inhalējams kortikosteroīds; IDMA - ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonists; IDBA - ilgstošas darbības bēta agonists, FEV₁- forsētas izelpas tilpums 1 sekundē (*forced expiratory volume in 1 second*); FVC - forsēta vitālā kapacitāte (*forced vital capacity*); FeNO - izelpotā slāpekļa oksīda frakcija (*fraction of exhaled nitric oxide*); BODE - ķermeņa masas indekss, gaisa plūsmas nosprostošanās, dispnoja, slodzes panesamība (*body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity*).

^a Ar sistēmiski lietotiem kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām ārstēti paasinājumi.

^b Paasinājumi, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija vai novērošana neatliekamās palīdzības/intensīvās terapijas nodaļā > 24 stundas.

^c Pētījumā BOREAS 0,5 % dalībnieku bija melnādainie, bet 14,3 % - aziāti. Pētījumā NOTUS 1,3 % dalībnieku bija melnādainie, bet 1,1 % - aziāti.

Paasinājumi

Abos pētījumos dupilumabam tika pierādīta statistiski nozīmīga vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu ikgadējā rādītāja samazināšanās salīdzinājumā ar placebo, ja tas tika pievienots fona balstterapijai (skatīt 32. tabulu).

32. tabula. Vidēji smagu^a vai smagu^b HOPS paasinājumu ikgadējais rādītājs pētījumos BOREAS un NOTUS

Pētījums	Terapija (N)	Rādītājs (paasinājumi gadā)	Rādītāja attiecība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	Paasinājumu rādītāja samazinājums (%) salīdzinājumā ar placebo
Primārais mērķa kritērijs: vidēji smagi ^a vai smagi ^b HOPS paasinājumi				
BOREAS	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857) ^c	30 %
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823) ^d	34 %
	Placebo (N=465)	1,30		
Primārā mērķa kritērija apvienotā komponente ^e : smagi ^b HOPS paasinājumi				
BOREAS un NOTUS	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām (N=938)	0,08	0,674 (0,438 līdz 1,037)	33 %
	Placebo (N=936)	0,12		

^a Ar sistēmiski lietotiem kortikosteroīdiem un/vai antibiotikām ārstēti paasinājumi.

^b Paasinājumi, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija vai > 24 stundas ilga novērošana neatliekamās palīdzības/intensīvās terapijas nodaļā vai kas izraisa nāvi.

^c p vērtība = 0,0005.

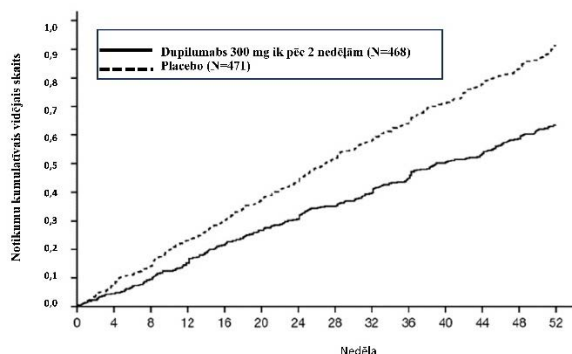
^d p vērtība = 0,0002.

^e Primārā mērķa kritērija komponentes analīze netika koriģēta atbilstoši daudzējādībai.

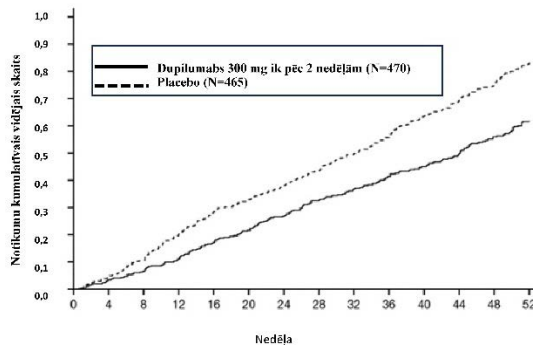
Abos pētījumos 52 nedēļu laikā novērotais kumulatīvais vidēji smagu vai smagu paasinājumu vidējais skaits ar dupilumabu ārstētiem pacientiem bija mazāks nekā placebo lietošanas gadījumā (skatīt 11.a un 11.b attēlu).

11. attēls. Kumulatīvais vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu vidējais skaits 52 nedēļu laikā pētījumos BOREAS un NOTUS

11.a attēls. BOREAS



11.b attēls NOTUS



Pacienti, kuri saņēma dupilumabu, laiks līdz pirmajam vidēji smagajam vai smagajam HOPS paasinājumam bija ilgāks nekā placebo lietošanas gadījumā pētījumā BOREAS (RA: 0,803; 95 % TI: 0,658, 0,980) un NOTUS (RA: 0,71; 95 % TI: 0,57, 0,889).

Pētījuma BOREAS (N=383) apakšgrupas analīzē par pacientiem ar augstāku sākotnējo FeNO līmeni (≥ 20 ppb) tika konstatēts, ka dupilumabs statistiski nozīmīgi samazina vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu ikgadējo rādītāju salīdzinājumā ar placebo (rādītāja attiecība: 0,625; 95 % TI: 0,45, 0,869; $p=0,005$). Pētījumā NOTUS tika konstatēts, ka ārstēšana ar dupilumabu salīdzinājumā ar placebo lietošanu nodrošina nomināli nozīmīgu vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu ikgadējā rādītāja samazināšanos tādu pacientu apakšgrupā, kuriem ir augstāks sākotnējais FeNO līmenis (≥ 20 ppb) (N=355) (rādītāja attiecība: 0,471; 95 % TI: 0,328, 0,675; $p < 0,0001$).

Vidēji smagu vai smagu paasinājumu ikgadējā rādītāja samazināšanās tika novērota visās iepriekš definētajās apakšgrupās, tai skaitā atkarībā no vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas statusa, eozinofilo leukocītu skaita asinīs, paasinājumu skaita iepriekšējā gada laikā (≤ 2 , 3 un ≥ 4), lielas IKS devas lietošanas pētījuma sākumā un procentuālās prognozētās FEV₁ vērtības pēc bronhodilatatora lietošanas pētījuma sākumā (<50 %, ≥ 50 %). Pacienti ar emfizēmu vidēji smagu vai smagu paasinājumu rādītāja samazinājums bija tāds pats kā kopējā populācijā.

Plaušu darbība

Abos pētījumos dupilumabam tika pierādīta statistiski nozīmīga FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas uzlabošanās 12. un 52. nedēļā salīdzinājumā ar placebo, ja tas tika pievienots fona balstterapijai (skatīt 33. tabulu). Izteiktāka plaušu darbības uzlabošanās (FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas LS vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu) ar dupilumabu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika novērota jau 2. nedēļā (BOREAS) (pirmais novērtējums) un 4. nedēļā (NOTUS), un tā saglabājās arī 52. nedēļā (skatīt 12.a un 12.b attēlus).

Pētījumā BOREAS dupilumaba lietotājiem strauja FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas, FEV₁/FVC attiecības pēc bronhodilatatora lietošanas un FVC pirms bronhodilatatora lietošanas uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, tika novērota jau 2. nedēļā (pirmais novērtējums) un saglabājās līdz 52. nedēļai. Pētījumā NOTUS dupilumaba lietotājiem strauja FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas, FEV₁/FVC attiecības pēc bronhodilatatora lietošanas uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, tika novērota jau attiecīgi 8. un 2. nedēļā un saglabājās līdz 52. nedēļai.

33. tabula. Plaušu funkcionālo mērķa kritēriju vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma pētījumos BOREAS un NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupiluma bs (N=468)	Placebo (N=471)	Atšķirība (95 % TI) starp dupilumabu un placebo	Dupiluma bs (N=470)	Placebo (N=465)	Atšķirība (95 % TI) starp dupilumabu un placebo
FEV ₁ pirms bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai, MK vidējā vērtība (SK)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042-0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040-0,124) ^f
FEV ₁ pirms bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, MK vidējā vērtība (SK) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038-0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011-0,113) ^g
FEV ₁ pēc bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai, MK vidējā vērtība (SK)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030-0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023-0,121) ^h
FEV ₁ /FVC attiecības pēc bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai, MK vidējā vērtība (SK)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005-0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006-0,028) ⁱ
FVC pirms bronhodilatatora lietošanas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai, MK vidējā vērtība (SK)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016-0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005-0,126) ^j

MK - mazākie kvadrāti (*least squares*), SK - standarta kļūda (SK), FEV₁ - forsētas izelpas tilpums 1 sekundē, FVC - forsētā vitālā kapacitāte.

^ap vērtība < 0,0001, ^bp vērtība = 0,0003 (visas vērtības ir statistiski nozīmīgas salīdzinājumā ar placebo, veicot korekciju atbilstoši daudzējādībai).

^cnominālā p vērtība = 0,0010, ^dnominālā p vērtība = 0,0016, ^enominālā p vērtība = 0,0103.

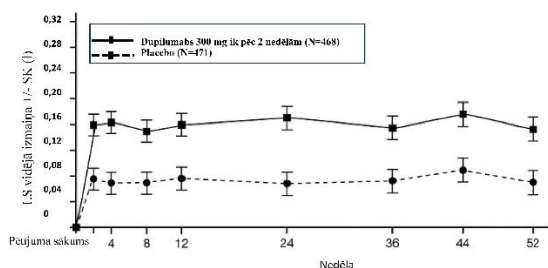
^fp vērtība = 0,0001, ^gp vērtība = 0,0182 (visas vērtības ir statistiski nozīmīgas salīdzinājumā ar placebo, veicot korekciju atbilstoši daudzējādībai).

^hnominālā p vērtība = 0,0042, ⁱnominālā p vērtība = 0,0020, ^jnominālā p vērtība = 0,0327.

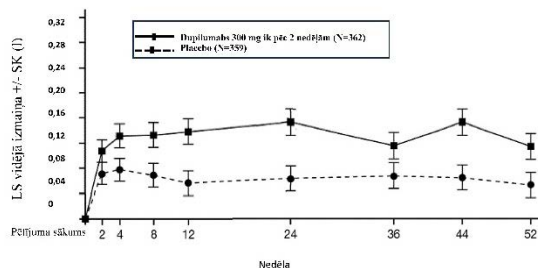
^k Efektivitātes rezultāti attiecībā uz FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas izmaiņām no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai ir norādīti 721 no 935 pacientiem, kuri pabeidza 52 nedēļu terapijas periodu vai datu analīzes laikā bija pārtraukuši dalību pētījumā.

12. attēls. FEV₁ (l) pirms bronhodilatatora lietošanas vidējās izmaiņas laika gaitā no pētījuma sākuma pētījumā BOREAS un NOTUS^a

12.a attēls. BOREAS



12.b attēls NOTUS



^a Efektivitātes rezultāti attiecībā uz FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas vidējām izmaiņām laika gaitā ir norādīti 721 no 935 pacientiem, kuri pabeidza 52 nedēļu terapijas periodu vai datu analīzes laikā bija pārtraukuši dalību pētījumā.

Pētījumā BOREAS (N=383) tādu pacientu apakšgrupas analīzē, kuriem bija augstāks sākotnējais FeNO līmenis (≥ 20 ppb), tika konstatēts, ka ārstēšana ar dupilumabu statistiski nozīmīgi uzlaboja FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai (MK vidējā izmaiņa: 0,232 dupilumabam salīdzinājumā ar 0,108 placebo; MK vidējā atšķirība: 0,124 [95 % TI: 0,045, 0,203]; $p=0,002$) un 52. nedēļā (MK vidējā izmaiņa: 0,247 dupilumabam salīdzinājumā ar 0,120 placebo; MK vidējā atšķirība: 0,127 [95 % TI: 0,042, 0,212]; $p=0,003$), salīdzinot ar placebo. Pētījumā NOTUS pacientu ar augstāku sākotnējo FeNO līmeni (≥ 20 ppb) apakšgrupā 12. nedēļā tika novērota statistiski nozīmīga uzlabošanās salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (N=355; MK vidējā izmaiņa: 0,221 dupilumabam salīdzinājumā ar 0,081 placebo; MK vidējā atšķirība: 0,141 [95 % TI: 0,058, 0,223]; $p=0,001$). Ārstēšana ar dupilumabu salīdzinājumā ar placebo pētījumā NOTUS pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējais FeNO līmenis bija augstāks (≥ 20 ppb), 52. nedēļā uzlaboja FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas (N=264; MK vidējā izmaiņa: 0,176 dupilumabam salīdzinājumā ar 0,095 placebo; MK vidējā atšķirība: 0,081 [95 % TI: -0,019, 0,181]), taču tas nebija statistiski nozīmīgi.

Plaušu darbības uzlabošanās, vērtējot pēc FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas, tika novērota visās iepriekš definētajās apakšgrupās, tai skaitā atkarībā no vecuma, dzimuma, rases, smēķēšanas statusa, eozinofilo leukocītu skaita asinīs, paasinājumu skaita iepriekšējā gada laikā (≤ 2 , 3 un ≥ 4), lielas IKS devas lietošanas pētījuma sākumā un procentuālā prognozētā FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas pētījuma sākumā ($<50\%$, $\geq 50\%$). Pacienti ar emfizēmu plaušu darbības uzlabojums, vērtējot pēc FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas, bija līdzīgs kā kopējā populācijā.

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Pētījumā BOREAS ar dupilumabu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika novērota statistiski nozīmīga SGRQ kopējās indeksa vērtības uzlabošanās (MK vidējā izmaiņa: -9,73 dupilumabam salīdzinājumā ar -6,37 placebo; MK vidējā atšķirība: -3,36 [95 % TI: -5,46, -1,27]; $p=0,0017$). Pētījumā NOTUS dupilumabs salīdzinājumā ar placebo 52. nedēļā nomināli uzlaboja SGRQ kopējo indeksa vērtību (MK vidējā izmaiņa: -9,82 dupilumabam salīdzinājumā ar -6,44 placebo; MK vidējā atšķirība: -3,37; 95 % TI: -5,81, -0,93]; $p=0,007$).

Pacienti, kuriem FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas ir $<30\%$ vai $>70\%$

Pacienti, kuriem FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas atlases laikā bija $<30\%$ vai $>70\%$, netika iekļauti pētījumos BOREAS un NOTUS. Taču ir pieejams ierobežots datu daudzums par pacientiem, kuriem FEV₁ pēc bronhodilatatora lietošanas pirms terapijas ir $<30\%$ vai $>70\%$.

Klīniskā efektivitāte, ārstējot hronisku spontānu nātreni (HSN)

Hroniskas spontānas nātrenes (HSN) ārstēšanas izstrādes programmā bija trīs randomizēti dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti 24 nedēļu terapijas daudzcentru pētījumi (CUPID A, CUPID B un CUPID C) ar paralēlām grupām. Visos klīniskajos pētījumos par HSN ārstēšanu dupilumabs tika lietots kombinācijā ar H₁ antihistamīna līdzekļiem. Dupilumaba efektivitāti pacientiem ar HSN pamato rezultāti, kas iegūti pētījumos CUPID A un C, kuros bija iekļauti pieauguši un (6–17 gadus veci) pediatriki pacienti, kuriem bija simptomi, lai gan tika lietoti H₁ antihistamīna līdzekļi, un ar IgE antiviēlām neārstēti pacienti ar HSN. Dupilumaba drošumu pacientiem ar HSN pamato pētījumu CUPID A, B un C rezultāti. Pētījumos CUPID dupilumaba grupu pacienti 1. dienā saņēma subkutānas dupilumaba 600 mg injekcijas, un pēc tam viņi ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg dupilumaba. Pusaudzū vecuma pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg 1. dienā saņēma 400 mg dupilumaba, un pēc tam viņi ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 200 mg dupilumaba.

Pētījumi CUPID A un C

Pētījumos CUPID A un C tika vērtēta dupilumaba efektivitāte dalībniekiem ar HSN, kuriem bija simptomi, lai gan tika lietoti H₁ antihistamīna līdzekļi, un ar IgE antiviēlām neārstēti dalībnieki. Šajos pētījumos bija iekļauti 289 pacienti vecumā no 6 gadiem, kuri tika randomizēti dupilumaba saņemšanai ik pēc 2 nedēļām (N = 144) vai placebo saņemšanai (N = 145) papildus fona terapijai ar antihistamīna līdzekļiem.

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija nātrenes sākotnējās aktivitātes (novērtējuma pēc UAS7 skalas) izmaiņas septiņu dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai. Slimības smagums tika noteikts pēc nātrenes aktivitātes iknedēļas novērtējuma (0–42 vērtējumpunkti pēc UAS-7 skalas), kas apvieno niezes smaguma iknedēļas novērtējumu (0–21 vērtējumpunkts pēc ISS7 skalas) un nātrenes gadījumu skaita iknedēļas novērtējumu (0–21 vērtējumpunkts pēc HSS7 skalas).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija niezes sākotnējā smaguma (novērtējuma pēc ISS7 skalas) izmaiņas 7 dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai. Novērtējums pēc ISS7 skalas bija definēts kā katru dienu vienā un tajā pašā dienas laikā 7 dienu periodā saskaņā ar niezes smaguma skalu (*itch severity score*; ISS) iegūto vērtējumpunktu summa (0–21).

Papildu sekundārie mērķa kritēriji bija nātrenes sākotnējā smaguma pārmaiņas 7 dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai (vērtējot pēc HSS7 skalas) un to pacientu daļa, kuri pētījuma 24. nedēļā bija sasnieguši attiecīgi ≤ 6 vērtējumpunktus un 0 vērtējumpunktu pēc UAS7 skalas.

Pētījumos CUPID A un C iesaistīto pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā norādīts 34. tabulā.

34. tabula. Pētījumu CUPID A un C dalībnieku demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā

Rādītājs	Pētījums CUPID A (N = 138)	Pētījums CUPID C (N = 151)	Kopējais skaits (N = 289)
Vidējais vecums (gadi) (SK)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
Vīrieši, %	34,1	29,8	31,8
Vidējais KMI (kg/m ²) (SK)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Slimības vidējais ilgums (SK)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc UAS7 (SK)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Smagas HSN aktivitāte (novērtējums pēc UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc ISS7 (SK)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc HSS7 (SK)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)

Sākotnējais vidējais UCT rezultāts (SK)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Sākotnējā kopējā IgE līmeņa (SV/ml) mediāna	101,0	107,3	103,0

Pētījumu CUPID A un C primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtēšanas rezultāti ir norādīti 35. tabulā.

35. tabula. Pētījumu CUPID A un C primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtēšanas rezultāti

	Pētījums CUPID A			Pētījums CUPID C		
	Dupilumabs (N = 70)	Placebo (N = 68)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b	Dupilumabs (N = 74)	Placebo (N = 77)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b
Primārais mērķa kritērijs						
Pēc UAS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Sekundārie mērķa kritēriji						
Pēc ISS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Pēc HSS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumabs (N = 70)	Placebo (N = 68)	Izredžu attiecība (95 % TI) pēc dupilumaba lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu^b	Dupilumabs (N = 74)	Placebo (N = 77)	Izredžu attiecība (95 % TI) pēc dupilumaba lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu^b
To pacientu daļa, kuriem 24. nedēļā pēc UAS7 iegūtais vērtējumpunktu skaits bija ≤ 6 ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
To pacientu daļa, kuriem 24. nedēļā pēc UAS7 iegūtais vērtējumpunktu skaits bija 0 ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

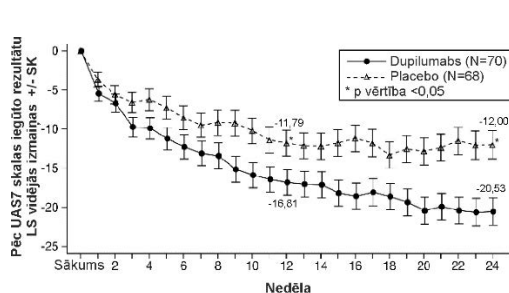
^a Parādītās vērtības ir nepārtraukto mainīgo sākotnējo vērtību LS vidējās izmaiņas (SK) un reaģējušo pacientu skaits un procentuālā daļa, vērtējot pēc binārajiem mainīgajiem.

^b Atšķirība ir nepārtraukto mainīgo LS vidējās atšķirības un izredžu attiecība, vērtējot pēc binārajiem mainīgajiem.

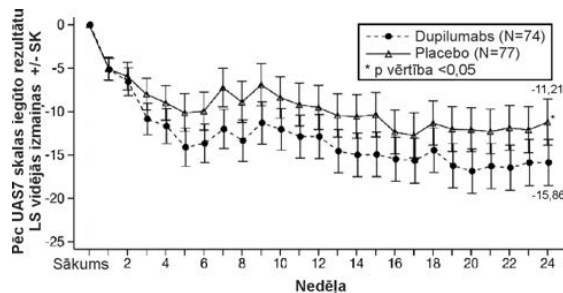
Ārstēšana ar dupilumabu laika gaitā līdz 24 nedēļu terapijas perioda beigām uzlaboja pēc UAS7 skalas iegūto rezultātu (13. attēls).

13. attēls. Pētījumu CUPID A un C ITT populācijās līdz 24. nedēļai novērotās pēc UAS7 skalas iegūto rezultātu LS vidējās izmaiņas

13.a attēls Pētījums A



13.b attēls Pētījums C



24 nedēļu laikā tika novērota līdzīga pēc HSS7 un ISS7 skalas iegūtā novērtējuma uzlabošanās.

Pediātriskā populācija

Atopiskais dermatīts

Ir noteikts dupilumaba drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma ar atopisko dermatītu. Dupilumaba lietošanu šajā vecuma grupā pamato pētījuma AD-1526 rezultāti par 251 pusaudzi vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kam bija vidēji smags vai smags atopiskais dermatīts, pētījuma AD-1652 rezultāti par 367 pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kam bija smags atopiskais dermatīts un pētījuma AD-1539 rezultāti par 162 bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, kam bija vidēji smags vai smags atopiskais dermatīts (125 no šiem pacientiem bija smags atopiskais dermatīts). Ilgtermiņa lietošanu pamato pētījuma AD-1434 rezultāti par 823 pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. No šiem pētījuma dalībniekiem 275 pacienti bija pusaudži, 368 pacienti bija 6 līdz 11 gadus veci bērni un 180 pacienti bija 6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni. Šo zāļu drošums un efektivitāte 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem, 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem, kam bija atopiskais dermatīts, kopumā bija līdzīga (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo zāļu drošums un efektivitāte 6 mēnešu vecumu nesasnējušiem pediātriskiem pacientiem, kam ir atopiskais dermatīts, nav noteikta.

Astma

Pētījumā QUEST tika iesaistīti pavisam 107 pusaudži ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 12 līdz 17 gadiem, un šie pacienti saņēma vai nu 200 mg (N=21), vai arī 300 mg (N=18) dupilumaba (vai atbilstošu placebo pa 200 mg [N=34] vai 300 mg [N=34] ik pēc divām nedēļām. Iedarbīgums attiecībā uz smagiem astmas paasinājumiem un plaušu funkcijām tika novērots gan pusaudžiem, gan pieaugušajiem. Gan katru otro nedēļu lietotas 200 mg, gan katru otro nedēļu lietotās 300 mg devas grupā tika novērota nozīmīga FEV₁ uzlabošanās (vidējās LS izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai) (attiecīgi 0,36 l un 0,27 l). 200 mg devas, ko lieto reizi 2 nedēļās, grupā pacientiem novērotais smagu paasinājumu biežuma samazinājums atbilda pieaugušajiem novērotajam. Drošuma profils pusaudžiem un pieaugušajiem kopumā bija līdzīgs.

Nemaskētā, ilgtermiņa pētījumā (TRAVERSE) tika iesaistīti pavisam 89 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu astmu. Šajā pētījumā efektivitāte tika mērīta kā sekundārs mērķa kritērijs, rezultāti bija līdzīgi tiem, kādi bija novēroti pivotālajos pētījumos, un saglabājās līdz 96 nedēļām.

Pētījumā VOYAGE, kurā pētītās devas bija 100 mg Q2W un 200 mg Q2W, bija iesaistīti pavisam 408 bērni ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem. Dupilumaba 300 mg Q4W efektivitāte bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ir ekstrapolēta no dupilumaba 100 mg un 200 mg devu Q2W efektivitātes pētījumā VOYAGE un 200 mg un 300 mg devu Q2W efektivitātes pieaugušajiem un pusaudžiem (QUEST). Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījuma VOYAGE terapijas periodā, varēja piedalīties nemaskētā turpinājuma pētījumā (EXCURSION). Šajā pētījumā 300 mg Q4W shēma tika piemērota 18 (no ≥ 15 kg līdz < 30 kg) no 365 pacientiem, un šiem pacientiem novērotais drošuma profils bija līdzīgs pētījumā VOYAGE novērotajam. Drošums un efektivitāte pediātriskajiem pacientiem ar astmu vecumā līdz 6 gadiem nav pierādīta.

Eozinofīlais ezofagīts

Ir noteikts dupilumaba drošums un efektivitāte, ārstējot EoE 1–17 gadus veciem pediatriem pacientiem. Dupilumaba lietošanu šajā populācijā pamato adekvātu un labi kontrolētu pētījumu rezultāti un papildu dati par farmakokinētiku. Pētījuma TREET A un B daļā 72 pediatriki pacienti 24 nedēļas pēc kārtas QW saņēma pa 300 mg dupilumaba vai placebo. No 37 ar dupilumabu A un B daļā ārstētajiem pacientiem pētījuma TREET C daļā vēl 28 nedēļas tika turpināts ārstēt 34 pacientus, QW lietojot pa 300 mg dupilumaba. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā 71 pediatrikais pacients vecumā no 1 līdz 11 gadiem 16 nedēļas pēc kārtas saņēma vai nu dupilumabu pa 100 mg Q2W, pa 200 mg Q2W vai 300 mg Q2W vai placebo. Visi šie 37 ar dupilumabu pētījuma A daļā ārstētie pacienti EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā vēl 36 nedēļas tika turpināti ārstēt, izmantojot iepriekšminētās dupilumaba shēmas. Dupilumaba lietošanu pa 300 mg QW 1–11 gadus veciem pacientiem, kuriem ir EoE un ķermeņa masa ≥ 40 kg, pamato arī dati par populācijā novēroto farmakokinētiku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dupilumaba drošums un efektivitāte pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ir bijusi līdzīga (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Hroniska spontāna nātrene

Pētījumos CUPID A, B un C pavisam tika iekļauti 12 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem bija HSN un kuri saņēma 200 mg dupilumaba ik pēc 2 nedēļām (ja viņu ķermeņa masa bija no 30 kg līdz < 60 kg) vai 300 mg dupilumaba ik pēc 2 nedēļām (ja viņu ķermeņa masa bija ≥ 60 kg) vai placebo. Dupilumaba efektivitāti, pusaudžiem ārstējot HSN, pamato ekstrapolācijas rezultāti par efektivitāti pieaugušajiem ar šo slimību. Pusaudžiem ieteicamā deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par dupilumabu astmas ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par dupilumabu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās deguna polipozes, *prurigo nodularis* un hroniskas obstruktīvas slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pienākums attiecībā uz plānotajiem pētījumiem par atopiskā dermatīta un EoE ārstēšanu bērniem ir izpildīts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dupilumaba farmakokinētika pacientiem ar atopisko dermatītu, astmu, HRSaDP, PN, EoE un HOPS ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Pēc 75–600 mg dupilumaba devas vienreizējas subkutānas (s.c.) ievadīšanas pieaugušajiem laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas serumā sasniegšanai (t_{max}) bija 3–7 dienas. Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas (FK) analīzē noteikto dupilumaba absolūtā biopieejamība pēc s.c. ievadīšanas AD, astmas, HRSaDP, EoE, HOPS un HSN pacientiem ir līdzīga un atrodas robežās no 61 % līdz 64 %.

Līdzsvara koncentrācija pēc 600 mg sākumdevas un katru otro nedēļu lietotas 300 mg devas, kā arī pēc katru otro nedēļu lietotas 300 mg devas bez piesātinošas devas tika sasniegta 16. nedēļā. Visos klīniskajos pētījumos vidējā $\pm$ SN minimālā koncentrācija bija no $55,3 \pm 34,3$ $\mu\text{g/ml}$ līdz $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$ pēc 300 mg ievadīšanas Q2W, no $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ līdz 195 ± 71 $\mu\text{g/ml}$ pēc 300 mg ievadīšanas ik pēc nedēļas, un no $29,2 \pm 18,7$ līdz $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ pēc 200 mg ievadīšanas Q2W.

Izkliede

Populācijas FK analīzē noteiktais dupilumaba izklijes tilpums ir aptuveni 4,6 l, kas liecina, ka dupilumabs izplatās galvenokārt asinsvadu sistēmā.

Biotransformācija

Specifiski metabolisma pētījumi nav veikti, jo dupilumabs ir proteīns. Paredzama dupilumaba sašķelšanās līdz nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Dupilumaba eliminācija notiek pa paralēliem lineāriem un nelineāriem ceļiem. Ja dupilumaba koncentrācija ir augstāka, eliminācija notiek galvenokārt nepiesātināmās proteolīzes ceļā, savukārt tad, ja tā ir zemāka, dominē nelineārā un piesātināmā IL-4R α mērķa mediētā eliminācija. Pēc pēdējās līdzsvara stāvoklī lietotās 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W vai 200 mg Q4W dupilumaba devas laika mediāna līdz brīdim, kad dupilumaba līmenis pazeminājās zem noteikšanas robežvērtības, saskaņā ar aprēķinātajiem analīzes rezultātiem par FK populācijā, bija 9–13 nedēļas pieaugušajiem un pusaudžiem un attiecīgi 1,5 un 2,5 reizes ilgāka 6 līdz 11 gadus veciem bērniem un 6 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem.

Linearitāte/nelinearitāte

Nelineārā klīrensa dēļ dupilumaba kopējā iedarbība, izsakot ar laukumu zem koncentrācijas-laika līknes, palielinās līdz ar devas pieaugumu vairāk nekā proporcionālā veidā, lietojot vienreizējas s.c. devas no 75 līdz 600 mg.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Dzimumam populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

No 1539 pacientiem ar atopisko dermatītu, tai skaitā pacientiem ar atopisko plaukstu un pēdu dermatītu, kuri saņēma dupilumabu 2. fāzes devu ranžēšanas pētījumā vai kādā no ar placebo kontrolētajiem 3. fāzes pētījumiem, 71 pacienta vecums bija 65 vai vairāk gadi. Lai gan starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar atopisko dermatītu nenovēroja atšķirības drošuma vai efektivitātes ziņā, 65 gadus veco vai vecāko pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu, vai viņi reaģē citādi kā gados jaunāki pacienti.

Vecumam populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību. Tomēr šajā analīzē iekļāva datus tikai par 61 pacientu, kurš bija vecāks par 65 gadiem.

No 1977 pacientiem ar astmu, kuri lietoja dupilumabu, 240 pacienti bija vecumā no 65 gadiem, bet 39 pacienti – vecumā no 75 gadiem. Efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā un visā pētījuma populācijā bija līdzīgs.

Dupilumabu lietoja tika 79 pacienti ar HRsADP vecumā pēc 65 gadiem, un no tiem 11 pacientu vecums bija vismaz 75 gadi.

No 152 ar dupilumabu ārstētajiem PN slimniekiem 37 bija vismaz 65 gadus veci. No viņiem astoņi pacienti bija vismaz 75 gadus veci. Šajās vecuma grupās novērotā efektivitāte un drošums bija līdzīgs visā pētījuma populācijā novērotajai efektivitātei un drošumam.

Dupilumabu bija saņēmuši tikai divi par 65 gadiem vecāki pacienti ar EoE.

No 938 pacientiem ar HOPS, kuri tika pakļauti dupilumaba iedarbībai, pavisam 551 bija 65 gadus vecs vai vecāks, tai skaitā 116 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Efektivitāte un drošums šajā vecumā grupā bija līdzīgs kā kopējā pētījuma populācijā.

No 198 pacientiem ar HSN, kuri tika pakļauti dupilumaba iedarbībai, pavisam 30 bija 65 gadus veci vai vecāki, tai skaitā 7 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā bija līdzīgs kā kopējā pētījuma populācijā.

Rase

Rasei populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā dupilumabs ir monoklonālā antivielā, tam nav paredzama būtiska eliminācija caur aknām. Klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz dupilumaba farmakokinētiku, nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā dupilumabs ir monoklonālā antivielā, tam nav paredzama būtiska eliminācija caur nierēm. Klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz dupilumaba farmakokinētiku, nav veikti. Populācijas FK analīzē netika konstatēta vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību. Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti.

Ķermeņa masa

Pētāmajām personām ar lielāku ķermeņa masu bija mazāka dupilumaba zemākā koncentrācija, taču tam nebija nozīmīgas ietekmes uz efektivitāti. HRSaDP klīniskajos pētījumos dupilumabu lietoja tikai 6 pacienti ar ķermeņa masu ≥ 130 kg.

Pediatrikā populācija

Atopiskais dermatīts

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, vecums nav ietekmējis dupilumaba klīrensu pieaugušajiem un 6 līdz 17 gadus veciem pediatrikajiem pacientiem. 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem klīrenss paātrinājās līdz ar vecumu, tomēr atbilda ieteiktajai devu shēmai.

Dupilumaba farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem (< 6 mēnešu vecumam) un pacientiem ar ķermeņa masu < 5 kg ar atopisko dermatītu nav pētīta.

12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ar atopisko dermatītu, kuri 200 mg (< 60 kg) vai 300 mg (≥ 60 kg) devu saņēma katru otro nedēļu (Q2W), dupilumaba vidējā $\pm$ SN farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu, kuri pētījumā AD-1652 300 mg (≥ 15 kg) saņēma katru ceturto nedēļu (Q4W), dupilumaba vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. 16. nedēļā pētījumā AD-1434 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, kuriem sākumā ievadīja 300 mg (≥ 15 kg) katru ceturto nedēļu (Q4W) un kuriem zāļu deva tika palielināta līdz 200 mg (≥ 15 līdz < 60 kg) vai 300 mg (≥ 60 kg) ievadīšanai katru otro nedēļu (Q2W), vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, kuri saņēma 300 mg Q4W, pēc sākotnējo 300 mg devu ievadīšanas 1. un 15. dienā, balstoties uz FK simulāciju, ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā bija tāda pati, kā lietojot 600 mg sākumdevu 1. dienā.

6 mēnešus līdz 5 gadus vecu bērnu ar atopisko dermatītu, kuri ik pēc četrām nedēļām (Q4W) saņēma 300 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 15 līdz < 30 kg) vai 200 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 5 līdz < 15 kg), vidējā $\pm$ SN minimālā aktīvās vielas koncentrācija organismā līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ un $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Dupilumaba farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem (vecumā līdz 6 gadiem) ar astmu nav pētīta.

Pētījumā QUEST tika iesaistīti pavisam 107 pusaudži ar astmu vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Katru otro nedēļu lietotas 300 mg un 200 mg devas grupā vidējā $\pm$ SN zemākā dupilumaba koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ un $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc korekcijas, ņemot vērā ķermeņa masu, pusaudžu vecuma pacientiem netika novērotas ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

Pētījumā VOYAGE dupilumaba farmakokinētika 270 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu tika pētīta pēc subkutānas zāļu ievadīšanas 100 mg devā Q2W (91 bērnam ar ķermeņa masu < 30 kg) vai 200 mg devā Q2W (179 bērniem ar ķermeņa masu $\geq$ 30 kg). Populācijas FK analīzē aplēstais dupilumaba izkliedes tilpums bija aptuveni 3,7 l. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta laikā līdz 12. nedēļai. Vidējā $\pm$ SN līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas lietošanas bija attiecīgi $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ un $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulācijā par dupilumaba subkutānu lietošanu 300 mg devā Q4W bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu no $\geq$ 15 kg līdz < 30 kg vai no $\geq$ 30 kg līdz < 60 kg iegūtās paredzētās zemākās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī bija līdzīgas zemākajām koncentrācijām, kādas bija novērotas pēc dupilumaba lietošanas attiecīgi 200 mg devā Q2W ($\geq$ 30 kg) un 100 mg devā Q2W (< 30 kg). Bez tam simulācijā par dupilumaba subkutānu lietošanu 300 mg devā Q4W bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu no $\geq$ 15 kg līdz < 60 kg paredzētās līdzsvara zemākās koncentrācijas bija līdzīgas koncentrācijām, kādu efektivitāte ir pierādīta pieaugušajiem un pusaudžiem. Populācijas FK analīzē aplēstā laika mediāna no pēdējās līdzsvara stāvoklī lietotās devas līdz brīdim, kad dupilumaba koncentrācija kļuva zemāka par noteikšanas zemāko robežu, bija no 14 līdz 18 nedēļām visās devu grupās – 100 mg Q2W, 200 mg Q2W un 300 mg Q4W.

HRSaDP

HRSaDP bērniem parasti nerodas. Dupilumaba farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar HRSaDP nav pētīta.

PN

Dupilumaba farmakokinētika līdz 18 gadus veciem pediatrikiem pacientiem ar PN nav pētīta.

Eozinofīlais ezofagīts

Pētījuma TREET A un B daļā bija iesaistīti pavisam 35 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuru ķermeņa masa bija $\geq$ 40 kg, un viņi ik pēc nedēļas (QW) saņēma 300 mg devas. Dupilumaba vidējā ($\pm$ SN) minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

EoE ārstēšanas klīniskā pētījuma KIDS A daļā dupilumaba farmakokinētika tika vērtēta 36 bērniem 1–11 gadu vecumā, kuriem bija EoE (bērni ar ķermeņa masu no $\geq$ 5 līdz < 15 kg saņēma pa 100 mg Q2W, bērni ar ķermeņa masu no $\geq$ 15 līdz 30 kg saņēma pa 200 mg Q2W, un bērni ar ķermeņa masu no $\geq$ 30 līdz < 60 kg saņēma pa 300 mg Q2W). Dupilumaba vidējā $\pm$ SN minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Simulācijām attiecībā uz 1–11 gadus veciem pediatrikiem pacientiem tika izmantots populācijā novērotās farmakokinētikas modelis, lai prognozētu dupilumaba minimālās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī: bērni ar ķermeņa masu no $\geq$ 15 līdz 30 kg saņēma pa 200 mg Q2W (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$), bērni ar ķermeņa masu no $\geq$ 30 līdz < 40 kg saņēma pa 300 mg Q2W (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$), un bērni ar ķermeņa masu $\geq$ 40 kg saņēma pa 300 mg Q2W (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). Minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī tika simulēta arī pieaugušajiem, 12–17 gadus veciem pediatrikiem pacientiem un pacientiem ar ķermeņa masu no $\geq$ 30 līdz < 40 kg, kuri saņēma pa 300 mg Q2W (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

HOPS

Bērni ar HOPS parasti neslimo. Dupilumaba farmakokinētika pediatrikiem pacientiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar HOPS nav pētīta.

Hroniska spontāna nātrene

Farmakokinētika (< 12 gadus vecu) pediatriko pacientu, kuriem ir HSN, organismā nav noskaidrota.

Pētījumos CUPID A, B un C pavisam bija iekļauti 12 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem bija HSN. Piecu pusaudžu, kuriem bija HSN un kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām bija saņēmuši pa 200 mg vai 300 mg dupilumaba, tā stabilā stāvoklī novērotā minimālā koncentrācija bija diapazonā, kas atbilda stabilā stāvoklī novērotajai minimālajai koncentrācijai tādu pieaugušo asinīs, kuriem bija HSN un kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām bija saņēmuši pa 300 mg dupilumaba.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti (ietverot drošuma farmakoloģijas mērķa kritērijus) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Dupilumaba iespējamā mutagenitāte nav vērtēta, tomēr nav paredzams, ka monoklonālās antivielas varētu izmainīt DNS vai hromosomas.

Pētījumi par dupilumaba kancerogenitāti nav veikti. Pieejamie pierādījumi par IL-4R α inhibīciju un toksikoloģijas dati no eksperimentiem ar dzīvniekiem, kuros izmantotas surogātantivielas, neliecina, ka dupilumabs būtu saistīts ar palielinātu iespējamo kancerogenitāti.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumā ar pērtiķiem, izmantojot pērtiķa IL-4R α specifisku surogātantivielu, devās, ar kurām tika panākts IL-4R α piesātinājums, nenovēroja augļa patoloģijas.

Uzlabotā pre- un postnatālās attīstības pētījumā nekonstatēja nevēlamu ietekmi uz dzīvnieku mātītēm vai to pēcnācējiem līdz 6 mēnešu laikā pēc dzemdībām.

Ar peļu tēviņiem un mātītēm veiktos fertilitātes pētījumos, izmantojot surogātantivielu pret IL-4R α , nekonstatēja fertilitātes pasliktināšanos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīna monohidrohlorīds
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe (E260)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ja nepieciešams, pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un iepakojumā līdz 14 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C), sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2 ml šķīduma caurspīdīga silikonizēta I hidrolītiskās klases stikla pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu un ar fiksētu 27. izmēra 12,7 mm (½ collas) plānsieniņu adatu no nerūsējošā tērauda.

Iepakojumu lielums:

- 1 pilnšļirce.
- 2 pilnšļircēs.
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 6 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 2 pilnšļircēm).

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2 ml šķīduma caurspīdīga silikonizēta I hidrolītiskās klases stikla pildspalvveida pilnšļircē ar fiksētu 27. izmēra 12,7 mm (½ collas) plānsieniņu adatu no nerūsējošā tērauda.

Pildspalvveida pilnšļircēs ir pieejamas ar apaļu vāciņu un ovālu skata lodziņu, kas apvilkti ar bultu, vai ar kvadrātveida vāciņu ar rievām un ovālu skata lodziņu bez bultas.

Iepakojumu lielums:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce.
- 2 pildspalvveida pilnšļircēs.
- 6 pildspalvveida pilnšļircēs.
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 6 pildspalvveida pilnšļircēm (2 iepakojumi pa 3 pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Visaptveroši norādījumi par Dupixent pilnšļircē vai Dupixent pildspalvveida pilnšļircē ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas, šķīdumu nedrīkst lietot.

Pēc 300 mg pilnšļircēs vai pildspalvveida pilnšļircēs izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasniegt istabas temperatūru līdz 25 °C, pirms Dupixent injicēšanas nogaidot 45 minūtes.

Pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst pakļaut karstuma vai tiešu saules staru iedarbībai, un to nedrīkst kratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc lietošanas pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāievieto pret pārduršanu drošā tvertnē un jālikvidē saskaņā ar vietējiem noteikumiem. Tvertni nedrīkst nodot atsevišķai pārstrādei.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 2. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā vienreizējās lietošanas pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba (*dupilumabum*) / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba (*dupilumabum*) / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

Dupilumabs ir pilnīga cilvēka monoklonālā antiViela, kas ir iegūta no Ķīnas kāmja olnīcu (*Chinese Hamster Ovary, CHO*) šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra šo zāļu 200 mg (1,14 ml) deva satur 2,28 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, sterils šķīdums bez redzamām daļiņām, kura pH ir apmēram 5,9.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie un pusaudži

Dupixent indicēts vidēji smaga līdz smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri kandidē uz sistēmisko terapiju.

6 mēnešus līdz 11 gadus veci bērni

Dupixent lietošana indicēta smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai 6 mēnešus līdz 11 gadus veciem bērniem, kuri kandidē uz sistēmisko terapiju.

Astma

Pieaugušie un pusaudži

Dupixent ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma kā papildu balstterapijas līdzeklis, ārstējot smagu astmu ar 2. tipa iekaisumu, kam raksturīgs palielināts eozinofilo leukocītu skaits asinīs un/vai paaugstināta izelpotā slāpekļa oksīda (FeNO) frakcija, skatīt 5.1. apakšpunktu, ja slimības kontrole ar lielas devas inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS) un citu balstterapijas līdzekļu kombināciju nav pietiekama.

6 līdz 11 gadus veci bērni

Dupixent ir indicēts 6 līdz 11 gadus veciem bērniem kā papildu balstterapijas līdzeklis, ārstējot smagu astmu ar 2. tipa iekaisumu, kam raksturīgs palielināts eozinofilo leukocītu skaits asinīs un/vai paaugstināta izelpotā slāpekļa oksīda (FeNO) frakcija, skatīt 5.1. apakšpunktu, ja slimības kontrole ar vidējas vai lielas devas inhalējamiem kortikosteroīdiem (IKS) un cita balstterapijas līdzekļa kombināciju nav pietiekama.

Eozinofila ezofagīts (EoE)

Dupixent ir indicēts eozinofilā ezofagīta ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuru stāvokli nevar atbilstoši kontrolēt ar tradicionālo farmakoterapiju, kuriem ir tās nepanesība vai kuri nav šādas terapijas kandidāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniska spontāna nātrene (HSN)

Dupixent ir indicēts vidēji smagas un smagas hroniskas spontānas nātres ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma), kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija pret H₁ antihistamīna līdzekļiem un kuriem HSN nav ārstēta ar līdzekļiem, kas vērsti pret IgE.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze to slimību diagnostikā un ārstēšanā, kuru ārstēšanai dupilumabs ir indicēts (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Devas

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie

Dupilumaba ieteicamā sākumdeva pieaugušiem pacientiem ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas), pēc tam katru otro nedēļu lietojot 300 mg subkutānas injekcijas veidā.

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem)

Dupilumaba ieteicamā deva 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masamasa	Sākumdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg

6–11 gadus veci bērni

Dupilumaba ieteicamā deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1. dienā, pēc tam 300 mg 15. dienā	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)*, sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

* Devu pēc ārsta ieskatiem var palielināt līdz 200 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz mazāk par 60 kg.

6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ieteicamās dupilumaba devas ir norādītas 3. tabulā.

3. tabula. Subkutāni lietota dupilumaba deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)

Dupilumabu var lietot kopā ar arīgi lietojamiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Var lietot arīgi lietojamus kalcineīna inhibitorus, taču tie lietojami tikai problemātiskajām zonām, piemēram, sejai, kaklam, ādas saskares vietām un dzimumorgānu zonai.

Pacientiem, kuriem pēc 16 nedēļas ilgas atopiskā dermatīta ārstēšanas nav radusies atbildes reakcija, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji radusies daļēja atbildes reakcija, terapijas turpināšana ilgāk par 16 nedēļām turpmāk var panākt stāvokļa uzlabošanu. Ja dupilumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, pacientiem terapiju vēl arvien var veiksmīgi atsākt.

Astma

Pieaugušie un pusaudži

Dupilumaba ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) ir šāda:

- sākusdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas), turpmāk lietojot pa 200 mg ik pēc divām nedēļām ar subkutānu injekciju;
- pacientiem, kuriem ir smaga astma un kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, un pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību, kā arī pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusu ar deguna polipozi kā blakusslimību sākusdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas), turpmāk lietojot pa 300 mg ik pēc divām nedēļām ar subkutānu injekciju.

6 līdz 11 gadus veci bērni

Dupilumaba ieteicamā deva 6 līdz 11 gadus veciem pediatrikajiem pacientiem ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva 6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar astmu

Ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu (Q2W) vai 300 mg katru ceturto nedēļu (Q4W)
60 kg vai vairāk	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Ieteicamā deva pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ar astmu un smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību atbilstoši reģistrētajai indikācijai ir norādīta 2. tabulā.

Pacienti, kuri vienlaikus lieto perorālus kortikosteroīdus, var samazināt steroīdu devu, tiklīdz, lietojot dupilumabu, panākts klīniskais uzlabojums (skatīt 5.1. apakšpunktu). Steroīdu devu ieteicams samazināt pakāpeniski (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dupilumabs paredzēts ilgstošai lietošanai. Nepieciešamība turpināt terapiju jāvērtē vismaz reizi gadā atbilstoši ārsta novērtējumam par astmas kontroles pakāpi.

Eozinofīlais ezofagīts (EoE)

Dupilumaba ieteicamās devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg ir norādītas 5. tabulā.

5. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar EoE

Ķermeņa masa	Deva
no 15 līdz mazāk par 30 kg	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
no 30 līdz mazāk par 40 kg	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)
40 kg vai vairāk	300 mg katru nedēļu (QW)

Dupilumabs ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Hroniska spontāna nātrene (HSN)

Pieaugušie

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā dupilumaba sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam ik pēc divām nedēļām pa 300 mg dupilumaba.

Pusaudži (12–17 gadus veci)

12–17 gadus veciem pusaudžiem ieteicamā dupilumaba deva ir norādīta 6. tabulā.

6. tabula. Subkutānai ievadīšanai paredzētā dupilumaba deva 12–17 gadus veciem pusaudžiem ar HSN

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupilumaba lietošana HSN ārstēšanai ilgāk par 24 nedēļām nav pētīta. Pēc 24 nedēļām periodiski jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība. Attiecībā uz pacientiem, kuriem pat pēc 24 nedēļas ilgas HSN ārstēšanas nav novērota atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Aizmirsta deva

Ja ir izlaista iknedēļas deva, tā jāievada pēc iespējas drīzāk, no attiecīgā datuma uzsākot jaunu shēmu.

Ja ir izlaista ik pēc divām nedēļām ievadāmā deva, tā jāinjicē septiņu dienu laikā pēc devas izlaišanas, un pēc tam jāturpina pacientam sākotnēji noteiktā shēma. Ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, jānogaida līdz brīdim, kad saskaņā ar sākotnēji noteikto shēmu jāievada nākamā deva.

Ja ir izlaista ik pēc četrām nedēļām ievadāmā deva, tā jāinjicē septiņu dienu laikā pēc devas izlaišanas, un pēc tam jāturpina pacientam sākotnēji noteiktā shēma. Ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tā jāievada, un no šī datuma jāuzsāk jauna shēma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem netiek ieteikta devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieejami tikai ļoti ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Pacientiem ar astmu no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem ar atopisko dermatītu vai HSN deva atkarībā no ķermeņa masas nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu vecumā līdz 6 mēnešiem nav pierādīta. Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar ķermeņa masu < 5 kg nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba drošums un efektivitāte bērniem ar smagu astmu vecumā līdz 6 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dupilumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar EoE vecumā līdz 1 gadam vai ar ķermeņa masu < 15 kg, nav pierādīta.

Dupilumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar HSN vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Dupilumaba pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma.

Dupilumaba pilnšļirce ir paredzēta lietošanai pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma. Dupilumaba pildspalvveida pilnšļirce nav paredzēta lietošanai bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.

Dupilumabu ievada subkutānas injekcijas veidā augšstilbā vai vēderā, izņemot 5 cm rādiusu ap nabu. Ja zāles injicē cits cilvēks, var izmantot arī augšdelmu.

Katra pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei.

Indikācijām, kuru gadījumā nepieciešama sākumdeva 600 mg (skatīt sadaļu "Devas" 4.2. apakšpunktā), ievada divas 300 mg injekcijas secīgi dažādās injekciju vietās.

Injekcijas vietu katrā injekcijas reizē vēlams mainīt. Izvairieties no dupilumaba injicēšanas jutīgā vai bojātā ādā vai ādā, kur ir asinsizplūdumi vai rētas.

Ja veselības aprūpes speciālists uzskata, ka tas ir atbilstoši, dupilumabu pacients var injicēt sev patstāvīgi, vai arī to pacientam var injicēt aprūpētājs. Pirms lietošanas pacientiem un/vai aprūpētājiem jānodrošina atbilstoša apmācība par dupilumaba sagatavošanu un ievadīšanu saskaņā ar sadaļu par lietošanas pamācību (LP) lietošanas instrukcijas beigās. Dupilumabu bērniem no 12 gadu vecuma

ieteicams ievadīt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Ieteicams, lai bērniem no 6 mēnešu līdz 12 gadu vecumam dupilumabu ievadītu aprūpētājs.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Akūti astmas vai HOPS paasinājumi

Dupilumabu nedrīkst lietot astmas vai HOPS akūtu simptomu vai akūtu paasinājumu ārstēšanai. Dupilumabu nedrīkst lietot akūtas bronhospazmas vai *status asthmaticus* ārstēšanai.

Kortikosteroīdi

Pēc dupilumaba terapijas sākšanas sistēmisku, vietēji lietojamu vai inhalējamu kortikosteroīdu lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Ja piemērota kortikosteroīdu devas samazināšana, tā jāveic pakāpeniski un tiešā ārsta uzraudzībā. Kortikosteroīdu devas samazināšana var būt saistīta ar sistēmiskiem pēkšņas pārtraukšanas simptomiem un/vai atklāt saslimšanas, ko sistēmiskā kortikosteroīdu terapija iepriekš nomākusi.

Sistēmiska kortikosteroīdu lietošana var mazināt 2. tipa iekaisuma biomarkieru līmeni. Tas jāņem vērā, nosakot 2. tipa statusu pacientiem, kuri iekšķīgi lieto kortikosteroīdus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Ja rodas sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija (tūlītēja vai vēlīna), nekavējoties jāpārtrauc dupilumaba lietošana un jāsāk atbilstoša terapija. Ziņots par anafilaktiskas reakcijas, angioedēmas un seruma slimības vai seruma slimībai līdzīgiem reakciju gadījumiem. Anafilaktiskas reakcijas un angioedēma var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc dupilumaba injekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Eozinofili traucējumi

Lietojot dupilumabu pieaugušiem pacientiem, kuri piedalījās astmas izstrādes programmā, ziņots par eozinofilas pneimonijas gadījumiem un tāda vaskulīta gadījumiem, kas atbilst eozinofilai granulomatozei ar poliangiītu (EGPA). HRSaDP ārstēšanas izstrādes programmas laikā ir ziņots, ka ar dupilumabu ārstētajiem vai placebo saņemušajiem pieaugušajiem pacientiem, kuriem vienlaikus bija arī astma, ir novēroti ar eozinofilu granulomatozi un poliangiītu (EGPA) saistīti vaskulīta gadījumi. Ārstiem pastiprināti jānovēro, vai pacientiem ar eozinofiliju nerodas vaskulītam raksturīgi izsitumi, nepastiprinās plaušu simptomi, nerodas kardiālas komplikācijas un/vai neiropātija. Pacientiem, kuriem tiek ārstēta astma, var rasties nopietna vispārēja eozinofilija, kas dažkārt izpaužas ar eozinofilas pneimonijas klīniskām pazīmēm vai tāda vaskulīta klīniskām pazīmēm, kas atbilst eozinofilai granulomatozei ar poliangiītu; šīs saslimšanas bieži tiek ārstētas ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem. Šādi notikumi parasti, bet ne vienmēr, var būt saistīti ar perorālo kortikosteroīdu terapijas mazināšanu.

Helmintu invāzija

Pacientus ar zināmu helmintu invāziju neiekļāva klīniskajos pētījumos. Dupilumabs var ietekmēt imūnreakciju pret helmintu infekcijām, inhibējot IL-4/IL-13 signālu pārvadi. Pirms dupilumaba terapijas uzsākšanas pacientiem jāārstē esoša helmintu invāzija. Ja invāzija rodas dupilumaba terapijas

laikā un nav vērojama atbildes reakcija uz prethelminu terapiju, dupilumaba lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz invāzija izzūd. Bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuri piedalījās pediatrikās astmas izstrādes programmā, novēroti enterobiozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi

Dupilumaba lietošanas laikā, galvenokārt pacientiem ar atopisko dermatītu, ir radušies ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi. Daži pacienti saistībā ar konjunktivītu vai keratītu ziņoja par redzes traucējumiem (piemēram, redzes miglošanos) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē, ka par pirmreizējiem acu simptomiem vai acu simptomu pastiprināšanos ir jāziņo savam veselības aprūpes speciālistam. Dupilumabu terapiju saņemošajiem pacientiem, kuriem rodas konjunktivīts, kas neizzūd pēc standarta ārstēšanas, kā arī pacientiem, kam rodas par keratītu liecinošas pazīmes vai simptomi, pēc vajadzības jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem vienlaikus ir astma

Pacienti, kuri lieto dupilumabu un kuriem vienlaikus ir astma, nedrīkst koriģēt vai pārtraukt astmas ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Pacienti, kuriem vienlaikus ir astma, pēc dupilumaba lietošanas pabeigšanas rūpīgi jānovēro.

Vakcinācija

Jāizvairās vienlaikus ar dupilumabu ievadīt dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas, jo to klīniskais drošums un efektivitāte nav noskaidrota. Pirms dupilumaba terapijas sākšanas pacientus ieteicams imunizēt ar visām aktuālās vakcinēšanas vadlīnijās norādītajām dzīvo un dzīvo novājināto mikroorganismu vakcīnām. Nav klīnisku datu, kas pamato precīzākus norādījumus par dzīvu un dzīvu novājinātu vakcīnu ievadīšanu ar dupilumabu ārstējamiem pacientiem. Imūnā atbildes reakcija pret TdaP vakcīnu un meningokoku polisaharīdu vakcīnu tika noteikta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 200 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 80 (E433)

Katra šo zāļu 200 mg (1,14 ml) deva satur 2,28 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Imūnreakcija uz vakcināciju vērtēta pētījumā, kurā pacienti ar atopisko dermatītu 16 nedēļu garumā reizi nedēļā saņēma 300 mg dupilumaba. Pēc 12 nedēļu ilgas dupilumaba lietošanas pacienti tika vakcinēti ar Tdap vakcīnu (T šūnu atkarīga) un ar meningokoku polisaharīdu vakcīnu (T šūnu neatkarīga), un pēc 4 nedēļām tika vērtēta imūnreakcija. Antivielu reakcija gan pret stingumkrampju, gan meningokoku polisaharīdu vakcīnu dupilumaba grupas pacientiem un placebo grupas pacientiem bija līdzīga. Šajā pētījumā nenovēroja nekādu nevēlamu mijiedarbību starp nedzīvajām vakcīnām un dupilumabu.

Tāpēc pacienti, kuri lieto dupilumabu, vienlaicīgi drīkst saņemt inaktivētas vai nedzīvas vakcīnas. Informāciju par dzīvajām vakcīnām skatīt 4.4. apakšpunktā.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar atopisko dermatītu, vērtēja dupilumaba ietekmi uz CYP substrātu farmakokinētiku (FK). Šajā pētījumā apkopotie dati neliecināja, ka dupilumabam būtu klīniski nozīmīga ietekme uz CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP2C9 aktivitāti.

Dupilumaba ietekme uz vienlaikus lietotu zāļu FK nav gaidāma. Pamatojoties uz populācijas analīzi, zālēm, kas bieži tiek lietotas vienlaikus, nebija ietekmes uz dupilumaba farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dupilumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dupilumabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dupilumabs izdalās cilvēka pienā vai pēc norīšanas uzsūcas sistēmiski. Lēmums pārtraukt krūts barošanu vai pārtraukt terapiju ar dupilumabu, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta negatīva ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dupilumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības atopiskā dermatīta, astmas un HRSaDP indikāciju gadījumos ir reakcijas injekcijas vietā (arī eritēma, tūska, nieze, sāpes un pietūkums), konjunktivīts, alerģisks konjunktivīts, locītavu sāpes, muts dobuma herpes un eozinofīlija. Ziņots, ka pacientiem ar EoE un HOPS ir novērota vēl viena blakusparādība – zilumu rašanās injekcijas vietā. HOPS un HSN gadījumos ir ziņots arī par tādām nevēlamām blakusparādībām kā sacietējums injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā un dermatīts injekcijas vietā. HOPS gadījumā papildus ir ziņots arī par tādu nevēlamu blakusparādību kā izsitumi injekcijas vietā, un HSN gadījumā papildus ir ziņots arī par tādu nevēlamu blakusparādību kā hematoma injekcijas vietā. Retos gadījumos ir ziņots par seruma slimību, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, anafilaktiskām reakcijām un čūlainu keratītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

7. tabulā sniegtie dati par dupilumaba drošumu ir iegūti galvenokārt no 12 randomizētiem, ar placebo kontrolētiem pētījumiem, tostarp pētījumiem par pacientiem, kuriem bija atopiskais dermatīts, astma vai HRSaDP. Šajos pētījumos bija iekļauti 4206 pacienti, kuri saņēma dupilumabu, un 2326 pacienti, kuri kontroles periodā saņēma placebo, tādēļ šie dati reprezentatīvi atspoguļo dupilumaba vispārējo drošuma profilu.

7. tabulā minētas klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma, izmantojot šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to būtiskuma samazināšanās secībā.

7. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Bieži	Konjunktivīts* Mutes dobuma herpes*
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Eozinofilija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Retāk Reti	Angioedēma [#] Anafilaktiska reakcija Seruma slimība Seruma slimībai līdzīgas reakcijas
<i>Acu bojājumi</i>	Bieži Retāk Reti	Alerģisks konjunktivīts* Keratīts* [#] Blefarīts* [†] Acu nieze* [†] Sausa acs* [†] Čūlains keratīts* ^{†#}
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Retāk	Izsitumi uz sejas [#]
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Bieži	Locītavu sāpes [#]
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā (arī eritēma, tūska, nieze, sāpes, pietūkums un zilumu rašanās)

* Acu bojājumi un mutes dobuma herpes galvenokārt ir novērots pētījumos par atopiskā dermatīta ārstēšanu.

[†] Pētījumos par atopiskā dermatīta ārstēšanu acu nieze, blefarīts un acu sausa acs ir novērots bieži, bet keratīts – retāk.

[#] Pēc reģistrācijas novērošanas laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Ziņots par anafilaktiskas reakcijas, angioedēmas un seruma slimības/seruma slimībai līdzīgas reakcijas gadījumiem pēc dupilumaba ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar konjunktivītu un keratītu saistīti notikumi

Pacientiem ar atopisko dermatītu, kuri lietoja dupilumabu, konjunktivīts un keratīts radās biežāk, nekā tiem, kuri atopiskā dermatīta pētījumos saņēma placebo. Vairumam pacientu terapijas laikā konjunktivīts vai keratīts izzuda vai notika atveseļošanās. Atopiskā dermatīta ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) pēc 5 gadiem attiecīgie konjunktivīta un keratīta radītāji bija līdzīgi kā dupilumaba lietotāju grupā placebo kontrolētajos atopiskā dermatīta pētījumos. Pacientiem ar astmu un HOPS konjunktivīta un keratīta biežums bija mazs, un dupilumaba un placebo grupā tas bija līdzīgs. Pacientiem ar HRSaDP un *prurigo nodularis* PN konjunktivīta sastopamība pēc dupilumaba lietošanas bija lielāka nekā pēc placebo saņemšanas, tomēr mazāka par to, kas novērota atopiskā dermatīta pacientiem. Pacientiem, ar EoE un HSN konjunktivīta sastopamība ir maza, un dupilumaba un placebo grupās tā ir līdzīga. HRSaDP, PN, EoE un HSN ārstēšanas izstrādes programmas laikā par keratīta gadījumiem nav ziņots (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Herpes tipa ekzēma

16 nedēļas ilgajos atopiskā dermatīta monoterapijas pētījumos ar pieaugušajiem herpes tipa ekzēma tika novērota < 1 % dupilumaba grupas pacientu un < 1 % placebo grupas pacientu. 52 nedēļas ilgajā atopiskā dermatīta dupilumaba + ĀKS pētījumā ar pieaugušajiem herpes tipa ekzēma tika novērota 0,2 % dupilumaba + ĀKS grupas pacientu un 1,9 % placebo + ĀKS grupas pacientu. Rādītāji bija stabili pēc pieciem gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225).

Eozinofilija

Pacientiem dupilumaba grupā vidējais sākotnējais eozinofilo leukocītu skaita palielinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, atopiskā dermatīta, astmas, HRSaDP, HOPS un HSN indikāciju gadījumos bija lielāks nekā placebo grupas pacientiem. Pētījuma terapijas laikā eozinofilo leukocītu skaits samazinājās līdz pakāpei, kas bija tuva sākotnējam līmenim, un atjaunojās sākotnējā līmenī nemaskētā pētījuma pagarinājumā par astmu (TRAVERSE). Eozinofilo leukocītu vidējais daudzums asinīs zemāk par sākotnējo līmeni samazinājās līdz 20. nedēļai un tāds saglabājās līdz 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225). Pētījumos PRIME un PRIME2 salīdzinājumā ar placebo lietošanu, ārstējot PN, asinīs netika novērota eozinofilo leukocītu vidējā skaita palielināšanās. Pacientiem ar EoE un HOPS pētījumos BOREAS un NOTUS pētāmo zāļu lietošanas laikā eozinofilo leukocītu vidējais skaits asinīs un tā mediāna samazinājās gandrīz līdz sākotnējai vai palika zem sākotnējās vērtības.

Terapijas izraisīta eozinofilija (≥ 5000 šūnas/ μ l) tika novērota < 3 % pacientu dupilumaba grupā un < 0,5 % pacientu placebo grupā (SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24, VOYAGE; SINUS-52, PRIME un PRIME2, TREET A un B daļā; pētījumos BOREAS, NOTUS un pētījumos CUPID A, B un C).

Ziņots, ka pētījumā AD-1539 terapijas izraisīta eozinofilija (≥ 5000 šūnu/ μ l) tika novērota 8,4 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un nevienam placebo saņēmušajam pacientam, un ārstēšanas perioda beigās eozinofilo leukocītu skaita mediāna bija kļuvusi mazāka par sākotnējo.

Infekcijas

16 nedēļas ilgajos atopiskā dermatīta monoterapijas klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem nopietnas infekcijas tika novērotas 1,0 % placebo lietojošo pacientu un 0,5 % dupilumabu lietojošo pacientu. 52 nedēļas ilgajā atopiskā dermatīta pētījumā CHRONOS ar pieaugušajiem nopietnas infekcijas tika novērotas 0,6 % placebo lietojošo pacientu un 0,2 % dupilumabu lietojošo pacientu. Nopietnu infekciju biežuma rādītāji pēc 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) palika nemainīgi.

Saskaņā ar astmas ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par drošumu, netika novērots kopējais dupilumaba izraisīto infekciju biežuma pieaugums, salīdzinot ar placebo. Saskaņā ar 24 nedēļās apkopotajiem datiem par drošumu ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,0 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,1 % placebo saņēmušo pacientu. Saskaņā ar 52 nedēļu pētījuma QUEST rezultātiem ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,3 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,4 % placebo saņēmušo pacientu.

Saskaņā ar HRSaDP ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par drošumu, salīdzinājumā ar placebo lietošanu pēc dupilumaba lietošanas infekciju kopējās sastopamības palielināšanās nav novērota. Saskaņā ar 52 nedēļu pētījuma SINUS-52 rezultātiem ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 1,3 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 1,3 % placebo saņēmušo pacientu.

EoE ārstēšanas pētījuma TREET A un B daļā līdz 24. nedēļai iegūto drošuma datu apkopojums liecina par to, ka kopējā infekciju sastopamība dupilumaba grupā (32,0 %) ir bijusi skaitliski lielāka nekā placebo grupā (24,8 %). EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā placebo grupā infekciju kopējā sastopamība (41,2 %) skaitliski bija lielāka nekā dupilumaba grupā (35,8 %). Saskaņā ar 24 nedēļās apkopotajiem datiem par drošumu EoE ārstēšanas pētījuma TREET A un B daļā ir ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 0,5 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un nevienam placebo saņēmušajam pacientam. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā par nopietnām infekcijām nav ziņots. Uz augšējo elpceļu infekcijām attiecas vairāki termini, tostarp, bet ne tikai, COVID-19 un sinusīts. EoE ārstēšanas

pētījuma TREET A un B daļā augšējo elpceļu infekciju sastopamība dupilumaba grupā bija skaitliski lielāka (17,2 %) nekā placebo grupā (10,3 %), un arī EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā dupilumaba grupā tā bija skaitliski lielāka (26,9 %) nekā placebo grupā (20,6 %).

Saskaņā ar HOPS ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par drošumu, salīdzinājumā ar placebo lietošanu pēc dupilumaba lietošanas infekciju kopējās sastopamības palielināšanās nav novērota. Ziņots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 4,9 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 4,8 % placebo saņēmušo pacientu.

Saskaņā ar HSN ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūtajiem apkopotajiem datiem par dupilumaba lietošanas drošumu salīdzinājumā ar placebo lietošanas drošumu infekciju kopējās sastopamības palielināšanās nav novērota. Saskaņā ar apkopotajiem datiem par drošumu ir novērots, ka nopietnas infekcijas ir bijušas 0,5 % ar dupilumabu ārstēto pacientu un 0,5 % ar placebo ārstēto pacientu.

Imunogenitāte

Tāpat kā jebkura terapeitiska proteīna, arī dupilumaba terapijas laikā ir iespējama imunogenitāte.

Anti-zāļu antivielu (AZA) reakcijas parasti nebija saistītas ar ietekmi uz dupilumaba kopējo iedarbību, drošumu vai efektivitāti.

Aptuveni 5 % pacientu ar atopisko dermatītu, astmu vai HRSaDP, kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 300 mg ik pēc divām nedēļām, radās AZA pret dupilumabu; aptuveni 2 % pacientu bija neizzūdoša AZA reakcija, un aptuveni 2 % pacientu bija neitralizējošas antivielas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pieaugušiem pacientiem ar PN, kuri 24 nedēļas pēc kārtas Q2W saņēma 300 mg dupilumaba, pediatriiskajiem pacientiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem), kuri 16 nedēļas lietoja dupilumabu 200 mg Q2W, 200 mg Q4W vai 300 mg Q4W, un pacientiem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem), kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 100 mg Q2W vai pa 200 mg Q2W. Līdzīga AZA veidošanās tika novērota pieaugušiem pacientiem ar atopisko dermatītu, kuri tika ārstēti ar dupilumabu līdz 5 gadiem ilgtermiņa atklātajā pagarinājuma pētījumā (AD-1225).

Antivielas pret dupilumabu radās aptuveni 16 % pusaudžu ar atopisko dermatītu, kuri 16 nedēļas lietoja dupilumabu 300 mg vai 200 mg Q2W; aptuveni 3 % pacientu bija neizzūdoša AZA atbildes reakcija, un aptuveni 5 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 9 % pacientu ar astmu, kuri 52 nedēļas lietoja dupilumabu pa 200 mg ik pēc divām nedēļām, radās antivielas pret dupilumabu; aptuveni 4 % pacientu bija neizzūdoša AZA reakcija, un aptuveni 4 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 1 % vismaz vienu gadu vecu un vecāku pacientu, kuriem bija EoE, un kuri 52 nedēļas pēc kārtas saņēma dupilumabu pa 300 mg QW (ja ķermeņa masa bija ≥ 40 kg), pa 300 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 30 līdz < 60 kg), pa 200 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 15 līdz < 30 kg) vai pa 100 mg Q2W (ja ķermeņa masa bija ≥ 5 līdz < 15 kg), radās dupilumaba antivielas, un AZA atbildes reakcijas nebija ne pastāvīgas, ne neitralizējošas.

Aptuveni 8 % pacientu ar HOPS, kuri 52 nedēļas pēc kārtas Q2W saņēma pa 300 mg dupilumaba, organismā radās dupilumaba antivielas. Aptuveni 3 % pacientu bija pastāvīgas ADA atbildes reakcijas, un aptuveni 3 % pacientu asinīs bija neitralizējošas antivielas.

Aptuveni 4,7 % pieaugušo pacientu ar HSN, kuri ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg dupilumaba, un pusaudžu vecuma pacientiem ar HSN, kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg vai 200 mg dupilumaba, organismā izveidojās antivielas pret dupilumabu; aptuveni 0,5 % tika konstatētas noturīgas AZA atbildes reakcijas, un aptuveni 1 % bija neitralizējošas antivielas.

Neatkarīgi no vecuma vai populācijas pozitīva antivielu atrade pret dupilumabu bija līdz 7 % pacientu placebo grupās; līdz 3 % pacientu bija neizzūdoša AZA atbildes reakcija, bet līdz 2 % pacientu bija neitralizējošas antivielas.

Mazāk nekā 1% pacientu, kuri dupilumabu lietoja atbilstoši reģistrētajai dozēšanas shēmai, bija atbildes reakcija ar augstu AZA titru, kas bija saistīts ar samazinātu kopējo iedarbību un efektivitāti. Turklāt bija viens pacients ar seruma slimību un viens pacients ar seruma slimībai līdzīgu reakciju ($< 0,1\%$), kuriem šie traucējumi bija saistīti ar augstu AZA titru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atopiskais dermatīts

12–17 gadus veci pusaudži

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā AD-1526, kurā bija iekļauti 250 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kam bija vidēji smags vai smags atopisks dermatīts. Šiem līdz 16. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušiem atopiskā dermatīta pacientiem.

6–11 gadus veci bērni

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā AD-1652, kurā bija iekļauti 367 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu atopisko dermatītu. Vienlaicīgi lietojot arī lietojamās kortikosteroīdus (ĀKS), šiem pacientiem drošuma profils līdz 16. nedēļai bija līdzīgs tam, kas pētījumu laikā novērots pieaugušajiem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu.

6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni

Dupilumaba un ĀKS vienlaicīgas lietošanas drošums tika novērtēts pētījumā AD-1539, kurā bija iekļauts 161 pacients vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, un viņu vidū bija 124 pacientu apakšgrupa, kuriem bija smags atopiskais dermatīts. Vienlaicīgi lietojot ĀKS un dupilumabu, drošuma profils šiem pacientiem līdz 16. nedēļai bija līdzīgs tam, kas pētījumu laikā novērots pieaugušajiem un 6–17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem ar atopisko dermatītu.

Atopisks plaukstu un pēdu dermatīts

Dupilumaba drošums tika vērtēts 27 pediatriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisku plaukstu un pēdu dermatītu (AD-1924). Dupilumaba drošuma profils šiem pacientiem līdz 16. nedēļai bija tāds pats, kā drošuma profils, kas pētījumos novērots pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 6 mēnešu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu AD.

Astma

12–17 gadus veci pusaudži

52 nedēļas ilgajā pētījumā QUEST bija iekļauti 107 pusaudži, kuri bija 12 līdz 17 gadus veci un slimoja ar astmu. Novērotais drošuma profils kopumā bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem.

Dupilumaba ilgtermiņa drošums tika noteikts 89 pusaudžu vecuma pacientiem, kuri bija iesaistīti nemaskētā pētījuma pagarinājumā par vidēji smagu vai smagu astmu (TRAVERSE). Šajā pētījumā pacientu novērošanas ilgums bija līdz 96 nedēļām. Dupilumaba drošuma profils pētījumā TRAVERSE atbilda drošuma profilam, kāds iepriekš tika novērots pivotālajos pētījumos par astmu, kuros terapijas ilgums bija līdz 52 nedēļām.

6–11 gadus veci bērni

Papildu nevēlamā blakusparādība enterobioze bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem (VOYAGE) tika novērota 1,8 % dupilumaba grupu dalībnieku un netika novērota nevienam dalībniekam placebo grupā. Visi enterobiozes gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, un, lietojot prettārpu līdzekļus, pacienti atveseļojās, nepārtraucot dupilumaba lietošanu.

Eozinofilija (eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 3000 šūnas/ μl vai atbilstoši pētnieka atzinumam atbilda nevēlamai blakusparādībai) bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem tika novērota 6,6 % dalībnieku dupilumaba grupās un 0,7 % dalībnieku placebo grupā. Vairums eozinofilijas gadījumu bija viegli vai vidēji smagi un nebija saistīti ar klīniskiem

simptomiem. Šīs pārmaiņas bija pārejošas un laika gaitā mazinājās, un to dēļ dupilumaba terapija nebija jāpārtrauc.

Dupilumaba ilgtermiņa drošums 6–11 gadus veciem bērniem ar vidēji smagu vai smagu astmu, kuri iepriekš bija piedalījušies pētījumā VOYAGE, ir vērtēts nemaskētā pagarinājuma pētījumā (EXCURSION). No 365 pētījumā EXCURSION iekļautajiem pacientiem 350 pacientiem tika pabeigta 52 nedēļas ilga ārstēšana, un 228 pacientiem tika pabeigta kopumā 104 nedēļas ilga ārstēšana (pētījumos VOYAGE un EXCURSION). Pētījumā EXCURSION novērotais dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots pivotālajā pētījumā VOYAGE par 52 nedēļas ilgu astmas ārstēšanu.

EoE

12–17 gadus veci pusaudži

Pētījuma TREET A un B daļā tikai iekļauti 99 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Novērotais drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem.

1–11 gadus veci bērni

Dupilumaba drošums ir vērtēts pētījumā, kurā bija iekļauts 101 bērns vecumā no 1 līdz 11 gadiem, kuriem bija EoE (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā). Šiem pacientiem dupilumaba drošuma īpašības līdz 16. nedēļas beigām bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem un 12–17 gadus veciem pusaudžiem ar EoE.

98 pētījuma A daļu pabeigušajiem pacientiem tika dota iespēja iesaistīties 36 nedēļas ilgā aktīvās ārstēšanas pagarinājuma periodā (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā). Līdz 52. nedēļas beigām novērotās dupilumaba drošuma īpašības bija līdzīgas tām, kas novērotas 16. nedēļā.

Hroniska spontāna nātrene

Pusaudži (12–17 gadus veci)

Dupilumaba drošums ir vērtēts divpadsmit pusaudžiem ar HSN vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuri bija iekļauti pētījumos CUPID A, B un C. Ziņots, ka vienam ar dupilumaba ārstētajam pacientam ir bijusi nevēlama blakusparādība.

Ilgtermiņa drošums

Atopiskais dermatīts

Līdz pētījuma CHRONOS 52. nedēļai novērotās dupilumaba un lokāli lietojamo kortikosteroīdu (LLK) kombinācijas drošuma profils pieaugušajiem atopiskā dermatīta pacientiem bija līdzīgs tam, kas bija novērots līdz 16. nedēļai. Dupilumaba ilgtermiņa drošums 6 mēnešus līdz 17 gadus veciem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu ir vērtēts pētījuma AD-1434 nemaskētā pagarinājuma laikā. Līdz 52. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas tika novērots līdz pētījumu AD-1526, AD-1652 un AD-1539 16. nedēļai. Bērniem un pusaudžiem novērotais dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušiem atopiskā dermatīta pacientiem.

3. fāzes daudzcentru atklātā pagarinājuma pētījumā (AD-1225) atkārtoti lietota dupilumaba ilgtermiņa drošums tika pētīts 2677 pieaugušajiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuri saņēma līdz 300 mg reizi nedēļā (99,7 %), tostarp 179 personām, kuras pētījumos piedalījās vismaz 260 nedēļas. Šajā pētījumā novērotais dupilumaba ilgtermiņa drošuma profils līdz 5 gadiem novērotais dupilumaba ilgtermiņa drošuma profils kopumā atbilda kontrolētajos pētījumos novērotajam dupilumaba drošuma profilam.

Astma

96 nedēļu ilgtermiņa drošuma pētījumā TRAVERSE novērotais dupilumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots līdz 52 nedēļas ilgajos pivotālajos pētījumos par astmas ārstēšanu.

Dupilumaba drošuma profils 6–11 gadus veciem bērniem, kam bija astma un kuri bija piedalījušies 52 nedēļas ilgajā ilgtermiņa drošuma pētījumā EXCURSION, bija līdzīgs tam, kas tika novērots pivotālajā pētījumā VOYAGE par 52 nedēļas ilgu astmas ārstēšanu.

HRSaDP

Līdz 52. nedēļai novērotais dupilumaba drošuma profils pieaugušajiem, kuriem bija HRSaDP, bija līdzīgs tam, kas bija novērots līdz 24. nedēļai.

Eozinofila ezofagīts

Līdz pētījuma TREET C daļas 52. nedēļas beigām pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā 1–11 gadus veciem bērniem novērotās dupilumaba drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas līdz pētījuma TREET A un B daļas 24. nedēļas beigām un EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļas 16. nedēļas beigām.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dupilumaba pārdozēšanas gadījumā nav noteiktas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā novērojiet pacientu, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties veiciet atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi dermatoloģiskie līdzekļi, dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus, ATKĶ kods: D11AH05

Darbības mehānisms

Dupilumabs ir cilvēka IgG4 rekombinanta monoklonālā antiViela, kas inhibē interleikīna-4 un interleikīna-13 signāla pārvadi. Dupilumabs inhibē IL-4 signāla pārvadi caur I tipa receptoru (IL-4Rα/γc) un IL-4 un IL-13 signāla pārvadi caur II tipa receptoru (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 un IL-13 ir galvenie 2. tipa iekaisuma slimību, piemēram, atopisko dermatītu, astmu, EoE un HSN, sekmējošie faktori cilvēkam. IL-4/IL-13 signālceļa bloķēšana ar dupilumabu mazina daudzus 2. tipa iekaisuma mediatorus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos ārstēšana ar dupilumabu bija saistīta ar 2. tipa imunitātes biomarkieru, piemēram, aizkrūts dziedzera un aktivizācijas regulētā hemokīna (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), seruma kopējā IgE un alergēnam specifiskā IgE, koncentrācijas pazemināšanos serumā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem. Lietojot dupilumabu, novēroja ar AD slimības aktivitāti un smagumu saistītā biomarkiera laktātdehidrogenāzes (LDH) daudzuma samazinājumu pieaugušajiem un pusaudžiem ar atopisko dermatītu.

Pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu dupilumaba terapija salīdzinājumā ar placebo izteikti samazināja FeNO un klīniskajos pētījumos noteikto 2. tipa iekaisuma biomarkieru – eotaksīna-3, kopējā IgE, alergēnam specifiskā IgE, TARC un periostīna – koncentrāciju asinīs. Šis 2. tipa iekaisuma biomarkieru līmeņa pazeminājums, lietojot 200 mg ik pēc 2 nedēļām un 300 mg ik pēc 2 nedēļām, bija līdzīgs. Pediatriiskajiem pacientiem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) dupilumaba terapija salīdzinājumā ar placebo izteikti samazināja FeNO un klīniskajos pētījumos noteikto 2. tipa iekaisuma biomarkieru – kopējā IgE, alergēnam specifiskā IgE un TARC – koncentrāciju asinīs. Gandrīz maksimālais šo marķieru nomākums tika novērots pēc divām terapijas nedēļām, izņemot IgE, kura līmenis pazeminājās lēnāk. Šī ietekme saglabājās visā terapijas laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar atopisko dermatītu

Pusaudži ar atopisko dermatītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem)

Dupilumaba monoterapijas efektivitāte un drošums pusaudžiem tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (AD-1526), kurā piedalījās 251 pusaudzis 12 līdz 17 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu (AD), kas noteikts ar ≥ 3 punktiem AD bojājumu vispārējā novērtējumā ar Pētnieka vispārējā novērtējuma (*Investigator's Global Assessment – IGA*) skalu no 0 līdz 4, ar ≥ 16 punktiem Ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*Eczema Area and Severity Index – EASI*) skalā no 0 līdz 72 un ar ≥ 10 % minimālo slimības skarto ķermeņa virsmas laukumu (KVL). Kritērijiem atbilstošajiem pacientiem, kuri tika iesaistīti šajā pētījumā, iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret vietēji lietotiem līdzekļiem.

Pacienti saņēma dupilumaba subkutānas (s.c.) injekcijas, kas tika ievadītas atbilstoši šādām shēmām: 1) dupilumaba 400 mg sākumdeva (divas 200 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 200 mg katru otro nedēļu (Q2W), ja pētījuma sākumā ķermeņa masa bija < 60 kg, vai dupilumaba 600 mg sākumdeva (divas 300 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 300 mg Q2W, ja ķermeņa masa pētījuma sākumā bija ≥ 60 kg, vai 2) dupilumaba 600 mg sākumdeva (divas 300 mg injekcijas) 1. dienā, bet turpmāk – pa 300 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W) neatkarīgi no sākotnējās ķermeņa masas, vai 3) saskaņots placebo. Ja bija nepieciešama nepanesamu simptomu kontrole, pacienti varēja saņemt glābjošu terapiju pēc pētnieka ieskata. Pacienti, kuri saņēma glābjošu terapiju, tika atzīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Šajā pētījumā vidējais vecums bija 14,5 gadi, ķermeņa masas mediāna bija 59,4 kg, 41,0 % pacientu bija sievietes, 62,5 % bija baltādaini, 15,1 % bija aziāti, bet 12,0 % - melnādaini. Pētījuma sākumā 46,2 % pacientu IGA skalā bija 3 punkti (vidēji smags AD), bet 53,8 % pacientu IGA skalā bija 4 punkti (smags AD); vidējais slimības skartais KVL bija 56,5 %, un 42,4 % pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar vispārējas darbības imūnsupresīviem līdzekļiem. Pētījuma sākumā vidējais vērtējums EASI skalā bija 35,5 punkti, sākotnējais iknedēļas vidēji svērtais niezes vērtējums Skaitliskā novērtējuma skalā (*Numerical Rating Scale – NRS*) bija 7,6 punkti, sākotnējais vidējais vērtējums Uz pacientu orientētās ekzēmas novērtēšanas (*Patient Oriented Eczema Measure – POEM*) skalā bija 21,0 punkti, un sākotnējais vidējais vērtējums Bērnu dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksā (*Children Dermatology Life Quality Index – CDLQI*) bija 13,6 punkti. Vismaz viena alergiska blakusslimība bija pavisam 92,0 % pacientu; 65,6 % dalībnieku bija alergisks rinīts, 53,6 % dalībnieku – astma, bet 60,8 % dalībnieku – alergija pret pārtiku.

Vienlaicīgie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu proporcionālais skaits, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda) ar uzlabojumu par vismaz 2 punktiem un to pacientu proporcionālais skaits, kuriem laikā no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija EASI-75 (vērtējuma samazināšanās EASI skalā par vismaz 75 %).

Klīniskā atbildes reakcija

Efektivitātes rezultāti pēc 16 nedēļām pētījumā par pusaudžiem ar atopisko dermatītu ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Dupilumaba efektivitātes rezultāti pēc 16 nedēļām pētījumā par pusaudžiem ar atopisko dermatītu (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumabs pa 200 mg (<60 kg) un pa 300 mg (≥60 kg) Q2W
Randomizēti pacienti	85^a	82^a
IGA 0 vai 1 ^b , % pacientu ar atbildes reakciju ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Niezes NRS, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Niezes NRS (samazinājums par ≥4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (uzlabojums par ≥6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/-SK)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (uzlabojums par ≥6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	9,5 %	63,4 % ^e

^a Pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set, FAS*) ietver visus randomizētos pacientus.

^b Pacientus ar atbildes reakciju definēja kā tos pacientus, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 ("tīra" āda vai "gandrīz tīra" āda), turklāt vērtējums IGA skalā no 0 līdz 4 bija samazinājies par ≥ 2 punktiem.

^c Pacientus, kuri saņēma glābjošu terapiju, un pacientus, par kuriem trūka datu, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas (placebo un dupilumaba grupā attiecīgi 58,8 % un 20,7 % pacientu).

^d p vērtība < 0,0001 (statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju).

^e nominālā p vērtība < 0,0001.

Glābjoša terapija (vietējas darbības kortikosteroīdi, vispārējas darbības kortikosteroīdi vai vispārējas darbības nesteroidie imūnsupresīvie līdzekļi) placebo grupā bija nepieciešama lielākam procentuālajam skaitam pacientu nekā dupilumaba grupā (attiecīgi 58,8 % un 20,7 %).

Vērtējums niezes NRS skalā dupilumaba grupā strauji samazinājās nozīmīgi lielākam pacientu proporcionālajam skaitam nekā placebo grupā (definēts kā samazinājums par ≥ 4 punktiem jau no 4. nedēļas; nominālais p < 0,001), un terapijas laikā turpinājās palielināties to pacientu proporcionālais skaits, kuriem radās atbildes reakcija, vērtējot pēc niezes NRS skalas (skatīt 1. attēlu).

Pacienta ziņotie simptomi, AD ietekme uz miegu un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, vērtējot ar POEM un CDLQI skalām, pēc 16 nedēļām dupilumaba grupā bija nozīmīgi samazinājusies salīdzinājumā ar placebo.

Dupilumaba ilgtermiņa efektivitāte pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu AD, kuri bija piedalījušies iepriekšējos dupilumaba klīniskajos pētījumos, tika vērtēta nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šī pētījuma efektivitātes dati liecina, ka pēc 16 nedēļām pacientam panāktais ieguvums saglabājās arī līdz 52. nedēļai.

Pediatriskie pacienti (vecumā no 6 līdz 11 gadiem)

Dupilumaba efektivitāte un drošums pediatriskajiem pacientiem, lietojot to kopā ar ĀKS, tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (AD-1652), kurā piedalījās

367 pētījuma dalībnieki vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar smagu AD, ko noteica, ja IGA indekss bija 4 (skala no 0 līdz 4), *EASI* indekss bija ≥ 21 (skala no 0 līdz 72) un slimība skāra ≥ 15 % *QVL*. Šajā klīniskajā pētījumā iesaistītiem, kritērijiem atbilstošiem pacientiem iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret ārīgi lietotām zālēm. Iesaistīšana pētījumā tika stratificēta pēc ķermeņa masas pētījuma sākumā (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienti dupilumaba Q2W + ĀKS grupā ar sākotnējo ķermeņa masu < 30 kg pētījuma 1. dienā saņēma 200 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 2. līdz 14 nedēļai – 100 mg devu Q2W, savukārt pacienti, kuriem sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, pētījuma 1. dienā saņēma 400 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 2. līdz 14. nedēļai – 200 mg devu Q2W. Pacienti dupilumaba Q4W + ĀKS grupā neatkarīgi no ķermeņa masas pētījuma 1. dienā saņēma 600 mg sākumdevu, bet turpmāk – no 4. līdz 12. nedēļai – 300 mg devu Q4W.

Šajā pētījumā dalībnieku vidējais vecums bija 8,5 gadi, ķermeņa masas mediāna bija 29,8 kg, 50,1 % pacientu bija meitenes, 69,2 % dalībnieku bija baltādaini, 16,9 % – melnādaini un 7,6 % – aziāti. Pētījuma sākumā vidējais slimības skartais *QVL* bija 57,6 %, un 16,9 % pacientu iepriekš bija saņēmuši vispārējas darbības nesteroīdos imūnsupresantus. Pētījuma sākumā vidējais vērtējums *EASI* skalā bija 37,9 punkti, nedēļas vidējais vērtējums ikdienas stiprākās niezes skalā bija 7,8 punkti (skala no 0 līdz 10), sākotnējais vidējais vērtējums *SCORAD* skalā bija 73,6 punkti, sākotnējais vērtējums *POEM* skalā bija 20,9 punkti, bet sākotnējais vidējais *CDLQI* bija 15,1. Vismaz viena alerģiska blakusslimība bija pavisam 91,7 % pētījuma dalībnieku; 64,4 % bija alerģija pret kādu pārtikas produktu, 62,7 % bija cita veida alerģija, 60,2 % bija alerģisks rinīts un 46,7 % bija astma.

Primārie mērķa kritēriji ar vienādu nozīmi bija to pacientu procentuālais skaits, kuriem pētījuma 16. nedēļā vērtējums IGA skalā bija 0 (“tīra” āda) vai 1 (“gandrīz tīra” āda), tas ir uzlabojums par vismaz 2 punktiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un pacientu ar *EASI*-75 atbildes reakciju (*EASI* indeksa samazinājums par vismaz 75 %) procentuālais skaits.

Klīniskā atbildes reakcija

Rezultāti reģistrēto dozēšanas shēmu grupās atkarībā no sākotnējās ķermeņa masas norādīti 9. tabulā.

9. tabula. Dupilumaba un vienlaikus lietotā ĀKS efektivitātes rezultāti pētījuma AD-1652 16. nedēļā (FAS)^a

	Dupilumabs 300 mg Q4W^d + ĀKS	Placebo + ĀKS	Dupilumabs 200 mg Q2W^e + ĀKS	Placebo + ĀKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 vai 1 ^b , % pacientu ar atbildes reakciju ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Niezes NRS, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Niezes NRS (samazināšanās par ≥ 4 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (samazināšanās par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8%
POEM, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SK)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (samazināšanās par ≥ 6 punktiem), % pacientu ar atbildes reakciju	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^aPilna analīzes kopa (FAS) ietvēra visus randomizētos pacientus.

^bPacienti ar atbildes reakciju tika definēti kā tie pacienti, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda).

^cTie pacienti, kuri bija saņēmuši glābjošu terapiju vai par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^dPētījuma 1. dienā pacienti saņēma 600 mg dupilumaba (skatīt 5.2. apakšpunktu).

^ePētījuma 1. dienā pacienti saņēma 400 mg (sākotnējā ķermeņa masa ≥ 30 kg) dupilumaba.

^fp vērtība < 0,0001 (statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju).

^gnominālā p vērtība < 0,0001.

^hnominālā p vērtība = 0,0002.

Dupilumaba + ĀKS grupā maksimālās niezes NRS samazinājās lielākam procentuālam skaitam pacientu nekā placebo + ĀKS grupā (atbildes reakcija definēta kā samazinājums par ≥ 4 punktiem pētījuma 4. nedēļā).

Balstoties uz vērtējumu POEM un CDLQI skalās, pētījuma 16. nedēļā dupilumaba grupās salīdzinājumā ar placebo grupām bija nozīmīgi samazinājušies pacientu ziņotie simptomi, AD ietekme uz miegu un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Dupilumaba + ĀKS ilgtermiņa efektivitāte un drošums pediatrikajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kuri iepriekš bija piedalījušies dupilumaba + ĀKS klīniskajos pētījumos, tika vērtēta nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šajā pētījumā iegūtie efektivitātes dati liecina, ka 16. nedēļā panāktais klīniskais ieguvums saglabājās arī laikā līdz 52. nedēļai. Dažiem pacientiem, kuri saņēma 300 mg dupilumaba Q4W + ĀKS, novēroja papildus klīnisko ieguvumu, kad dupilumaba deva tika palielināta līdz 200 mg Q2W + ĀKS. Dupilumaba drošuma profils pacientiem, kuri tika novēroti līdz 52. nedēļai, bija līdzīgs tā drošuma profilam, kāds pētījumos AD-1526 un AD-1652 tika novērots 16. nedēļā.

Pediatrikskie pacienti (vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem)

Dupilumaba + ĀKS efektivitāte un drošums pediatrikiem pacientiem tika novērtēts randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā AD-1539, kurā piedalījās 162 pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vidēji smagu vai smagu AD (ITT populācija), ko noteica, ja IGA indekss bija ≥ 3 (skala no 0 līdz 4), EASI indekss bija ≥ 16 (skala no 0 līdz 72) un slimība skāra minimāli ≥ 10 % KVL. No šiem 162 pacientiem 125 pacientiem bija smags AD, kas noteikts, ja IGA indekss bija 4. Šajā pētījumā iekļautiem piemērotiem pacientiem iepriekš nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz lokāli lietojamām zālēm. Iekļaušana tika stratificēta pēc sākotnējās ķermeņa masas (≥ 5 līdz < 15 kg un ≥ 15 līdz < 30 kg).

Dupilumaba Q4W + ĀKS grupas pacienti, kuru sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 5 līdz < 15 kg, 1. dienā saņēma 200 mg sākumdevu, un pēc tam 4.–12. nedēļā saņēma 200 mg Q4W, un pacienti, kuru sākotnējā ķermeņa masa bija ≥ 15 līdz < 30 kg, 1. dienā saņēma 300 mg sākumdevu, un pēc tam 4.–12. nedēļā saņēma 300 mg Q4W. Pacientiem bija atļauts pēc pētnieka ieskatiem saņemt glābjošu terapiju. Glābjošu terapiju saņēmušie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

Pētījumā AD-1539 pacientu vidējais vecums bija 3,8 gadi, viņu ķermeņa masas mediāna bija 16,5 kg, 38,9 % pacientu bija meitenes, 68,5 % pacientu bija baltādainie, 18,5 % pacientu bija melnādainie, un 6,2 % pacientu bija aziāti. Pētījuma sākumā vidējais slimības skartais KVL bija 58,4 %, un 15,5 % iepriekš bija saņēmuši sistēmiskos nesteroīdos imūnsupresantus, turklāt pētījuma sākumā vidējais punktu skaits pēc EASI skalas bija 34,1, un nedēļas vidējais visstiprākās niezes rādītājs bija 7,6 punkti 1–10 punktu skalā. Kopumā 81,4 % pacientu bija vēl vismaz viena alerģiska blakusslimība. 68,3 % pacientu bija pārtikas alerģija, 52,8 % pacientu bija citas alerģijas, 44,1 % pacientu bija alerģisks rinīts, un 25,5 % pacientu bija astma.

Pacientu populācijās, kuriem bija vidēji smags līdz smags un smags AD, šīs slimības sākotnējais raksturojums bija līdzīgs.

Vienlaicīgie primārie mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kuriem no pētījuma sākuma līdz tā 16. nedēļai IGA skalā bija 0 vai 1 ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda, un stāvoklis bija uzlabojies par vismaz 2 punktiem) un to pacientu daļa, kuriem bija EASI-75 (stāvoklis, vērtējot pēc EASI skalas, bija uzlabojies par vismaz 75 %). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem 16. nedēļā IGA skalā bija 0 (tīra āda) vai 1 (gandrīz tīra āda).

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījuma AD-1539 16. nedēļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 10. tabulā.

10. tabula. Pētījuma AD-1539 16. nedēļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti pēc vienlaicīgas dupilumaba un ĀKS lietošanas^a

	Dupilumabs 200 mg (5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (15 līdz < 30 kg) Q4W^d+ ĀKS ITT populācija, n = 83	Placebo + ĀKS (ITT populācija) (n = 79)	Dupilumabs 200 mg (5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (15 līdz < 30 kg) Q4W^d+ ĀKS (populācija ar smagu AD) (n = 63)	Placebo + ĀKS (populācija ar smagu AD) (n = 62)
IGA 0 vai 1 ^{b, c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % pacientu ar atbildes reakciju ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, LS vidējās % izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Visstiprākā kasišanās/nieze pēc NRS, LS vidējās %	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 % ^g (5,35)	0,5 (5,40)

izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*				
Visstiprākā kasīšanās/nieze pēc NRS, (mazināšanās par ≥ 4 punktiem) ^{c, *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Pacientu miega kvalitāte pēc NRS, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Pacientu ādas sāpes pēc NRS, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (+/- SN)	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a Pilna analizējamā kopa (*Full Analysis Set*, FAS) ietvēra visus randomizētos pacientus.

^b Pacienti ar atbildes reakciju tika definēti kā tie pacienti, kuriem vērtējums IGA skalā bija 0 vai 1 ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda).

^c Glābjošu terapiju saņēmušie pacienti (62 % un 19 % attiecīgi placebo un dupilumaba grupā) vai pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

^d 1. dienā pacienti saņēma 200 mg (ja ķermeņa masa bija 5 līdz < 15 kg) vai 300 mg (ja ķermeņa masa bija 15 līdz < 30 kg) dupilumaba.

^e p vērtības < 0,0001, ^f nomināla p vērtība < 0,05, ^g nomināla p vērtība < 0,0001, ^h nomināla p vērtība < 0,005, ⁱ nomināla p vērtība < 0,001

* No aprūpētājiem saņemtā informācija par rezultātiem

Salīdzinājumā ar placebo + ĀKS grupu to pacientu daļa, kuri bija randomizēti dupilumaba + ĀKS lietošanai, bija sasnieguši strauju pēc NRS noteiktās visstiprākās kasīšanās/niezes mazināšanos (definēta kā stāvokļa uzlabošanās par ≥ 4 punktiem jau 3. nedēļā, nominālā p vērtība < 0,005), un ārstēšanas periodā turpināja palielināties to pacientu daļa, kuriem mazinājās pēc NRS noteiktā visstiprākā kasīšanās/nieze.

Šī pētījuma laikā dupilumabs, vērtējot pēc CDLQI, 85 pacientiem vecumā no 4 līdz 5 gadiem, un, vērtējot pēc IDQOL, 77 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 3 gadiem, būtiski uzlaboja ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti. ITT populācijā lielākas LS vidējās izmaiņas CDLQI un IDQOL punktu skaitā no sākumstāvokļa līdz 16. nedēļai tika novērotas dupilumaba + ĀKS grupā (-10,0 un -10,9) salīdzinājumā ar placebo + ĀKS grupu (-2,5 un -2,0) (p < 0,0001). Līdzīga CDLQI un IDQOL uzlabošanās tika novērota arī to pacientu populācijā, kuriem bija smags AD.

Dupilumaba + ĀKS ilgtermiņa drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, kuri bija piedalījušies iepriekš notikušajos klīniskajos pētījumos par dupilumaba + ĀKS lietošanu, tika vērtēts nemaskētā pētījuma pagarinājumā (AD-1434). Šajā pētījumā iegūtie efektivitāti raksturojošie dati liecina, ka līdz 16. nedēļai radītais klīniskais ieguvums bija saglabājies līdz 52. nedēļai. Līdz 52. nedēļai novērotajiem pacientiem dupilumaba drošuma raksturojums bija līdzīgs tam, kas tika novērots līdz pētījuma AD1539 16. nedēļai.

Atopisks plaukstu un pēdu dermatīts (pieaugušajiem un pusaudžiem)

Dupilumaba efektivitāte un drošums tika vērtēts 16 nedēļas ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu, placebo kontrolētā pētījumā (AD-1924) 133 pieaugušiem un pediatriem pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisku plaukstu un pēdu dermatītu, kas definēts kā IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība ≥ 3 (skalā no 0 līdz 4) un plaukstu un pēdu maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skalas (*numeric rating scale*, NRS) indeksa vērtība maksimālajai niezes intensitātei ≥ 4 (skalā no 0 līdz 10). Piemērotiem pacientiem iepriekš bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz plaukstu un pēdu dermatīta ārstēšanu ar AD terapijas līdzekļiem vai to nepanesamība.

Pētījumā AD-1924 38 % pacientu bija vīrieši, 80 % bija baltās rases pārstāvji, 72 % pētāmo personu IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 3 (vidēji smags atopisks plaukstu un pēdu dermatīts), un 28 % pacientu IGA (plaukstu un pēdu) indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 4

(smags atopisks plaukstu un pēdu dermatīts). Nedēļas vidējā plaukstu un pēdu maksimālās niezes NRS indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 7,1.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kam IGA plaukstu un pēdu indeksa vērtība 16. nedēļā bija 0 (bojājumu nav) vai 1 (bojājumu gandrīz nav). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija niezes samazināšanās, vērtējot pēc plaukstu un pēdu niezes NRS (uzlabojums par ≥ 4 punktiem). Citi pacientu ziņotie iznākumi bija šādu rādītāju vērtējums: plaukstu un pēdu ādas sāpju NRS (0-10), miega kvalitātes NRS (0-10), dzīves kvalitāte saskaņā ar Plaukstu ekzēmas aptaujas anketas datiem (0-117) (*quality of life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ), kā arī darba produktivitāte un traucējumi (*work productivity and impairment*, WPAI) (0-100 %).

Tādu pacientu īpatsvars, kam IGA (plaukstām un pēdām) 16. nedēļā bija no 0 līdz 1, bija 40,3 % dupilumaba lietošanas gadījumā un 16,7 % placebo lietošanas gadījumā (terapijas atšķirība 23,6, 95 % TI: 8,84, 38,42). Tādu pacientu īpatsvars, kuriem 16. nedēļā nedēļas vidējā plaukstu un pēdu maksimālās niezes NRS vērtējuma uzlabojums (samazinājums) ir ≥ 4 , bija 52,2 % dupilumaba lietošanas gadījumā un 13,6 % placebo lietošanas gadījumā (terapijas atšķirība 38,6, 95 % TI: 24,06, 53,15).

Lielāku plaukstu un pēdu ādas sāpju NRS, miega kvalitātes NRS, QoLHEQ indeksa vērtības un WPAI vispārējo darba traucējumu un ikdienas aktivitāšu traucējumu uzlabošanu no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai konstatēja dupilumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (LS vidējās izmaiņas dupilumabam salīdzinājumā ar placebo: attiecīgi -4,66 salīdzinājumā ar -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 salīdzinājumā ar -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 salīdzinājumā ar -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % salīdzinājumā ar -22,83 % [nominālā p vērtība $< 0,001$] un -36,39 % salīdzinājumā ar -21,26 % [nominālā p vērtība $< 0,001$]).

Pieaugušie ar atopisko dermatītu

Klīniskos datus par pieaugušajiem ar atopisko dermatītu, lūdzu, skatīt dupilumaba 300 mg devas zāļu aprakstā.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar astmu

Astmas izstrādes programmu veidoja trīs nejaušināti, dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti, paralēlu grupu, daudzcentru pētījumi (DRI12544, QUEST un VENTURE), kuros terapijas ilgums bija no 24 līdz 52 nedēļām un tika iesaistīti pavisam 2888 pacienti (vecumā no 12 gadiem). Pacienti tika iesaistīti, nenosakot noteiktus kritērijus attiecībā uz sākotnējo eozinofilo leukocītu minimālo līmeni asinīs vai citu 2. tipa iekaisuma biomarķieru (piemēram, FeNO vai IgE) minimālo līmeni. Astmas terapijas vadlīnijas definē 2. tipa iekaisumu kā eozinofiliju ≥ 150 šūnas/ μ l un/vai FeNO ≥ 20 ppb. DRI12544 un QUEST iepriekš definētās apakšgrupu analīzes tika veiktas par eozinofilo leukocītu skaitu asinīs ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/ μ l, FeNO ≥ 25 un ≥ 50 ppb.

DRI12544 bija 24 nedēļas ilgs, devu intervāla noteikšanas pētījums, kurā piedalījās 776 pacienti (vecumā no 18 gadiem). Dupilumabs tika salīdzināts ar placebo pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, kuri lietoja inhalējamo kortikosteroīdu vidēji lielā vai lielā devā kombinācijā ar ilgstošas darbības bēta agonistu. Primārais mērķa kritērijs bija FEV₁ (l) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai. Tika noteikts arī uz gadu izteikts smagu astmas paasinājumu biežums 24 nedēļu ar placebo kontrolētā ārstēšanas periodā. Rezultāti tika vērtēti visā pētījuma populācijā (bez ierobežojumiem attiecībā uz minimālo sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu vai citiem 2. tipa iekaisuma biomarķieriem) un apakšgrupās atkarībā no eozinofilo leukocītu skaita asinīs pētījuma sākumā.

QUEST bija 52 nedēļas ilgs pierādošs pētījums, kurā piedalījās 1902 pacienti (vecumā no 12 gadiem). Dupilumabs salīdzinājumā ar placebo tika vērtēts 107 pusaudžiem un 1795 pieaugušajiem ar persistējošu astmu, kuri lietoja inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) vidējā un lielā devā un vēl vienas astmu kontrolējošas zāles. Šajā klīniskajā pētījumā varēja piedalīties pacienti, kuriem bija nepieciešams trešais astmu kontrolējošais līdzeklis. Primārie mērķa kritēriji bija uz gadu izteikts smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu ar placebo kontrolētā pētījuma periodā, kā arī pirms

bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai visā pētījuma populācijā (neatkarīgi no minimālā eozinofilo leukocītu skaita vai citu 2. tipa iekaisuma biomarkieru minimālā līmeņa pētījuma sākumā) un apakšgrupās, balstoties uz sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu un FeNO līmeni asinīs.

VENTURE bija 24 nedēļas ilgs perorālo glikokortikoīdu devas mazināšanas pētījums par 210 pacientiem ar astmu bez ierobežojumiem attiecībā uz 2. tipa biomarkieru sākotnējo līmeni, kuriem papildus regulārai inhalējamā kortikosteroīda lietošanai kombinācijā ar vēl kādu astmu kontrolējošu līdzekli bija nepieciešama arī perorālu kortikosteroīdu (PKS) lietošana katru dienu. Pētījuma atlases posmā tika optimizēta PKS deva. Pētījuma laikā pacienti turpināja saņemt jau līdz šim lietotos pretastmas līdzekļus, taču pētījuma PKS devas mazināšanas posmā (4.-20. nedēļa) ik pēc 4 nedēļām tika samazināta PKS deva, kamēr vien saglabājās astmas kontrole. Primārais mērķa kritērijs bija perorālo kortikosteroīdu devas samazinājums visā pētījuma populācijā, pamatojoties uz 20.-24. nedēļā astmas kontroli nodrošinošās perorālo kortikosteroīdu devas salīdzinājumu ar iepriekš (pētījuma sākumā) optimizēto perorālo kortikosteroīdu devu.

Šajos trīs pētījumos iesaistīto pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā norādīts 11. tabulā.

11. tabula. Astmas klīnisko pētījumu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā

Raksturlielums	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vidējais vecums (gadi) (SN)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Sievietes, %	63,1	62,9	60,5
Eiropēdi, %	78,2	82,9	93,8
Astmas ilgums (gadi), vidējā vērtība (SN)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Iepriekš nesmēķējuši pacienti, %	77,4	80,7	80,5
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā (SN)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
IKS lietošana lielā devā, % ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) pirms devas lietošanas pētījuma sākumā (SN)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Vidējais procentuālais paredzētais FEV ₁ pētījuma sākumā, % (SN)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% atgriezeniskums (SN)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Vidējais ACQ-5 indekss (SN)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Vidējais AQLQ indekss (SN)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopija medicīniskā anamnēzē, % visu pacientu (AD %, DP %, 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)
Vidējā FeNO, ppb (SN)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Pacienti ar FeNO ppb, %			
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Vidējais kopējais IgE, SV/ml (SN)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits pētījuma sākumā, šūnas/μl (SN)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Pacienti ar EOS			

≥ 150 šūnas/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 šūnas/μl	41,9	43,7	42,4

IKS – inhalējams kortikosteroīds; FEV₁ – forsētais izelpas tilpums 1 sekundē; ACQ-5 – astmas kontroles aptauja-5; AQLQ – astmas dzīves kvalitātes aptauja; AD – atopiskais dermatīts; DP – deguna polipoze; AR – alerģisks rinīts; FeNO – izelpotā slāpekļa oksīda frakcija; EOS – eozinofilo leukocītu skaits asinīs.

^aDupilumaba astmas klīnisko pētījumu populāciju veidoja pacienti, kuri IKS lietoja vidējā vai lielā devā. Vidēja IKS deva tika definēta kā daudzums, kas vienāds ar 500 μg flutikazona vai tā ekvivalenta dienā.

Paasinājumi

Visā pētījumu DRI12544 un QUEST populācijā pacientiem, kuri saņēma dupilumabu pa 200 mg vai 300 mg ik pēc divām nedēļām, nozīmīgi samazinājās smagu astmas paasinājumu biežums salīdzinājumā ar placebo. Pētījuma dalībniekiem ar augstāku 2. tipa iekaisuma biomarkieru, piemēram, eozinofilo leukocītu vai FeNO, līmeni asinīs pētījuma sākumā tika panākts lielāks paasinājumu biežuma samazinājums (13. un 13. tabula).

12. tabula. Smagu paasinājumu biežums DRI12544 un QUEST (sākotnējais eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/μl)

Terapija		EOS asinīs pētījuma sākumā						
	≥ 150 šūnas/μl				≥ 300 šūnas/μl			
	Paasinājumi gadā			Sama- zinā- jums, %	Paasinājumi gadā			Sama- zinā- jums, %
	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 %TI)		N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 %TI)	
Visi smagie paasinājumi								
Pētījums DRI12544								
Dupilumabs pa 200 mg ik pēc 2 nedēļām	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 %
Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Pētījums QUEST								
Dupilumabs pa 200 mg ik pēc 2 nedēļām	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34;0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24;0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumabs pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31;0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23;0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap vērtība = 0,0003, ^bp vērtība = 0,0001, ^cp vērtība = 0,0116, ^dp vērtība = 0,0024, ^ep vērtība < 0,0001 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju); ^f Nominālā p vērtība < 0,0001.

13.tabula. Smagu paasinājumu biežums QUEST pētījuma sākuma FeNO apakšgrupās

Terapija	Paasinājumi gadā			Samazinājums, %
	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50)	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54)	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52)	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49)	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^aNominālā p vērtība < 0,0001.

DRI12544 un QUEST apvienotā analizē tādu smagu paasinājumu rašanās biežums, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekama medicīniska palīdzība, katru otro nedēļu lietota dupilumaba 200 mg un 300 mg grupās samazinājās par attiecīgi 25,5 % un 46,9 %.

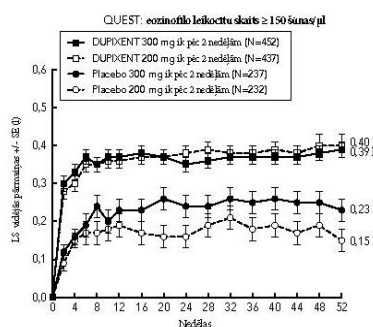
Plaušu funkcijas

DRI12544 un QUEST 12. nedēļā tika novērots klīniski nozīmīgs FEV₁ palielinājums pirms bronhodilatatora lietošanas. Pacientiem ar augstāku 2. tipa iekaisuma biomarkieri (piemēram, asins eozinofilo leukocītu vai FeNO) sākotnējo līmeni bija lielāks FEV₁ uzlabojums (14. un 15. tabula).

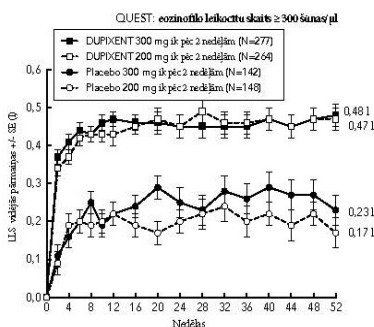
Nozīmīgs FEV₁ uzlabojums tika novērots jau 2. nedēļā pēc pirmās dupilumaba devas gan 200 mg, gan 300 mg devas grupā, un šī ietekme DRI12544 un VENTURE saglabājās līdz 24. nedēļai, bet QUEST — līdz 52. nedēļai (1. attēls).

1. attēls. Pirms bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ (l) vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma pētījuma QUEST gaitā (pacientiem ar sākotnējo eozinofilo leukocītu skaitu ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/μl un FeNO ≥ 25 ppb)

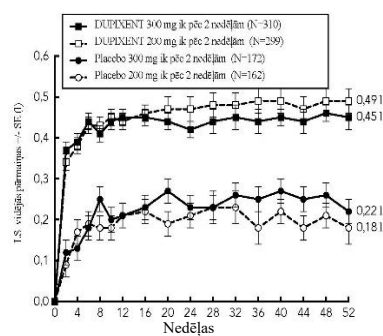
QUEST: eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 šūnas/μl



QUEST: eozinofilo leukocītu skaits ≥ 300 šūnas/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



14. tabula. Vidējās pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai DRI12544 un QUEST (sākotnējais eozinofilo leukocītu skaits ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/μl)

Terapija	EOS asinīs pētījuma sākumā					
	≥ 150 šūnas/μl			≥ 300 šūnas/μl		
	N	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma,	LS vidējā atšķirība, sal. ar placebo	N	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, sal. ar placebo

		I (%)	(95 % TI)			(95 % TI)
DRI12544 pētījums						
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST pētījums						
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap vērtība < 0,0001, ^bp vērtība = 0,0004, ^cp vērtība = 0,0008, ^dp vērtība = 0,0063, ^ep vērtība < 0,0001 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju); ^fNominālā p vērtība < 0,0001.

15. tabula. Vidējās pirms bronhodilatatora lietošanas noteikta FEV₁ izmaiņas no pētījuma sākuma līdz QUEST 12. un 52. nedēļai pētījuma sākuma FeNO apakšgrupās

Terapija	N	12. nedēļā		52. nedēļā	
		LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95 % TI)	LS vidējā Δ no pētījuma sākuma, l (%)	LS vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo (95 % TI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^aNominālā p vērtība < 0,0001.

Dzīves kvalitāte / pacientu ziņotie iznākumi astmas gadījumā

Pēc 24 nedēļām (DRI125444 un VENTURE) un pēc 52 nedēļām (QUEST, 16. tabula) tika analizēti arī jau pirms pētījuma norādītie sekundārie mērķa kritēriji – ACQ-5 un AQLQ(S) pret terapiju reaģējušo pacientu īpatsvars. Reaģējušie pacienti tika definēti kā indeksa samazināšanās par 0,5 vai vairāk punktiem (indeksa diapazons 0 - 6 ACQ-5 gadījumā un 1-7 AQLQ(S) gadījumā). ACQ-5 un AQLQ(S) samazināšanās tika novērota jau no 2. nedēļas, un šī ietekme saglabājās 24 nedēļas pētījumā DRI12544 un 52 nedēļas pētījumā QUEST. Līdzīgi rezultāti tika novēroti VENTURE.

16. tabula. ACQ-5 un AQLQ(S) reaģējušo pacientu īpatsvars 52. nedēļā QUEST pētījumā

PRO	Terapija	EOS ≥ 150 šūnas/μl		EOS ≥ 300 šūnas/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Reaģējušo pacientu īpatsvars %	N	Reaģējušo pacientu īpatsvars (%)	N	Reaģējušo pacientu īpatsvars (%)
ACQ-5	Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumabs 200 mg ik pēc 2 nedēļām	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Perorālo kortikosteroīdu devas mazināšanas pētījums (VENTURE)

VENTURE tika vērtēta dupilumaba ietekme uz balstterapijā lietoto perorālo kortikosteroīdu patēriņa mazināšanos. Sākotnējie raksturlielumi norādīti 9. tabulā. Visi pacienti lietoja perorālos kortikosteroīdus vismaz 6 mēnešus pirms pētījuma sākšanas. Perorālo kortikosteroīdu vidējais patēriņš pētījuma sākumā bija 11,75 mg placebo grupā un 10,75 mg dupilumaba grupā.

Šajā 24 nedēļas ilgajā pētījumā astmas paasinājumi (kas definēti kā īslaicīga perorālo kortikosteroīdu devas palielināšana vismaz 3 dienas) pacientiem dupilumaba grupā radās par 59 % retāk nekā placebo grupā (rašanās biežums dupilumaba un placebo grupā attiecīgi 0,65 un 1,60 notikumi gadā; biežumu attiecība 0,41 [95 % TI: 0,26; 0,63]), un FEV₁ pieaugums pirms bronhodilatatora lietošanas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai dupilumaba grupā arī bija lielāks nekā placebo grupā (vidējā LS atšķirība dupilumaba grupā, salīdzinot ar placebo, bija 0,22 l [95 % TI: no 0,09 līdz 0,34 l]). Ietekme uz plaušu funkcijām, perorālo steroīdu lietošanu un paasinājumu biežuma samazināšanos bija līdzīga neatkarīgi no sākotnējā 2. tipa iekaisuma biomarkieru (piemēram, eozinofilo leukocītu skaita asinīs, FeNO) līmeņa. VENTURE tika vērtēts arī ACQ-5 un AQLQ(S), un to uzlabojums bija līdzīgs QUEST novērotajam.

Pētījuma VENTURE rezultāti attiecībā uz sākotnējo biomarkieru līmeni ir norādīti 17. tabulā.

17. tabula. Dupilumaba ietekme uz PKS devas mazināšanu, VENTURE (sākotnējais eozinofilo leikocītu sākotnējais skaits asinīs ≥ 150 un ≥ 300 šūnas/ μ l un FeNO ≥ 25 ppb)

	Sākotnējais EOS asinīs ≥ 150 šūnas/ μ l		Sākotnējais EOS asinīs ≥ 300 šūnas/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=81	Placebo N=69	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=48	Placebo N=41	Dupilumabs 300 mg ik pēc 2 nedēļām N=57	Placebo N=57
Primārais mērķa kritērijs (24. nedēļā)						
PKS patēriņa procentuālais samazinājums no pētījuma sākuma						
Vidējais kopējais procentuālais samazinājums no pētījuma sākuma (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Atšķirība (%) ([95 % TI]) (Dupilumabs, salīdzinot ar placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
PKS dienas devas samazinājuma mediāna no pētījuma sākuma, %	100	50	100	50	100	50
Patēriņa samazinājums no pētījuma sākuma						
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
PKS deva nesamazinājās vai palielinājās, vai pacients izstājās no pētījuma	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundārais mērķa kritērijs (24. nedēļā)^a						
To pacientu īpatsvars, kuriem PKS deva samazinājās līdz < 5 mg/dienā	77	44	84	40	79	34
Izredžu attiecība (95 % TI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Modeļa aprēķini ar loģistisko regresiju.

^b Nominālā p vērtība $< 0,0001$.

^c Nominālā p vērtība = 0,0001.

^d Nominālā p vērtība = 0,0002.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājums (TRAVERSE)

Dupilumaba ilgtermiņa drošums 2193 pieaugušajiem un 89 pusaudžiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, to vidū 185 pieaugušajiem ar no perorālajiem kortikosteroīdiem atkarīgu astmu, kuri bija piedalījušies dupilumaba iepriekšējos klīniskajos pētījumos (DRI12544, QUEST un VENTURE), tika pētīta nemaskētā pētījuma pagarinājumā (TRAVERSE) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efektivitāte tika mērīta kā sekundārs mērķa kritērijs, rezultāti bija līdzīgi tiem, kādi bija novēroti pivotālajos pētījumos, un saglabājās līdz 96 nedēļām. Pieaugušajiem, kam bija no perorālajiem kortikosteroīdiem atkarīga astma, paasinājumu biežuma samazināšanās un plaušu funkciju uzlabojums saglabājās līdz 96 nedēļām, neraugoties uz perorālo kortikosteroīdu devassamazināšanu vai lietošanas pārtraukšanu.

Pediātriskais pētījums (vecumā no 6 līdz 11 gadiem; VOYAGE)

Dupilumaba efektivitāte un drošums pediātriskajiem pacientiem tika noteikts 52 nedēļas ilgā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (VOYAGE), kurā piedalījās 408 pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar vidēji smagu vai smagu astmu, un šie pacienti saņēma IKS vidējā vai lielā devā kombinācijā ar vienu kontroles medikamentu vai tikai IKS lielā devā. Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar dupilumabu (N=273) vai saskaņotu placebo (N=135) katru otro nedēļu, atkarībā no ķermeņa masas – attiecīgi ≤ 30 kg vai > 30 kg. Efektivitāte tika vērtēta pacientu populācijā ar 2. tipa iekaisumu, kas bija definēts kā eozinofilo leikocītu skaits ≥ 150 šūnas/ μ l, un populācijā ar FeNO ≥ 20 ppb.

Primārais mērķa kritērijs bija uz gadu izteikts smagu paasinājuma epizožu biežums 52 nedēļas ilgajā, ar placebo kontrolētajā pētījuma periodā, bet galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pirms bronhodilatatora devas noteiktā un procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar tā vērtību pirms terapijas. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija vidējās ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA indeksa pārmaiņas salīdzinājumā ar to vērtību pirms terapijas un atbilstošais pret terapiju reaģējušo pacientu īpatsvars.

Pētījuma VOYAGE populācijas demogrāfiskais un sākotnējais klīniskais raksturojums ir sniegts 18. tabulā.

18. tabula. Pētījuma VOYAGE populācijas demogrāfiskais un sākotnējais klīniskais raksturojums

Raksturlielums	EOS ≥ 150 šūnas/ μ l vai FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 šūnas/ μ l (N = 259)
Vidējais vecums (gadi) (SN)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Sievietes, %	34,3	32,8
Eiropēidi, %	88,6	87,3
Vidējā ķermeņa masa (kg)	36,09	35,94
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā ($\pm$ SN)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
IKS deva (%) Vidēja Liela	55,7 43,4	54,4 44,4
FEV ₁ (l) pirms devas lietošanas pētījuma sākumā ($\pm$ SN)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Vidējais procentuālais paredzētais FEV ₁ (%) ($\pm$ SN)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Vidējais atgriezeniskums, % ($\pm$ SN)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Vidējais ACQ-7-IA indekss ($\pm$ SN)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Vidējais PAQLQ(S)-IA indekss ($\pm$ SN)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopija medicīniskā anamnēzē populācijā, % (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Kopējā IgE mediāna, SV/ml ($\pm$ SN)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Vidējā FeNO, ppb ($\pm$ SN)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
Pacienti ar FeNO ≥ 20 ppb, %	58	64,1
Vidējais eozinofilo leukocītu skaits pētījuma sākumā ($\pm$ SN), šūnas/ μ l	570 (380)	710 (360)
Pacienti ar EOS, % ≥ 150 šūnas/ μ l ≥ 300 šūnas/ μ l	94,6 74	0 100

IKS – inhalējams kortikosteroīds; FEV₁ – forsētās izelpas tilpums 1 sekundē; ACQ-7-IA – Intervētāja veikta Astmas kontroles aptauja-7; PAQLQ(S)-IA – Bērnu astmas dzīves kvalitātes aptauja ar standartizētām aktivitātēm – Intervētāja veikta; AD – atopisks dermatīts; AR – alerģisks rinīts; EOS – eozinofilie leukocīti; FeNO – slāpekļa monoksīda frakcija izelpā.

52 nedēļas ilgajā terapijas periodā dupilumabs salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi samazināja uz gadu izteikto smagu astmas paasinājumu biežumu starp pacientiem ar 2. tipa iekaisumu un pacientiem, kuri

atbilda šādiem kritērijiem – eozinofilo leukocītu skaits asinīs ≥ 300 šūnas/ μ l pirms terapijas vai FeNO ≥ 20 ppb pirms terapijas. 12. nedēļā klīniski nozīmīgi bija palielinājies pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktais un procentos no paredzētā izteiktais FEV₁. 24. nedēļā bija uzlabojies arī ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA indekss, un šis uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai. Salīdzinājumā ar placebo grupu 24. nedēļā dupilumaba grupā bija lielāks arī to pacientu īpatsvars, kam bija radusies ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA atbildes reakcija. Pētījuma VOYAGE efektivitātes rezultāti ir apkopoti 19. tabulā.

To pacientu populācijā, kuriem bija 2. tipa iekaisums, pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ vidējās LS pārmaiņas salīdzinājumā ar terapijas sākumu 12. nedēļā dupilumaba grupā bija 0,22 l, bet placebo grupā 0,12 l, un vidējā LS atšķirība no placebo grupas bija 0,10 l (95 % TI: 0,04; 0,16). Terapijas ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas 52. nedēļā bija 0,17 l (95 % TI: 0,09; 0,24).

To pacientu populācijā, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l, pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā FEV₁ vidējās LS pārmaiņas salīdzinājumā ar terapijas sākumu 12. nedēļā dupilumaba grupā bija 0,22 l, bet placebo grupā 0,12 l, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas bija 0,10 l (95 % TI: 0,03; 0,17). Terapijas ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā, un LS vidējā atšķirība no placebo grupas 52. nedēļā bija 0,17 l (95 % TI: 0,09; 0,26).

Abās primārās efektivitātes populācijās strauji uzlabojās FEF25-75 % un FEV₁/FVC (atšķirību varēja novērot jau no 2. nedēļas), un šī ietekme saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā (skatīt 19. tabulu).

19. tabula. Smagu paasinājumu biežums, FEV₁ vidējās pārmaiņas no terapijas sākuma un to pacientu īpatsvars, kuriem bija radusies ACQ-7-IA un PAQLQ(S)-IA atbildreakcija, pētījumā VOYAGE

Terapija	EOS ≥ 150 šūnas/μl vai FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 šūnas/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Uz gadu izteiktais smagu paasinājumu biežums 52 nedēļās									
	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)	N	Biežums (95 % TI)	Biežumu attiecība (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Procentos no paredzētā izteiktā FEV ₁ vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Procentos no paredzētā izteiktā FEF 25-75 % vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)

Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
FEV₁/FVC % vidējās pārmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar terapijas sākumu									
	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)	N	LS vidējā Δ sal. ar terapijas sākumu	LS vidējā atšķirība no placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA indekss 24. nedēļā^a									
	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA indekss 24. nedēļā^a									
	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)	N	Pacienti ar atbildes reakciju %	IA sal. ar placebo (95 % TI)
Dupilumabs 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

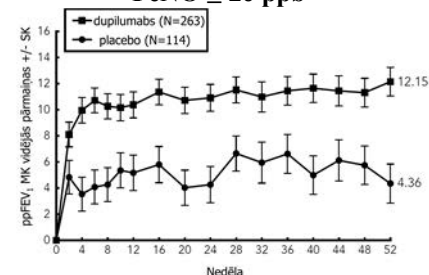
^aAtbildes reakcija bija definēta kā indeksa uzlabojums par vismaz 0,5 vērtējumpunktiem (ACQ-7-IA skalas diapazons bija 0-6, bet PAQLQ(S) skalas diapazons bija 1-7).
^bp vērtība < 0,0001, ^cp vērtība < 0,001; ^dp vērtība < 0,01 (visi statistiski nozīmīgi, salīdzinot ar placebo, ar daudzkārtības korekciju);
^eNominālā p vērtība ≤ 0,0001; ^fNominālā p vērtība < 0,01; ^gNominālā p vērtība < 0,05.

Nozīmīgs procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ uzlabojums tika novērots jau 2. nedēļā, un tas saglabājās līdz pētījuma VOYAGE 52. nedēļai.

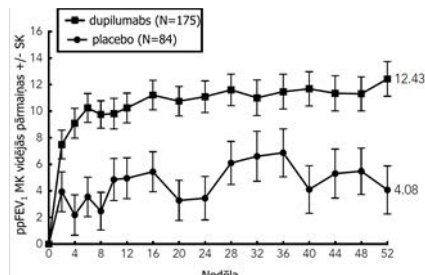
Procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ uzlabojuma dinamika pētījumā VOYAGE ir redzama 2. attēlā.

2. attēls. Pirms bronhodilatatora lietošanas noteiktā un procentos no paredzētā izteiktā FEV₁ vidējās pārmaiņas (I) salīdzinājumā ar terapijas sākumu pētījuma VOYAGE gaitā (eozinofilie leukocīti asinīs pirms terapijas ≥ 150 šūnas/μl vai FeNO ≥ 20 ppb, eozinofilie leukocīti asinīs pirms terapijas ≥ 300 šūnas/μl un FeNO pirms terapijas ≥ 20 ppb)

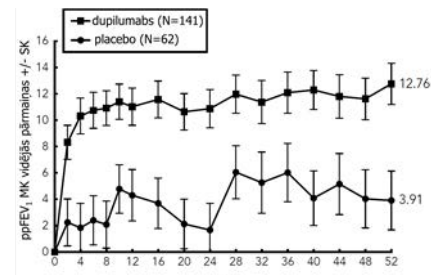
Pirms terapijas eozinofilie leukocīti asinīs ≥ 150 šūnas/μl vai FeNO ≥ 20 ppb



Pirms terapijas eozinofilie leukocīti asinīs ≥ 300 šūnas/μl



Pirms terapijas FeNO ≥ 20 ppb



Pētījuma VOYAGE pacientu populācijā ar 2. tipa iekaisumu vidējais uz gadu izteiktais kopējais sistēmiski lietojamo kortikosteroīdu kursu skaits astmas ārstēšanai samazinājās par 59,3 % salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 0,350 [95 % TI: 0,256; 0,477] un 0,860 [95 % TI: 0,616; 1,200]). Pacientu populācijā, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l, vidējais uz gadu izteiktais kopējais sistēmiski lietojamo kortikosteroīdu kursu skaits astmas ārstēšanai samazinājās par 66,0 % salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 0,274 [95 % TI: 0,188; 0,399] un 0,806 [95 % TI: 0,563; 1,154]).

Saskaņā ar vērtējumu Eiropas Dzīves kvalitātes 5 dimensiju vizuālā analoga skalā jauniešiem (*EQ-VAS*) dupilumabs 52. nedēļā bija uzlabojis vispārējo veselības stāvokli gan pacientiem ar 2. tipa iekaisumu, gan pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l; LS vidējās atšķirības no placebo grupas bija attiecīgi 4,73 (95 % TI: 1,18; 8,28) un 3,38 (95 % TI: -0,66; 7,43).

Saskaņā ar Pediatrikās astmas dzīves kvalitātes aptaujas (*PACQLQ*) rezultātiem 52. nedēļā dupilumabs bija samazinājis pediatrikā vecuma pacienta astmas ietekmi uz aprūpētāja dzīves kvalitāti gan starp pacientiem ar 2. tipa iekaisumu, gan starp pacientiem, kuriem pirms terapijas eozinofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 300 šūnas/ μ l; LS vidējā atšķirība no placebo grupas bija attiecīgi 0,47 (95 % TI: 0,22; 0,72) un 0,50 (95 % TI: 0,21; 0,79).

Ilgtermiņa pagarinājuma pētījums (EXCURSION)

Dupilumaba efektivitāte, izmantojot sekundāro mērķa kritēriju, ir vērtēta 365 pediatrikiem 6–11 gadus veciem astmas slimniekiem, kuri piedalījās ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā EXCURSION. Pacientiem noturīgi samazinājās tādu slimības saasinājumu skaits, kuru dēļ ir nepieciešama stacionēšana un/vai jāvēršas pēc neatliekamas palīdzības, kā arī samazinājās sistēmisko perorālo kortikosteroīdu patēriņš. Noturīga plaušu funkcijas uzlabošanās tika novērota, vērtējot pēc daudziem rādītājiem, arī prognozētā procentuālā FEV₁, FVT, FEV₁ un FVT attiecības un procentuālā prognozētās FEF 25–75 %, turklāt 75 % pacientu līdz pētījuma EXCURSION beigām izdevās sasniegt un/vai saglabāt normālu plaušu funkciju – prognozēto procentuālo FEV₁ > 80 % pirms bronhodilatatora lietošanas. Efektivitāte saglabājās visa līdz 104 nedēļām ilgā ārstēšanas perioda garumā (pētījumos VOYAGE un EXCURSION).

Klīniskā efektivitāte un drošums, ārstējot eozinofilo ezofagītu

1–11 gadus veci pediatriki pacienti ar EoE

Dupilumaba efektivitāte un drošums 1–11 gadus veciem pediatrikiem pacientiem ar EoE ir vērtēta līdz 52 nedēļas ilgā divdaļīgā pētījumā (EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A un B daļā). Visi iekļautie pacienti bija nesekmīgi ārstēti ar konvencionālajām zālēm (protonsūkņa inhibitoriem), 77,5 % pacientu pirms iekļaušanas bija ārstēti ar citām konvencionālajām zālēm (iekšķīgi lietojamajiem lokālas darbības kortikosteroīdiem), un 53,5 % pacientu tika nepietiekami kontrolēti ar iekšķīgi lietojamajiem lokālas darbības kortikosteroīdiem vai arī tie šiem pacientiem bija nepanesami vai kontrindicēti. Piemērotajiem pacientiem liela palielinājuma redzeslaukā (eos/hpf) bija redzami ≥ 15 intraepiteliāli eozinofili leukocīti, lai gan pirms skrīninga vai tā laikā bija saņemts protonsūkņa inhibitora (PSI) terapijas kurss, un šo pacientu anamnēzē bija EoE pazīmes un simptomi. A daļa bija 16 nedēļas ilgs randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts daudzcentru pētījums ar paralēlām grupām. B daļa bija aktīvas ārstēšanas pagarinājuma periods, vēl 36 nedēļas vērtējot dažādu dupilumaba shēmu izmantošanu.

A daļā dupilumabs tika vērtēts salīdzinājumā ar atbilstošu placebo, izmantojot no ķermeņa masas atkarīgas devu shēmas (no ≥ 5 līdz < 15 kg pa 100 mg Q2W, no ≥ 15 līdz < 30 kg pa 200 mg Q2W, un no ≥ 30 līdz < 60 kg pa 300 mg Q2W). 1–11 gadus vecajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ieteicamā dupilumaba dozēšanas shēma (pa 300 mg QW) tika izvēlēta, pamatojoties uz simulācijām populācijā novērotās farmakokinētikas modelī, lai zāļu iedarbības intensitāte atbilstu tai, kas novērota pieaugušo un 12–17 gadus vecu pediatriku EoE slimnieku organismā, kuri dupilumabu bija saņēmuši

pa 300 mg QW un kuriem bija novērota iedarbība uz histoloģiskajiem rādītājiem un simptomiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

A daļā bija iekļauts 71 pacients. Viņu vidējais vecums bija 7 gadi (1–11 gadu), ķermeņa masas mediāna bija 24,8 kg, 74,6 % pacientu bija zēni, 87,3 % pacientu bija baltādaini, 9,9 % pacientu bija melnādaini, un 1,4 % pacientu bija aziāti. B daļā turpināja piedalīties 55 no A daļā iekļautajiem pacientiem.

A daļā primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši histoloģisku remisiju, kas definēta kā 16. nedēļas beigās eos/hpf barības vada epitēlijā novērotais eozinofilo leukocītu skaits ≤ 6 . Sekundārie mērķa kritēriji bija to pacientu daļa, kuri bija sasnieguši eos/hpf barības vada epitēlijā novēroto eozinofilo leukocītu skaitu < 15 , un sākotnējā maksimālā barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaita (eos/hpf), pēc Histoloģiskās vērtēšanas sistēmas (EoEHSS) iegūtā vidējā absolūtā novērtējuma, pēc EoEHSS iegūtā absolūtā stadijas novērtējuma un absolūtā EoE Endoskopiskā atsaucē novērtējuma (EoE-EREFS) pārmaiņas. Ietekme uz EoE pazīmēm tika vērtēta, izmantojot novērotāja ziņotos iznākumus, aprūpētājiem paredzēto pediatrikā EoE pazīmju/simptomu anketu (PESQ-C), lai vērtētu to dienu daļu, kurās ir bijusi viena vai vairākas EoE pazīmes, un pediatrikā eozinofilā ezofagīta simptomu vērtēšanas skalu (PEESS), lai vērtētu EoE pazīmju biežumu un smagumu.

A daļā novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 20. tabulā un tālāk.

20. tabula. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļas 16. nedēļas beigās novērotie dupilumaba efektivitāti raksturojošie rezultāti 1–11 gadus vecajām pētāmajām personām ar EoE

	Dupilumabs^a N = 37	Placebo N = 34	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)
Primārais mērķa kritērijs			
Histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaitu ≤ 6 eos/hpf) sasniegušo pētāmo personu daļa, n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundārie mērķa kritēriji			
Maksimālo barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaitu < 15 eos/hpf sasniegušo pētāmo personu daļa, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Sākotnējā maksimālā barības vada intraepitēliālo eozinofilu skaita (eos/hpf) procentuālās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (%) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Pēc histoloģiskās vērtēšanas sistēmas (EoEHSS) iegūtā sākotnējā vidējā pakāpes novērtējuma (0–3 ^d) absolūtās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Pēc EoEHSS iegūtā sākotnējā vidējā stadijas novērtējuma (0–3 ^d) absolūtās pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Sākotnējā EoE endoskopiskā atsaucē novērtējuma (EoE-EREFS) (0–18 ^e) absolūtās	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

	Dupilumabs^a N = 37	Placebo N = 34	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)
pārmaiņas, LS vidējās vērtības (SK)			

^a DUPIXENT tika vērtēts, izmantojot diferencētas dozēšanas shēmas, pamatojoties uz ķermeņa masu: no ≥ 5 līdz < 15 kg (100 mg Q2W), no ≥ 15 līdz < 30 kg (200 mg Q2W) un no ≥ 30 līdz < 60 kg (300 mg Q2W).

^b Vērtējot histoloģisko remisiju, procentuālo daļu atšķirības tika aprēķinātas pēc Mantela-Henšela metodes, rezultātus koriģējot pēc sākotnējās ķermeņa masas grupas (no ≥ 5 līdz < 15 kg, no ≥ 15 līdz < 30 kg un no ≥ 30 līdz < 60 kg).

^c Absolūtās vai procentuālās pārmaiņas ir aprēķinātas, izmantojot ANCOVA modeli ar sākotnējo mērījumu rezultātu kā līdzvērtīgo mainīgo, un terapijas shēmu atkarībā no iedalījuma sākotnējās ķermeņa masas grupā (no ≥ 5 līdz < 15 kg, no ≥ 15 līdz < 30 kg un no ≥ 30 līdz < 60 kg) kā fiksētus faktorus.

^d Novērtējums pēc EoEHSS (0–3 vērtējumpunkti). Lielāks to skaits norāda uz smagākām un izteiktākām histoloģiskām patoloģijām.

^e Kopējais novērtējums pēc EoE-EREFS (0–18 vērtējumpunkti). Lielāks to skaits norāda uz nelabvēlīgākiem endoskopiski atklātiem iekaisumiem un pārveidojumiem.

Pētījuma A daļā histoloģisku remisiju (maksimālo barības vada intraepiteliālo eozinofilu skaitu ≤ 6 eos/hpf) bija sasniegusi lielāka dupilumaba lietošanai randomizēto pacientu daļa nekā placebo lietošanai randomizēto pacientu daļa. To pētāmo personu daļa, kurām A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas bija novērota histoloģiska remisija, B daļā nemainījās 52 nedēļas pēc kārtas.

A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas ar dupilumabu pēc PESQ-C iegūtajiem rezultātiem tika novērota skaitliska to dienu skaita uzlabošanās, kurās bija viena vai vairākas EoE pazīmes, un B daļā tā nemainījās 52 nedēļas pēc kārtas.

Vērtējot pēc PEES-Caregiver anketas izmantošanas rezultātiem, A daļā pēc 16 nedēļas ilgas ārstēšanas tika novērota nomināli nozīmīga EoE pazīmju biežuma un smaguma samazināšanās. B daļā PEES-Caregiver anketa netika izmantota.

Pieaugušie un pusaudži ar eozinofilo ezofagītu

Klīniskos datus par pieaugušajiem un pusaudžiem ar eozinofilo ezofagītu skatīt dupilumaba 300 mg zāļu aprakstā.

Klīniskā pieredze par hroniskas spontānas nātreces (HSN) ārstēšanu

Hroniskas spontānas nātreces (HSN) ārstēšanas izstrādes programmā bija trīs randomizēti dubultmaskēti, ar placebo kontrolēti 24 nedēļu terapijas daudzcentru pētījumi (CUPID A, CUPID B un CUPID C) ar paralēlām grupām. Visos klīniskajos pētījumos par HSN ārstēšanu dupilumabs tika lietots kombinācijā ar H_1 antihistamīna līdzekļiem. Dupilumaba efektivitāti pacientiem ar HSN pamato rezultāti, kas iegūti pētījumos CUPID A un C, kuros bija iekļauti pieauguši un (6–17 gadus veci) pediatriiski pacienti, kuriem bija simptomi, lai gan tika lietoti H_1 antihistamīna līdzekļi, un ar IgE antivielām neārstēti pacienti ar HSN. Dupilumaba drošumu pacientiem ar HSN pamato pētījumu CUPID A, B un C rezultāti. Pētījumos CUPID dupilumaba grupu pacienti 1. dienā saņēma subkutānas dupilumaba 600 mg injekcijas, un pēc tam viņi ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 300 mg dupilumaba. Pusaudžu vecuma pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg 1. dienā saņēma 400 mg dupilumaba, un pēc tam viņi ik pēc 2 nedēļām saņēma pa 200 mg dupilumaba.

Pētījumi CUPID A un C

Pētījumos CUPID A un C tika vērtēta dupilumaba efektivitāte dalībniekiem ar HSN, kuriem bija simptomi, lai gan tika lietoti H_1 antihistamīna līdzekļi, un ar IgE antivielām neārstēti dalībnieki. Šajos pētījumos bija iekļauti 289 pacienti vecumā no 6 gadiem, kuri tika randomizēti dupilumaba saņemšanai ik pēc 2 nedēļām (N = 144) vai placebo saņemšanai (N = 145) papildus fona terapijai ar antihistamīna līdzekļiem.

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija nātreces sākotnējās aktivitātes (novērtējuma pēc UAS7 skalas) izmaiņas septiņu dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai. Slimības smagums tika noteikts pēc nātreces aktivitātes iknedēļas novērtējuma (0–42 vērtējumpunkti pēc UAS-7 skalas), kas apvieno niezes smaguma iknedēļas novērtējumu (0–21 vērtējumpunkts pēc ISS7 skalas) un nātreces gadījumu skaita iknedēļas novērtējumu (0–21 vērtējumpunkts pēc HSS7 skalas).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija niezes sākotnējā smaguma (novērtējuma pēc ISS7 skalas) izmaiņas 7 dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai. Novērtējums pēc ISS7 skalas bija definēts kā katru dienu vienā un tajā pašā dienas laikā 7 dienu periodā saskaņā ar niezes smaguma skalu (*itch severity score*; ISS) iegūto vērtējumpunktu summa (0–21).

Papildu sekundārie mērķa kritēriji bija nātreces sākotnējā smaguma pārmaiņas 7 dienu laikā līdz pētījuma 24. nedēļai (vērtējot pēc HSS7 skalas) un to pacientu daļa, kuri pētījuma 24. nedēļā bija sasnieguši attiecīgi ≤ 6 vērtējumpunktus un 0 vērtējumpunktu pēc UAS7 skalas.

Pētījumos CUPID A un C iesaistīto pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā norādīts 21. tabulā.

21. tabula. Pētījumu CUPID A un C dalībnieku demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā

Rādītājs	Pētījums CUPID A (N = 138)	Pētījums CUPID C (N = 151)	Kopējais skaits (N = 289)
Vidējais vecums (gadi) (SK)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
Vīrieši, %	34,1	29,8	31,8
Vidējais KMI (kg/m ²) (SK)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Slimības vidējais ilgums (SK)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc UAS7 (SK)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Smagas HSN aktivitāte (novērtējums pēc UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc ISS7 (SK)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Sākotnējais vidējais novērtējums pēc HSS7 (SK)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Sākotnējais vidējais UCT rezultāts (SK)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Sākotnējā kopējā IgE līmeņa (SV/ml) mediāna	101,0	107,3	103,0

Pētījumu CUPID A un C primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtēšanas rezultāti ir norādīti 22. tabulā.

22. tabula. Pētījumu CUPID A un C primāro un sekundāro mērķa kritēriju vērtēšanas rezultāti

	Pētījums CUPID A			Pētījums CUPID C		
	Dupilumabs (N = 70)	Placebo (N = 68)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b	Dupilumabs (N = 74)	Placebo (N = 77)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b
Primārais mērķa kritērijs						
Pēc UAS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)

	Pētījums CUPID A			Pētījums CUPID C		
	Dupilumabs (N = 70)	Placebo (N = 68)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b	Dupilumabs (N = 74)	Placebo (N = 77)	Pēc dupilumaba un placebo lietošanas iegūto rezultātu atšķirība (95 % TI) ^b
Sekundārie mērķa kritēriji						
Pēc ISS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, - 1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Pēc HSS7 iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas 24. nedēļā ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, - 1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumabs (N = 70)	Placebo (N = 68)	Izredžu attiecība (95 % TI) pēc dupilumaba lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu^b	Dupilumabs (N = 74)	Placebo (N = 77)	Izredžu attiecība (95 % TI) pēc dupilumaba lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu^b
To pacientu daļa, kuriem 24. nedēļā pēc UAS7 iegūtais vērtējumpunktu skaits bija ≤ 6 ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
To pacientu daļa, kuriem 24. nedēļā pēc UAS7 iegūtais vērtējumpunktu skaits bija 0 ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

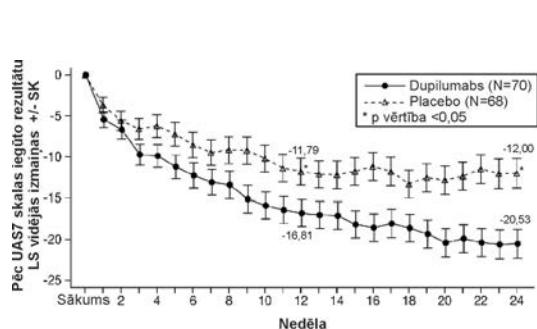
^a Parādītās vērtības ir nepārtraukto mainīgo sākotnējo vērtību LS vidējās izmaiņas (SK) un reaģējušo pacientu skaits un procentuālā daļa, vērtējot pēc binārajiem mainīgajiem.

^b Atšķirība ir nepārtraukto mainīgo LS vidējās atšķirības un izredžu attiecība, vērtējot pēc binārajiem mainīgajiem.

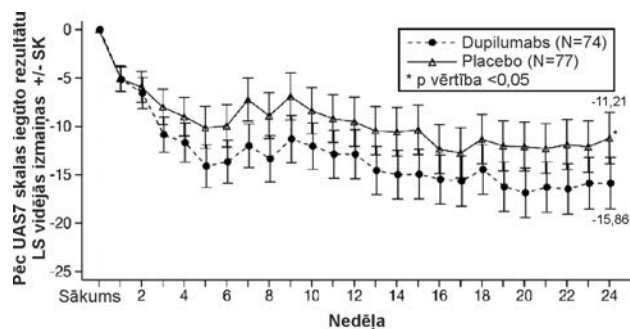
Ārstēšana ar dupilumabu laika gaitā līdz 24 nedēļu terapijas perioda beigām uzlaboja pēc UAS7 skalas iegūto rezultātu (3. attēls).

3. attēls. Pētījumu CUPID A un C ITT populācijās līdz 24. nedēļai novērotās pēc UAS7 skalas iegūto rezultātu LS vidējās izmaiņas

3.a attēls Pētījums A



3.b attēls Pētījums C



24 nedēļu laikā tika novērota līdzīga pēc HSS7 un ISS7 skalas iegūtā novērtējuma uzlabošanās.

Pediatriskā populācija

Atopiskais dermatīts

Ir noteikts dupilumaba drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem no 6 mēnešu vecuma ar atopisko dermatītu. Dupilumaba lietošanu šajā vecuma grupā pamato pētījuma AD-1526 rezultāti par 251 pusaudzi vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kam bija vidēji smags vai smags atopiskais dermatīts, pētījuma AD-1652 rezultāti par 367 pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kam bija smags atopiskais dermatīts un pētījuma AD-1539 rezultāti par 162 bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, kam bija vidēji smags vai smags atopiskais dermatīts (125 no šiem pacientiem bija smags atopiskais dermatīts). Ilgtermiņa lietošanu pamato pētījuma AD-1434 rezultāti par 823 pediatriem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem. No šiem pētījuma dalībniekiem 275 pacienti bija pusaudži, 368 pacienti bija 6 līdz 11 gadus veci bērni un 180 pacienti bija 6 mēnešus līdz 5 gadus veci bērni. Šo zāļu drošums un efektivitāte 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem, 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem un pieaugušiem pacientiem, kam bija atopiskais dermatīts, kopumā bija līdzīga (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo zāļu drošums un efektivitāte 6 mēnešu vecumu nesasnējušiem pediatriem pacientiem, kam ir atopiskais dermatīts, nav noteikta.

Astma

Pētījumā QUEST tika iesaistīti pavisam 107 pusaudži ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 12 līdz 17 gadiem, un šie pacienti saņēma vai nu 200 mg (N=21), vai arī 300 mg (N=18) dupilumaba (vai atbilstošu placebo pa 200 mg [N=34] vai 300 mg [N=34] ik pēc divām nedēļām. Iedarbīgums attiecībā uz smagiem astmas paasinājumiem un plaušu funkcijām tika novērots gan pusaudžiem, gan pieaugušajiem. Gan katru otro nedēļu lietotas 200 mg, gan katru otro nedēļu lietotas 300 mg devas grupā tika novērota nozīmīga FEV₁ uzlabošanās (vidējās LS izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai) (attiecīgi 0,36 l un 0,27 l). 200 mg devas, ko lieto reizi 2 nedēļās, grupā pacientiem novērotais smagu paasinājumu biežuma samazinājums atbilda pieaugušajiem novērotajam. Drošuma profils pusaudžiem un pieaugušajiem kopumā bija līdzīgs.

Nemaskētā, ilgtermiņa pētījumā (TRAVERSE) tika iesaistīti pavisam 89 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu vai smagu astmu. Šajā pētījumā efektivitāte tika mērīta kā sekundārs mērķa kritērijs, rezultāti bija līdzīgi tiem, kādi bija novēroti pivotālajos pētījumos, un saglabājās līdz 96 nedēļām.

Pētījumā VOYAGE, kurā pētītās devas bija 100 mg Q2W un 200 mg Q2W, bija iesaistīti pavisam 408 bērni ar vidēji smagu vai smagu astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem. Dupilumaba 300 mg Q4W efektivitāte bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ir ekstrapolēta no dupilumaba 100 mg un 200 mg devu Q2W efektivitātes pētījumā VOYAGE un 200 mg un 300 mg devu Q2W efektivitātes pieaugušajiem un pusaudžiem (QUEST). Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījuma VOYAGE terapijas periodā, varēja piedalīties nemaskētā turpinājuma pētījumā (EXCURSION). Šajā pētījumā 300 mg Q4W shēma tika piemērota 18 (no ≥ 15 kg līdz < 30 kg) no 365 pacientiem, un šiem pacientiem novērotais drošuma profils bija līdzīgs pētījumā VOYAGE novērotajam. Drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem ar astmu vecumā līdz 6 gadiem nav pierādīta.

Eozinofīlais ezofagīts

Ir noteikts dupilumaba drošums un efektivitāte, ārstējot EoE 1–17 gadus veciem pediatriem pacientiem. Dupilumaba lietošanu šajā populācijā pamato adekvātu un labi kontrolētu pētījumu rezultāti un papildu dati par farmakokinētiku. Pētījuma TREET A un B daļā 72 pediatriem pacientiem 24 nedēļas pēc kārtas QW saņēma pa 300 mg dupilumaba vai placebo. No 37 ar dupilumabu A un B daļā ārstētajiem pacientiem pētījuma TREET C daļā vēl 28 nedēļas tika turpināts ārstēt 34 pacientus, QW lietojot pa 300 mg dupilumaba. EoE ārstēšanas pētījuma KIDS A daļā 71 pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 11 gadiem 16 nedēļas pēc kārtas saņēma vai nu dupilumabu pa 100 mg Q2W, pa 200 mg Q2W vai 300 mg Q2W vai placebo. Visi šie 37 ar dupilumabu pētījuma A daļā ārstētie pacienti EoE ārstēšanas pētījuma KIDS B daļā vēl 36 nedēļas tika turpināti ārstēt, izmantojot iepriekšminētās dupilumaba shēmas. Dupilumaba lietošanu pa 300 mg QW 1–11 gadus veciem pacientiem, kuriem ir EoE un ķermeņa masa ≥ 40 kg, pamato arī dati par populācijā novēroto farmakokinētiku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dupilumaba drošums un efektivitāte pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ir bijusi līdzīga (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Hroniska spontāna nātrene

Pētījumos CUPID A, B un C pavisam tika iekļauti pavisam 12 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem bija HSN, un kuri saņēma pa 200 mg dupilumaba ik pēc 2 nedēļām (ja viņu ķermeņa masa bija no 30 kg līdz < 60 kg) vai 300 mg dupilumaba ik pēc 2 nedēļām (ja viņu ķermeņa masa bija $\geq$ 60 kg) vai placebo. Dupilumaba efektivitāti, pusaudžiem ārstējot HSN, pamato ekstrapolācijas rezultāti par efektivitāti pieaugušajiem ar šo slimību. Pusaudžiem ieteicamā deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par dupilumabu astmas ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pienākums attiecībā uz plānotajiem pētījumiem par atopiskā dermatīta un EoE ārstēšanu bērniem ir izpildīts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dupilumaba farmakokinētika pacientiem ar atopisko dermatītu un pacientiem ar astmu un EoE ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Pēc 75-600 mg dupilumaba devas vienreizējas subkutānas (s.c.) ievadīšanas pieaugušajiem laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas serumā sasniegšanai (t_{max}) bija 3-7 dienas. Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas (FK) analīzē noteikto dupilumaba absolūtā biopieejamība pēc s.c. ievadīšanas AD, astmas un HSN pacientiem ir līdzīga un atrodas robežās no 61 % līdz 64 %.

Līdzsvara koncentrācija pēc 600 mg sākumdevas un katru otro nedēļu lietotas 300 mg devas tika sasniegta 16. nedēļā. Klīniskajos pētījumos vidējā $\pm$ SN zemākā koncentrācija līdzsvara fāzē bija no $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ līdz $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$, lietojot 300 mg devu katru otro nedēļu, un no $29,2 \pm 18,7$ līdz $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$, lietojot 200 mg devu katru otro nedēļu pieaugušajiem.

Izkliede

Populācijas FK analīzē noteiktais dupilumaba izklijes tilpums ir aptuveni 4,6 l, kas liecina, ka dupilumabs izplatās galvenokārt asinsvadu sistēmā.

Biotransformācija

Specifiski metabolisma pētījumi nav veikti, jo dupilumabs ir proteīns. Paredzama dupilumaba sašķelšanās līdz nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Dupilumaba eliminācija notiek pa paralēliem lineāriem un nelineāriem ceļiem. Ja dupilumaba koncentrācija ir augstāka, eliminācija notiek galvenokārt nepiesātināmās proteolīzes ceļā, savukārt tad, ja tā ir zemāka, dominē nelineārā un piesātināmā IL-4R α mērķa mediētā eliminācija.

Pēc pēdējās līdzsvara stāvoklī lietotās 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W vai 200 mg Q4W dupilumaba devas laika mediāna līdz brīdim, kad dupilumaba līmenis pazeminājās zem noteikšanas robežvērtības, saskaņā ar aprēķinātajiem analīzes rezultātiem par FK populācijā, bija 9–13 nedēļas pieaugušajiem un pusaudžiem un attiecīgi 1,5 un 2,5 reizes ilgāka 6 līdz 11 gadus veciem bērniem un 6 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem.

Linearitāte/nelinearitāte

Nelineārā klīrensa dēļ dupilumaba kopējā iedarbība, izsakot ar laukumu zem koncentrācijas-laika līknes, palielinās līdz ar devas pieaugumu vairāk nekā proporcionālā veidā, lietojot vienreizējas s.c. devas no 75 līdz 600 mg.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Dzimumam populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

No 1539 pacientiem ar atopisko dermatītu, tai skaitā pacientiem ar atopisku plaukstu un pēdu dermatītu, kuri saņēma dupilumabu 2. fāzes devu ranžēšanas pētījumā vai kādā no ar placebo kontrolētajiem 3. fāzes pētījumiem, 71 pacienta vecums bija 65 vai vairāk gadi. Lai gan starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem ar atopisko dermatītu nenovēroja atšķirības drošuma vai efektivitātes ziņā, 65 gadus veco vai vecāko pacientu skaits nav pietiekams, lai noteiktu, vai viņi reaģē citādi kā gados jaunāki pacienti.

Vecumam populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību. Tomēr šajā analīzē iekļāva datus tikai par 61 pacientu, kurš bija vecāks par 65 gadiem.

No 1977 pacientiem ar astmu, kuri lietoja dupilumabu, 240 pacienti bija vecumā no 65 gadiem, bet 39 pacienti – vecumā no 75 gadiem. Efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā un visā pētījuma populācijā bija līdzīgs.

No 198 pacientiem ar HSN, kuri tika pakļauti dupilumaba iedarbībai, pavisam 30 bija 65 gadus veci vai vecāki, tai skaitā 7 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā bija līdzīgs kā kopējā pētījuma populācijā.

Rase

Rasei populācijas FK analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā dupilumabs ir monoklonālā antivielā, tam nav paredzama būtiska eliminācija caur aknām. Klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz dupilumaba farmakokinētiku, nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā dupilumabs ir monoklonālā antivielā, tam nav paredzama būtiska eliminācija caur nierēm. Klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz dupilumaba farmakokinētiku, nav veikti. Populācijas FK analīzē netika konstatēta vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu klīniski nozīmīga ietekme uz dupilumaba kopējo sistēmisko iedarbību. Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti.

Ķermeņa masa

Pētāmajām personām ar lielāku ķermeņa masu bija mazāka dupilumaba zemākā koncentrācija, taču tam nebija nozīmīgas ietekmes uz efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Atopiskais dermatīts

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, vecums nav ietekmējis dupilumaba klīrensu pieaugušajiem un 6 līdz 17 gadus veciem pediatriskajiem pacientiem. 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem klīrenss paātrinājās līdz ar vecumu, tomēr atbilda ieteiktajai devu shēmai.

Dupilumaba farmakokinētika pediatriskajiem pacientiem (< 6 mēnešu vecumam) un pacientiem ar ķermeņa masu < 5 kg ar atopisko dermatītu nav pētīta.

12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ar atopisko dermatītu, kuri 200 mg (< 60 kg) vai 300 mg (≥ 60 kg) devu saņēma katru otro nedēļu (Q2W), dupilumaba vidējā $\pm$ SN farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

6 līdz 11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu, kuri pētījumā AD-1652 300 mg (≥ 15 kg) saņēma katru ceturto nedēļu (Q4W), dupilumaba vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. 16. nedēļā pētījumā AD-1434 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, kuriem sākumā ievadīja 300 mg (≥ 15 kg) katru ceturto nedēļu (Q4W) un kuriem zāļu deva tika palielināta līdz 200 mg (≥ 15 līdz < 60 kg) vai 300 mg (≥ 60 kg) ievadīšanai katru otro nedēļu (Q2W), vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. 6 līdz 11 gadus veciem bērniem, kuri saņēma 300 mg Q4W, pēc sākotnējo 300 mg devu ievadīšanas 1. un 15. dienā, balstoties uz FK simulāciju, ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā bija tāda pati, kā lietojot 600 mg sākumdevu 1. dienā.

6 mēnešus līdz 5 gadus vecu bērnu ar atopisko dermatītu, kuri ik pēc četrām nedēļām (Q4W) saņēma 300 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 15 līdz < 30 kg) vai 200 mg (bērni ar ķermeņa masu ≥ 5 līdz < 15 kg), vidējā $\pm$ SN minimālā aktīvās vielas koncentrācija organismā līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ un $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Dupilumaba farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem (vecumā līdz 6 gadiem) ar astmu nav pētīta.

Pētījumā QUEST tika iesaistīti pavisam 107 pusaudži ar astmu vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Katru otro nedēļu lietotas 300 mg un 200 mg devas grupā vidējā $\pm$ SN zemākā dupilumaba koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ un $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc korekcijas, ņemot vērā ķermeņa masu, pusaudžu vecuma pacientiem netika novērotas ar vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

Pētījumā VOYAGE dupilumaba farmakokinētika 270 pacientiem ar vidēji smagu vai smagu astmu tika pētīta pēc subkutānas zāļu ievadīšanas 100 mg devā Q2W (91 bērnam ar ķermeņa masu < 30 kg) vai 200 mg devā Q2W (179 bērniem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg). Populācijas FK analizē aplēstais dupilumaba izkļūdes tilpums bija aptuveni 3,7 l. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta laikā līdz 12. nedēļai. Vidējā $\pm$ SN līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas lietošanas bija attiecīgi $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ un $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulācijā par dupilumaba subkutānu lietošanu 300 mg devā Q4W bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu no ≥ 15 kg līdz < 30 kg vai no ≥ 30 kg līdz < 60 kg iegūtās paredzētās zemākās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī bija līdzīgas zemākajām koncentrācijām, kādas bija novērotas pēc dupilumaba lietošanas attiecīgi 200 mg devā Q2W (≥ 30 kg) un 100 mg devā Q2W (< 30 kg). Bez tam simulācijā par dupilumaba subkutānu lietošanu 300 mg devā Q4W bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar ķermeņa masu no ≥ 15 kg līdz < 60 kg paredzētās līdzsvara zemākās koncentrācijas bija līdzīgas koncentrācijām, kādu efektivitāte ir pierādīta pieaugušajiem un pusaudžiem. Populācijas FK analizē aplēstā laika mediāna no pēdējās līdzsvara stāvoklī lietotās devas līdz brīdim, kad dupilumaba koncentrācija kļuva zemāka par noteikšanas zemāko robežu, bija no 14 līdz 18 nedēļām visās devu grupās – 100 mg Q2W, 200 mg Q2W un 300 mg Q4W.

Eozinofila ezofagīts

EoE ārstēšanas klīniskā pētījuma KIDS A daļā dupilumaba farmakokinētika tika vērtēta 36 bērniem 1–11 gadu vecumā, kuriem bija EoE (bērni ar ķermeņa masu no ≥ 5 līdz < 15 kg saņēma pa 100 mg Q2W, bērni ar ķermeņa masu no ≥ 15 līdz 30 kg saņēma pa 200 mg Q2W, un bērni ar ķermeņa masu no ≥ 30 līdz < 60 kg saņēma pa 300 mg Q2W). Dupilumaba vidējā $\pm$ SN minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Simulācijām attiecībā uz 1–11 gadus veciem pediatrikiem pacientiem tika izmantots populācijā novērotās farmakokinētikas modelis, lai prognozētu dupilumaba minimālās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī: bērni ar ķermeņa masu no ≥ 15 līdz 30 kg saņēma pa 200 mg Q2W (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$), bērni ar ķermeņa masu no ≥ 30 līdz < 40 kg saņēma pa 300 mg Q2W (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$), un bērni ar ķermeņa

masu ≥ 40 kg saņēma pa 300 mg Q2W (276 ± 99 µg/ml). Minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī tika simulēta arī pieaugušajiem, 12–17 gadus veciem pediatriem pacientiem un pacientiem ar ķermeņa masu no ≥ 30 līdz < 40 kg, kuri saņēma pa 300 mg Q2W (159 ± 61 µg/ml).

Hroniska spontāna nātrene

Farmakokinētika (< 12 gadus vecu) pediatriko pacientu, kuriem ir HSN, organismā nav noskaidrota.

Pētījumos CUPID A, B un C pavisam bija iekļauti 12 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem bija HSN. Piecu pusaudžu, kuriem bija HSN un kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām bija saņēmuši pa 200 mg vai 300 mg dupilumaba, tā stabilā stāvoklī novērotā minimālā koncentrācija bija diapazonā, kas atbilda stabilā stāvoklī novērotajai minimālajai koncentrācijai tādu pieaugušo asinīs, kuriem bija HSN un kuri 24 nedēļas ik pēc 2 nedēļām bija saņēmuši pa 300 mg dupilumaba.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti (ietverot drošuma farmakoloģijas mērķa kritērijus) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Dupilumaba iespējamā mutagenitāte nav vērtēta, tomēr nav paredzams, ka monoklonālās antivielas varētu izmainīt DNS vai hromosomas.

Pētījumi par dupilumaba kancerogenitāti nav veikti. Pieejamie pierādījumi par IL-4Rα inhibīciju un toksikoloģijas dati no eksperimentiem ar dzīvniekiem, kuros izmantotas surogātantivielas, neliecina, ka dupilumabs būtu saistīts ar palielinātu iespējamo kancerogenitāti.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumā ar pētiņiem, izmantojot pētiņa IL-4Rα specifisku surogātantivielu, devās, ar kurām tika panākts IL-4Rα piesātinājums, nenovēroja augļa patoloģijas.

Uzlabotā pre- un postnatālās attīstības pētījumā nekonstatēja nevēlamu ietekmi uz dzīvnieku mātītēm vai to pēcnācējiem līdz 6 mēnešu laikā pēc dzemdībām.

Ar peļu tēviņiem un mātītēm veiktos fertilitātes pētījumos, izmantojot surogātantivielu pret IL-4Rα, nekonstatēja fertilitātes pasliktināšanos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-arginīna monohidrohlorīds
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe (E260)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ja nepieciešams, pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un iepakojumā līdz 14 dienām uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C), sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1,14 ml šķīduma caurspīdīga silikonizēta I hidroītiskās klases stikla pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu ar fiksētu 27. izmēra 12,7 mm (½ collas) plānsieniņu adatu no nerūsējošā tērauda.

Iepakojumu lielums:

- 1 pilnšļirce.
- 2 pilnšļirces.
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 6 pilnšļircēm (3 iepakojumi pa 2 pilnšļircēm).

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1,14 ml šķīduma caurspīdīga silikonizēta I hidroītiskās klases stikla pildspalvveida pilnšļircē ar fiksētu 27. izmēra 12,7 mm (½ collas) plānsieniņu adatu no nerūsējošā tērauda.

Pildspalvveida pilnšļirces ir pieejamas ar apaļu vāciņu un ovālu skata lodziņu, kas apvilktas ar bultu, vai ar kvadrātveida vāciņu ar rievām un ovālu skata lodziņu bez bultas.

Iepakojumu lielums:

- 1 pildspalvveida pilnšļirce.
- 2 pildspalvveida pilnšļirces.
- 6 pildspalvveida pilnšļirces.
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 6 pildspalvveida pilnšļircēm (2 iepakojumi pa 3 pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Visaptveroši norādījumi par Dupixent pilnšļircē vai Dupixent pildspalvveida pilnšļircē ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas, šķīdumu nedrīkst lietot.

Pēc 200 mg pilnšļirces vai pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasniegt istabas temperatūru līdz 25 °C, pirms Dupixent injicēšanas nogaidot 30 minūtes.

Pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst pakļaut karstuma vai tiešu saules staru iedarbībai, un to nedrīkst kratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc lietošanas pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce jāievieto pret pārduršanu drošā tvertnē un jālikvidē saskaņā ar vietējiem noteikumiem. Tvertni nedrīkst nodot otrreizējai pārstrādei.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 2. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSSELAER

NEW YORK 12144

ASV

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycummin

Raheen Business Park

Limerick

Īrija

Genzyme Flanders

Cipalstraat 8

B-2440 Geel

Beļģija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 Le Trait,

Francija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst

65926 Frankfurt am Main

Vācija

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos,

kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu pirmais PSURs 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE
300 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu
2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/005 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

EU/1/17/1229/006 2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)
300 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/008 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE
BOX)**

300 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Nekratīt.

Atvērt šeit.

[Jāiekļauj QR kods]

dupixent.eu

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/008 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE

300 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

300 mg pildspalvveida pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce
2 pildspalvveida pilnšļircēs
6 pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas. Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/017 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/17/1229/018 2 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/17/1229/020 6 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/17/1229/026 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/17/1229/027 2 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg pildspalvveida šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā ieklauta unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE
300 mg pildspalvveida pilnšļirce – vairāku kastīšu iepakojums (ar *Blue Box*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pildspalvveida pilnšļircēs (2 iepakojumi pa 3)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Nekratīt.

Atvērt šeit.

[Jāiekļauj QR kods]

dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas. Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/028 6 pildspalvveida pilnšļirces (2 iepakojumi pa 3)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS
300 mg pildspalvveida pilnšļirce – vairāku kastīšu iepakojums (bez *Blue Box*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

3 pildspalvveida pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.
Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/028 6 pildspalvveida pilnšļirces (2 iepakojumi pa 3)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 300 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE

300 mg pildspalvveida pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

[Iāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

200 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu
2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/009 1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

EU/1/17/1229/010 2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)
200 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas. Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/012 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE
BOX)**

200 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

2 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Nekratīt.

Atvērt šeit.

[Jāiekļauj QR kods]

dupixent.eu

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/012 6 pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu (3 iepakojumi pa 2)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE

200 mg pilnšļirce ar adatas aizsargvāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/1,14 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

200 mg pildspalvveida pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce
2 pildspalvveida pilnšļircēs
6 pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: ///

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/013 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/17/1229/014 2 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/17/1229/016 6 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/17/1229/023 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/17/1229/024 2 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE
200 mg pildspalvveida pilnšļirce – vairāku kastīšu iepakojums (ar *Blue Box*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 pildspalvveida pilnšļircēs (2 iepakojumi pa 3)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas. Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/025 6 pildspalvveida pilnšļirces (2 iepakojumi pa 3)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS
200 mg pildspalvveida pilnšļirce – vairāku kastīšu iepakojums (bez *Blue Box*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Dupilumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma (175 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

3 pildspalvveida pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Atvērt šeit.
[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Dupixent līdz 14 dienām var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sargājot no gaismas.

Izlietot 14 dienu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja vai izmest.

Datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja: _/_/_

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1229/025 6 pildspalvveida pilnšļirces (2 iepakojumi pa 3)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dupixent 200 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE

200 mg pildspalvveida pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

[Jāiekļauj QR kods]
dupixent.eu

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/1,14 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *dupilumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas
3. Kā lietot Dupixent
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dupixent
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Dupixent

Dupixent sastāvā ir aktīvā viela dupilumabs.

Dupilumabs ir monoklonālā antivielā (specializēta olbaltumviela), kas bloķē olbaltumvielu interleikīna (IL)-4 un IL-13 darbību. Tām abām ir svarīga loma atopiskā dermatīta, astmas, hroniska rinosinūsīta ar deguna polipozi (HRSaDP), *prurigo nodularis* (PN), eozinofilā ezofagīta (EoE), hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) un hroniskas spontānas nātrenes (HSN) pazīmju un simptomu izraisīšanā.

Kādam nolūkam Dupixent lieto

Dupixent lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, ko pazīst arī ar nosaukumu “atopiskā ekzēma”. Dupixent lieto arī smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem. Dupixent drīkst lietot kopā ar zālēm ekzēmas ārstēšanai, ko Jūs lietojat uz ādas, vai arī to drīkst lietot atsevišķi.

Dupixent kopā ar citām pretastmas zālēm lieto arī smagas astmas balstterapijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru astma nav pienācīgi kontrolēta ar pašlaik lietotajām zālēm pret astmu (piemēram, kortikosteroīdiem).

Dupixent kopā ar citām zālēm lieto arī HRSaDP balstterapijā pieaugušajiem, kuru slimības kontrole nav panākta ar pašreiz lietotajām zālēm pret HRSaDP. Dupixent var samazināt arī vajadzību piemērot ķirurģisku ārstēšanu, kā arī nepieciešamību lietot sistēmiskus kortikosteroīdus.

Dupixent lieto arī pieaugušo ārstēšanai vidēji smaga vai smaga *prurigo nodularis* (PN) gadījumā, kas pazīstams arī kā hronisks mezgliņveida niezulis (*chronic nodular prurigo*, CNPG). Dupixent var lietot gan kopā ar zālēm pret PN, kuras lietojat uz ādas, gan atsevišķi.

Dupixent tiek lietots arī eozinofilā ezofagīta (EoE) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg.

Dupixent lieto arī kopā ar citām zālēm hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) balstterapijai pieaugušajiem ar nekontrolētu HOPS.

Dupixent tiek lietots arī tādu pieaugušo un pusaudžu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir vidēji smaga vai smaga hroniska spontāna nātrene (HSN), kas netiek kontrolēta ar prethistamīna līdzekļiem, vai kuri HSN ārstēšanai nav saņēmuši imūnglobulīna E (IgE) blokatorus.

Kā Dupixent darbojas

Dupixent lietošana atopiskā dermatīta (atopiskās ekzēmas) ārstēšanai var uzlabot ādas stāvokli un mazināt niezi. Pierādīts arī, ka Dupixent mazina ar atopisko dermatītu saistītās sāpes, trauksmi un depresiju. Dupixent palīdz mazināt miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

Dupixent palīdz novērst smagas astmas lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent palīdz arī mazināt citu astmas kontrolei nepieciešamu zāļu – perorālo kortikosteroīdu – patēriņu, novēršot smagas astmas lēkmes un uzlabojot elpošanu.

Dupixent palīdz novērst vidēji smagas vai smagas HOPS lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent var arī palīdzēt uzlabot HOPS simptomus kopumā.

Dupixent lietošana HSN ārstēšanai vājina niezi un nātreni un tādā veidā var uzlabot ādas stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas

Nelietojiet Dupixent šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dupilumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai neesat par to pārliecināts, pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Dupixent **nav glābējzāles**, tādēļ to nedrīkst lietot pēkšņas astmas vai HOPS lēkmes ārstēšanai.

Katru reizi pēc jauna Dupixent iepakojuma saņemšanas ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu, ievadīšanas datumu un sērijas numuru (tas norādīts uz iepakojuma aiz “Lot”), kā arī uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Alerģiskas reakcijas

- Retos gadījumos Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, anafilaktiskas reakcijas un angioedēmu. Šīs reakcijas var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc Dupixent ievadīšanas. Dupixent lietošanas laikā Jums jāvēro, vai nerodas šiem traucējumiem raksturīgās pazīmes (t.i., elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana, ģibonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens), drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, palielināti limfmezgli, nātrene, nieze, sāpes locītavās, ādas izsitumi). Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā “Būtiskas blakusparādības”.
- Ja Jūs pamanāt jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, pārtrauciet lietot Dupixent un konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Eozinofili traucējumi

- Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto zāles pret astmu, var rasties asinsvadu vai plaušu iekaisums, jo palielinās noteikta veida leukocītu skaits (eozinofilija).
- Nav zināms, vai to izraisa Dupixent. Parasti, bet ne vienmēr, šādi traucējumi rodas cilvēkiem, kuri lieto arī steroīdu grupas zāles, kuru lietošana tiek pārtraukta vai deva tiek mazināta.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādu simptomu kombinācija kā gripai līdzīga slimība, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, plaušu simptomu pastiprināšanās un/vai izsitumi.

Parazītu (zarnu parazītu) invāzija

- Dupixent var mazināt spēju pretoties parazītu invāzijai. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē, pirms tiek sākta ārstēšana ar Dupixent.

- Ja Jums ir caureja, gāzes vēderā, gremošanas traucējumi, taukaini izkārnījumi vai dehidratācija, kas var būt parazitāras invāzijas pazīmes, konsultējieties ar ārstu.
- Ja dzīvojat reģionā, kur šādas invāzijas ir bieži sastopamas, vai ja dodaties ceļojumā uz šādu reģionu, konsultējieties ar ārstu.

Astma

Ja Jums ir astma un Jūs lietojat zāles astmas ārstēšanai, nemainiet vai nepārtrauciet lietot zāles astmas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu. Pirms pārtraucat lietot Dupixent, kā arī gadījumos, kad šo zāļu lietošanas laikā astma vēl arvien netiek kontrolēta vai pastiprinās, konsultējieties ar ārstu.

Acu bojājumi

Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās jau esoši acu bojājumi, tai skaitā acu sāpes vai redzes pārmaiņas, konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu līdz 6 mēnešu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar astmu līdz 6 gadu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HRSaDP līdz 18 gadu vecumam nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar PN līdz 18 gadu vecumam nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar EoE līdz 1 gada vecumam vai ar ķermeņa masu < 15 kg vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HOPS līdz 18 gadu vecumam nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HSN līdz 12 gadu vecumam vēl nav zināma.

Citas zāles un Dupixent

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- ja Jums nesen ir veikta vai ir jāveic vakcinācija.

Citas zāles astmas ārstēšanai

Nepārtrauciet savu pretastmas zāļu lietošanu un nemaziniet to devu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

- Šo zāļu (īpaši kortikosteroīdu) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski.
- Tas jā dara tiešā ārsta uzraudzībā un atkarībā no atbildes reakcijas uz Dupixent.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc vēlams izvairīties no Dupixent lietošanas grūtniecības laikā, ja vien to darīt neiesaka ārsts.
- Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums un Jūsu ārstam jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet Dupixent. Darīt abas lietas nav atļauts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Dupixent varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dupixent satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 300 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Dupixent satur polisorbātu

Katra šo zāļu 300 mg (2 ml) deva satur 4 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Dupixent

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Dupixent Jūs saņemsiet

Ārsts pieņems lēmumu, kāda Dupixent deva Jums nepieciešama.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar atopisko dermatītu

Atopiskā dermatīta pacientiem ieteicamā Dupixent deva ir:

- sākumdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg

Ieteicamā deva 6–11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas
no 15 kg līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1. dienā, pēc tam 300 mg 15. dienā	300 mg katru ceturto nedēļu* , sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu

* Devu pēc ārsta ieskats var palielināt līdz 200 mg katru otro nedēļu.

Ieteicamā deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu ieteicamā Dupixent deva ir atkarīga no ķermeņa masas.

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg ik pēc 4 nedēļām
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg ik pēc 4 nedēļām

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu (12 gadus veci un vecāki)

Pacientiem ar smagu astmu, kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību vai pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusu un deguna polipozi kā blakusslimībuz Dupixent ieteicamā deva ir šāda:

- sākumdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Visiem citiem pacientiem ar smagu astmu Dupixent ieteicamā deva ir:

- sākumdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 200 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva bērniem ar astmu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu vai 300 mg katru ceturto nedēļu
60 kg un vairāk	200 mg katru otro nedēļu

Ārsts pieņems lēmumu par Dupixent devu, kāda nepieciešama pacientam ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuram vienlaikus ir arī smags atopiskais dermatīts.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku rinosinusītu un deguna polipozi (HRSaDP)

Pacientiem ar HRSaDP ieteicamā pirmā deva ir 300 mg, turpmāk šīs zāles lietojot pa 300 mg ik pēc divām nedēļām subkutānas injekcijas veidā.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar *prurigo nodularis* (PN)

Pacientiem ar *prurigo nodularis* ir ieteicamas šādas Dupixent devas:

- 600 mg sākumdeva (divas injekcijas pa 300 mg);
- pēc tam 300 mg subkutānu injekciju veidā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem 1 gada vecuma ar eozinofilo ezofagītu (EoE)

Ķermeņa masa	Deva
no ≥ 15 līdz mazāk par 30 kg	200 mg katru otro nedēļu
no ≥ 30 līdz mazāk par 40 kg	300 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	300 mg katru nedēļu

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS)

HOPS gadījumā Dupixent ieteicamā deva ir 300 mg ik pēc 2 nedēļām subkutānas injekcijas veidā.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā Dupixent sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

12–17 gadus veciem pusaudžiem, kuriem ir hroniska spontāna nātrene, ieteicamā Dupixent deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupixent injicēšana

Dupixent ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Jums un Jūsu ārstam vai medmāsai jāizlemj, vai Jūs injicēsiet Dupixent patstāvīgi.

Pirms Jūs patstāvīgi sev injicēsiet Dupixent, ārstam vai medmāsai Jūs ir jāapmāca. Pēc atbilstošas ārsta vai medmāsas veiktas apmācības Dupixent injekcijas Jums var veikt arī aprūpētājs.

Katra pilnšļirce satur vienu Dupixent devu (300 mg). Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pirms Dupixent lietošanas uzmanīgi izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts, vai zāļu deva ir lietota par agru, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Dupixent

Ja esat aizmirsis injicēt Dupixent devu, jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, turklāt jāņem vērā tālākminētais.

Ja Jums nozīmētā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **katru nedēļu**, un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- pēc iespējas drīzāk injicējiet Dupixent un no brīža, kad esat atcerējies injicēt Dupixent, uzsāciet jaunas iknedēļas devu shēmas izmantošanu.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc divām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, nogaidiet līdz brīdim, kad jāizdara nākamā plānotā Dupixent injekcija.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc četrām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tiklīdz atceraties, ka jāizdara Dupixent injekcija, uzsāciet jaunu shēmu, kas paredz devu ievadīšanu ik pēc četrām nedēļām.

Ja Jūs pārtraucat lietot Dupixent

Nepārtrauciet lietot Dupixent, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, arī retas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, seruma slimības reakcijas, seruma slimībai līdzīgas reakcijas; pazīmes var būt, piemēram, šādas:

- apgrūtināta elpošana;
- sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- ģībonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens);
- drudzis;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- palielināti limfmezgli;
- nātrene;
- nieze;
- sāpes locītavās;
- ādas izsitumi.

Ja Jums rodas alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Dupixent un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, lokalizēts apsārtums, pietūkums, nieze un sāpes, zilumu rašanās);
- acu apsārtums un nieze;
- acu infekcija;
- aukstumpumpas (uz lūpām un ādas);
- palielināts noteikta veida leukocītu (eozinofilo leukocītu) skaits;
- locītavu sāpes (artralģija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sejas, lūpu, mutes, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- plakstiņu nieze, apsārtums un pietūkums;
- acs virsmas iekaisums, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (keratīts);
- izsitumi uz sejas vai sejas apsārtums;
- acu sausums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietnas alergiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- čūlas uz acs ārējā, caurspīdīgā slāņa, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (čūlains keratīts).

Papildu blakusparādības bērniem ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bieži: spalīši (enterobioze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dupixent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un līdz 14 dienām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) uzglabāt iepakojumā, sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

Ja pamanāt, ka šīs zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas, nelietojiet tās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dupixent satur

- Aktīvā viela ir dupilumabs.
- Katrā pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma injekcijām (injekcija).
- Citas sastāvdaļas ir l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze, ūdens injekcijām.

Dupixent ārējais izskats un iepakojums

Dupixent ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas vai gaiši dzeltenā krāsā, kas iepakots stikla pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu.

Dupixent ir pieejams kā 300 mg pilnšļirces iepakojumā pa 1 vai 2 pilnšļircēm vai vairāku kastīšu iepakojumā, kurā ir 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Francija

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: + 31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

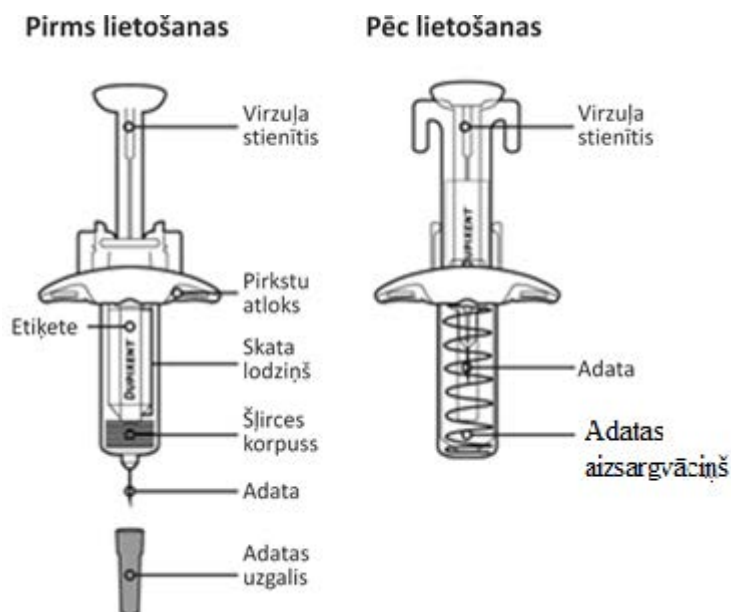
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

←----->

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu *dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu sastāvdaļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējās lietošanas pilnšļirce. Tā satur 300 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam.

- Pirms šļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par to, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Lūdziet veselības aprūpes speciālistam parādīt pareizo šļirces lietošanas veidu, pirms Jūs pirmoreiz injicējat šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.
- Šļirci **nedrīkst** lietot, ja tā bijusi nokritusi uz cietas virsmas vai ir bojāta.
- Šļirci **nedrīkst** lietot, ja nav adatas uzgaļa vai ja tas nav stingri pievienots.
- **Nepieskarieties** virzuļa stienītim, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju.
- **Neinjicējiet** zāles caur apgērbu.
- Pirms injekcijas **neatbrīvojieties** no gaisa pūslīšiem šļircē.
- Lai palīdzētu novērst nejaušu savainošanu ar adatu, katrai pilnšļircei ir adatas aizsargvāciņš, kas pēc injekcijas automātiski aktivizējas, aizsedzot adatu.
- **Nekādā gadījumā** nevelciet atpakaļ virzuļa stienīti.
- **Šļirci nedrīkst izmantot** atkārtoti.

Kā uzglabāt Dupixent

- Šļirce(-s) jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās šļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.

- Dupixent **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (<25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekratiet šļirci.
- **Šļirci nedrīkst** karsēt.
- **Šļirci nedrīkst** sasaldēt.
- **Šļirci nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

1. solis. Izņemšana

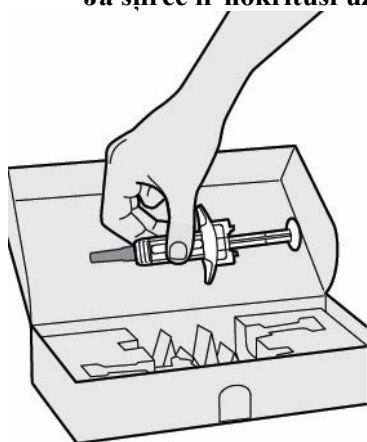
Izņemiet šļirci no kartona iepakojuma, turot šļirci aiz korpusa vidusdaļas.



Nenoņemiet adatas uzgali, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju.



Ja šļirce ir nokritusi uz cietas virsmas vai bojāta, to nedrīkst lietot.



2. solis. Sagatavošana

Pārliecinieties, vai Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pilnšļirce;
- 1 spirta salveti*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt 12. soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

Paskatieties marķējumu:

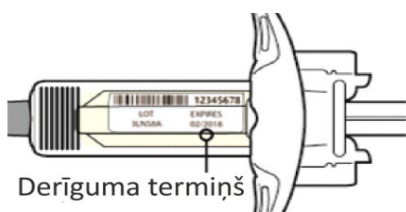
- pārbaudiet derīguma termiņu;
- pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.



Ja beidzies derīguma termiņš, nelietojiet šļirci.



Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



3. solis. Pārbaude

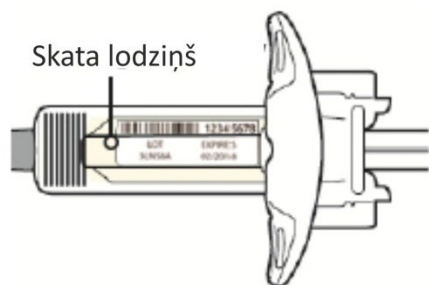
Aplūkojiet zāles caur šļirces skata lodziņu:

pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

Piezīme. Jūs varat redzēt gaisa pūslīti; tas ir normāli.



Nelietojiet šļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur pārsļas vai daļiņas.



4. solis. Nogaidiet 45 minūtes

Novietojiet šļirci uz līdzenas virsmas vismaz uz 45 minūtēm un ļaujiet tai dabiskā veidā uzsilt līdz istabas temperatūrai.



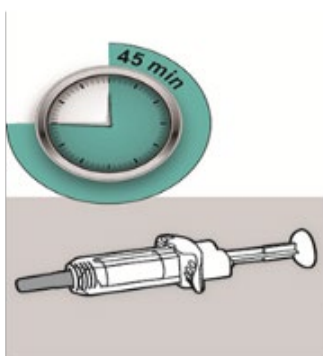
Pilnšļirci nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.



Šļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.



Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



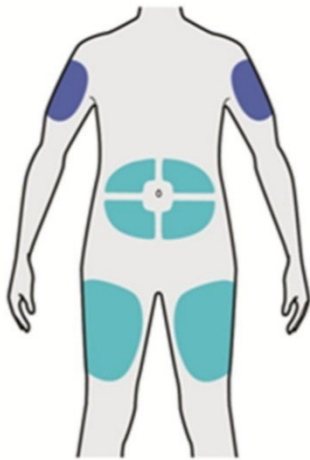
5. solis. Izvēle

Izvēlieties injekcijas vietu.

- Zāles var injicēt augšstilbā vai vēderā, izņemot 5 cm rādiusā ap nabu.
- Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu.
- Katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.



Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā vai bojātā ādā, vai ādā, kur ir asinsizplūdumi vai rētas.



- Injekciju veic pats pacients vai aprūpētājs
- Injekciju veic vienīgi aprūpētājs

6. solis. Tīrīšana

Nomazgājiet rokas.

Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.



Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūti gaisu uz tās.



7. solis. Noņemšana

Turiet šļirci aiz šļirces korpusa vidusdaļas ar adatu vērstu prom no sevis un noņemiet adatas uzgali.

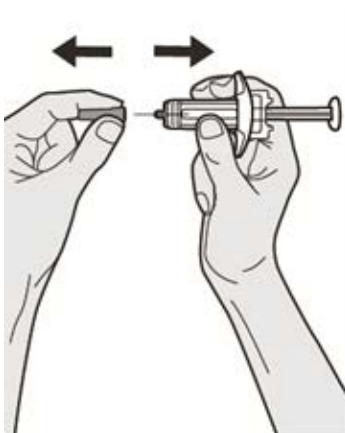


Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.



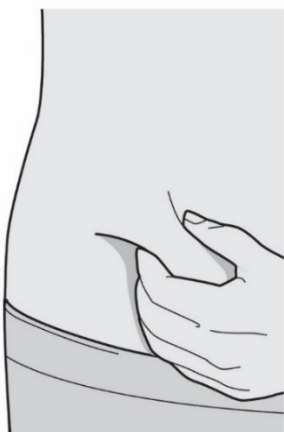
Nepieskarieties adatai.

Tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas injicējiet zāles.



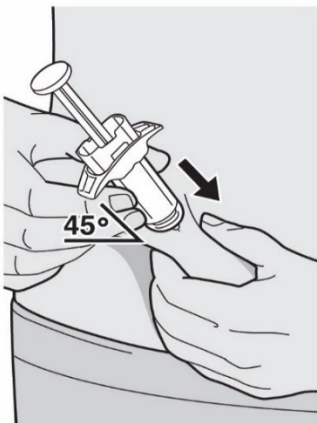
8. solis. Satveršana

Injekcijas vietā satveriet ādas kroku, kā parādīts attēlā.



9. solis. Dūriens

Līdz galam ieduriet adatu ādas krokā aptuveni 45° leņķī.



10. solis. Spiešana

Atlaidiet ādas kroku.

Lēni un vienmērīgi līdz galam spiediet uz leju virzuļa stienīti, līdz šļirce ir tukša.

Piezīme. Būs jūtama zināma pretestība. Tas ir normāli.



11. solis. Atlaišana un izņemšana

Paceliet īkšķi, lai atbrīvotu virzuļa stienīti līdz brīdim, kad adatu pārklāj tās aizsargvāciņš, un tad noņemiet šļirci no injekcijas vietas.

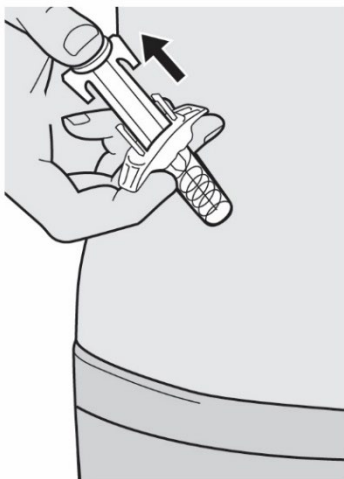
Ja redzat asinis, viegli piespiediet injekcijas vietai vates bumbiņu vai marles pārsēju.



Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.



Pēc injekcijas neberzējiet ādu.



12. solis. Izmešana

Izmetiet šļirci un adatas uzgali pret pārduršanu nodrošinātā tvertnē.



Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.

Šī tvertne vienmēr jāglabā bērniem nepieejamā vietā.



Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *dupilumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas
3. Kā lietot Dupixent
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dupixent
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Dupixent

Dupixent sastāvā ir aktīvā viela dupilumabs.

Dupilumabs ir monoklonālā antivielā (specializēta olbaltumviela), kas bloķē olbaltumvielu interleikīna (IL)-4 un IL-13 darbību. Tām abām ir svarīga loma atopiskā dermatīta, astmas, hroniska rinosinūsīta ar deguna polipozi (HRSaDP), *prurigo nodularis* (PN), eozinofilā ezofagīta (EoE), hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) un hroniskas spontānas nātrenes (HSN) pazīmju un simptomu izraisīšanā.

Kādam nolūkam Dupixent lieto

Dupixent lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, ko pazīst arī ar nosaukumu "atopiskā ekzēma". Dupixent lieto arī smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem (skatīt sadaļu "Bērni un pusaudži").

Dupixent drīkst lietot kopā ar zālēm ekzēmas ārstēšanai, ko Jūs lietojat uz ādas, vai arī to drīkst lietot atsevišķi.

Dupixent kopā ar citām pretastmas zālēm lieto arī smagas astmas balstterapijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru astma nav pienācīgi kontrolēta ar pašlaik lietotajām zālēm pret astmu (piemēram, kortikosteroīdiem).

Dupixent kopā ar citām zālēm lieto arī HRSaDP balstterapijā pieaugušajiem, kuru slimības kontrole nav panākta ar pašreiz lietotajām zālēm pret HRSaDP. Dupixent var samazināt arī vajadzību piemērot ķirurģisku ārstēšanu, kā arī nepieciešamību lietot sistēmiskus kortikosteroīdus.

Dupixent lieto arī pieaugušo ārstēšanai vidēji smaga vai smaga *prurigo nodularis* (PN) gadījumā, kas pazīstams arī kā hronisks mezgliņveida niezulis (*chronic nodular prurigo*, CNPG). Dupixent var lietot gan kopā ar zālēm pret PN, kuras lietojat uz ādas, gan atsevišķi.

Dupixent tiek lietots arī eozinofilā ezofagīta (EoE) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg.

Dupixent lieto arī kopā ar citām zālēm hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) balstterapijai pieaugušajiem ar nekontrolētu HOPS.

Dupixent tiek lietots arī tādu pieaugušo un pusaudžu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir vidēji smaga vai smaga hroniska spontāna nātrene (HSN), kas netiek kontrolēta prethistamīna līdzekļiem, vai kuri HSN ārstēšanai nav saņēmuši imūnglobulīna E (IgE) blokatorus.

Kā Dupixent darbojas

Dupixent lietošana atopiskā dermatīta (atopiskās ekzēmas) ārstēšanai var uzlabot ādas stāvokli un mazināt niezi. Pierādīts arī, ka Dupixent mazina ar atopisko dermatītu saistītās sāpes, trauksmi un depresiju. Dupixent palīdz mazināt miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

Dupixent palīdz novērst smagas astmas lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent palīdz arī mazināt citu astmas kontrolei nepieciešamu zāļu – perorālo kortikosteroīdu – patēriņu, novēršot smagas astmas lēkmes un uzlabojot elpošanu.

Dupixent palīdz novērst vidēji smagas vai smagas HOPS lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent var arī palīdzēt uzlabot HOPS simptomus kopumā.

Dupixent lietošana HSN ārstēšanai vājina niezi un nātreni un tādā veidā var uzlabot ādas stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas

Nelietojiet Dupixent šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dupilumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai neesat par to pārliecināts, pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Dupixent **nav glābējzāles**, tādēļ to nedrīkst lietot pēkšņas astmas vai HOPS lēkmes ārstēšanai.

Katru reizi pēc jauna Dupixent iepakojuma saņemšanas ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu, ievadīšanas datumu un sērijas numuru (tas norādīts uz iepakojuma aiz “Lot”), kā arī uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Alerģiskas reakcijas

- Retos gadījumos Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, anafilaktiskas reakcijas un angioedēmu. Šīs reakcijas var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc Dupixent ievadīšanas. Dupixent lietošanas laikā Jums jāvēro, vai nerodas šiem traucējumiem raksturīgās pazīmes (t.i., elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana, ģibonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens), drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, palielināti limfmezgli, nātrene, nieze, sāpes locītavās, ādas izsitumi). Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.
- Ja Jūs pamanāt jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, pārtrauciet lietot Dupixent un konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Eozinofili traucējumi

- Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto zāles pret astmu, var rasties asinsvadu vai plaušu iekaisums, jo palielinās noteikta veida leukocītu skaits (eozinofilija).
- Nav zināms, vai to izraisa Dupixent. Parasti, bet ne vienmēr, šādi traucējumi rodas cilvēkiem, kuri lieto arī steroīdu grupas zāles, kuru lietošana tiek pārtraukta vai deva tiek mazināta.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādu simptomu kombinācija kā gripai līdzīga slimība, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, plaušu simptomu pastiprināšanās un/vai izsitumi.

Parazītu (zarnu parazītu) invāzija

- Dupixent var mazināt spēju pretoties parazītu invāzijai. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē, pirms tiek sākta ārstēšana ar Dupixent.
- Ja Jums ir caureja, gāzes vēderā, gremošanas traucējumi, taukaini izkārnījumi vai dehidratācija, kas var būt parazītu invāzijas pazīmes, konsultējieties ar ārstu.
- Ja dzīvojat reģionā, kur šādas invāzijas ir bieži sastopamas, vai ja dodaties ceļojumā uz šādu reģionu, konsultējieties ar ārstu.

Astma

Ja Jums ir astma un Jūs lietojat zāles astmas ārstēšanai, nemainiet vai nepārtrauciet lietot zāles astmas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu. Pirms pārtraucat lietot Dupixent, kā arī gadījumos, kad šo zāļu lietošanas laikā astma vēl arvien netiek kontrolēta vai pastiprinās, konsultējieties ar ārstu.

Acu bojājumi

Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās jau esoši acu bojājumi, tai skaitā acu sāpes vai redzes pārmaiņas, konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce nav paredzēta lietošanai bērniem **līdz 2 gadu vecumam**.
- Ja zāles jāievada 6 mēnešus līdz 2 gadus vecam bērnam, sazinieties ar ārstu, kurš parakstīs atbilstošu Dupixent pilnšļirci.
- Dupilumabs bērniem no 6 mēnešu līdz 12 gadu vecumam jāievada aprūpētājam.
- Dupilumabu bērniem no 12 gadu vecuma ieteicams ievadīt pieaugušajam vai tā uzraudzībā.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu līdz 6 mēnešu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar astmu līdz 6 gadu vecumam vēl nav zināma.
- Drošums un efektivitāte bērniem ar HRSaDP vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar PN vecumā līdz 18 gadiem nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar EoE līdz 1 gada vecumam vai ar ķermeņa masu < 15 kg vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HOPS līdz 18 gadu vecumam nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HSN līdz 12 gadu vecumam vēl nav zināma.

Citas zāles un Dupixent

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- ja Jums nesen ir veikta vai ir jāveic vakcinācija.

Citas zāles astmas ārstēšanai

Nepārtrauciet savu pretastmas zāļu lietošanu un nemaziniet to devu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

- Šo zāļu (īpaši kortikosteroīdu) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski.
- Tas jā dara tieši ārsta uzraudzībā un atkarībā no atbildes reakcijas uz Dupixent.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc vēlams izvairīties no Dupixent lietošanas grūtniecības laikā, ja vien to darīt neiesaka ārsts.
- Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums un Jūsu ārstam jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet Dupixent. Darīt abas lietas nav atļauts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Dupixent varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dupixent satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 300 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Dupixent satur polisorbātu

Katra šo zāļu 300 mg (2 ml) deva satur 4 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Dupixent

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Dupixent Jūs saņemsiet

Ārsts pieņems lēmumu, kāda Dupixent deva Jums nepieciešama.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar atopisko dermatītu

Atopiskā dermatīta pacientiem ieteicamā Dupixent deva ir:

- sākumdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg

Ieteicamā deva 6–11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas
no 15 kg līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1. dienā, pēc tam 300 mg 15. dienā	300 mg katru ceturto nedēļu* , sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu

* Devu pēc ārsta ieskats var palielināt līdz 200 mg katru otro nedēļu.

Ieteicamā deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu ieteicamā Dupixent deva ir atkarīga no ķermeņa masas.

Pacienta ķermeņa masa	Sākumdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg ik pēc 4 nedēļām
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg ik pēc 4 nedēļām

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu (12 gadus veci un vecāki)

Pacientiem ar smagu astmu, kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību vai pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusītu un deguna polipozi kā blakusslimību, Dupixent ieteicamā deva ir šāda:

- sākumdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Visiem citiem pacientiem ar smagu astmu Dupixent ieteicamā deva ir:

- sākumdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 200 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva bērniem ar astmu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu vai 300 mg katru ceturto nedēļu
60 kg un vairāk	200 mg katru otro nedēļu

Ārsts pieņems lēmumu par Dupixent devu, kāda nepieciešama pacientam ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuram vienlaikus ir arī smags atopiskais dermatīts.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku rinosinusītu un deguna polipozi (HRSaDP)

Pacientiem ar HRSaDP ieteicamā pirmā deva ir 300 mg, turpmāk šīs zāles lietojot pa 300 mg ik pēc divām nedēļām subkutānas injekcijas veidā.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar *prurigo nodularis* (PN)

Pacientiem ar *prurigo nodularis* ir ieteicamas šādas Dupixent devas:

- 600 mg sākumdeva (divas injekcijas pa 300 mg);
- pēc tam 300 mg subkutānas injekcijas veidā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar eozinofilo ezofagītu (EoE)

Ķermeņa masa	Deva
no ≥ 15 līdz mazāk par 30 kg	200 mg katru otro nedēļu
no ≥ 30 līdz mazāk par 40 kg	300 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	300 mg katru nedēļu

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS)

HOPS gadījumā Dupixent ieteicamā deva ir 300 mg ik pēc 2 nedēļām subkutānas injekcijas veidā.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā Dupixent sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

12–17 gadus veciem pusaudžiem, kuriem ir hroniska spontāna nātrene, ieteicamā Dupixent deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupixent injicēšana

Dupixent ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Jums un Jūsu ārstam vai medmāsai jāizlemj, vai Jūs injicēsiet Dupixent patstāvīgi.

Pirms Jūs patstāvīgi injicēsiet sev Dupixent, ārstam vai medmāsai Jūs ir jāapmāca. Pēc atbilstošas ārsta vai medmāsas veiktas apmācības Dupixent injekcijas Jums var veikt arī aprūpētājs.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur vienu Dupixent devu (300 mg). Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pirms Dupixent lietošanas uzmanīgi izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts, vai zāļu deva ir lietota par agru, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Dupixent

Ja esat aizmirsis injicēt Dupixent devu, jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, turklāt jāņem vērā tālākminētais.

Ja Jums nozīmētā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **katru nedēļu** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- pēc iespējas drīzāk injicējiet Dupixent un no brīža, kad esat atcerējies injicēt Dupixent, uzsāciet jaunas iknedēļas devu shēmas izmantošanu.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc divām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, nogaidiet līdz brīdim, kad jāizdara nākamā plānotā Dupixent injekcija.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc četrām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tiklīdz atceraties, ka jāizdara Dupixent injekcija, uzsāciet jaunu shēmu, kas paredz devu ievadīšanu ik pēc četrām nedēļām.

Ja pārtraucat lietot Dupixent

Nepārtrauciet lietot Dupixent, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, arī retas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, seruma slimības reakcijas, seruma slimībai līdzīgas reakcijas; pazīmes var būt, piemēram, šādas:

- apgrūtināta elpošana;
- sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- ģibonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens);
- drudzis;

- slikta vispārējā pašsajūta;
- palielināti limfmezgli;
- nātrene;
- nieze;
- sāpes locītavās;
- ādas izsitumi.

Ja Jums rodas alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Dupixent un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, lokalizēts apsārtums, pietūkums, nieze un sāpes, zilumu rašanās);
- acu apsārtums un nieze;
- acu infekcija;
- aukstumpumpas (uz lūpām un ādas);
- palielināts noteikta veida leukocītu (eozinofilo leukocītu) skaits;
- locītavu sāpes (artralģija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sejas, lūpu, mutes, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- plakstiņu nieze, apsārtums un pietūkums;
- acs virsmas iekaisums, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (keratīts);
- izsitumi uz sejas vai sejas apsārtums;
- acu sausums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- čūlas uz acs ārējā, caurspīdīgā slāņa, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (čūlains keratīts).

Papildu blakusparādības bērniem ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bieži: spalīši (enterobioze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dupixent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, pildspalvveida pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un līdz 14 dienām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) uzglabāt iepakojumā, sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

Ja pamanāt, ka šīs zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas, nelietojiet tās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dupixent satur

- Aktīvā viela ir dupilumabs.
- Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 300 mg dupilumaba / 2 ml šķīduma injekcijām (injekcija).
- Citas sastāvdaļas ir l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze, ūdens injekcijām.

Dupixent ārējais izskats un iepakojums

Dupixent ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas vai gaiši dzeltenā krāsā, kas iepakots pildspalvveida pilnšļircē.

Pildspalvveida pilnšļircēs ir pieejamas ar apaļu vāciņu un ovālu skata lodziņu, kas apvilkti ar bultu, vai ar kvadrātveida vāciņu ar rievām un ovālu skata lodziņu bez bultas. Lai gan abu pildspalvveida pilnšļircu izskats nedaudz atšķiras, tās darbojas vienādi.

Dupixent ir pieejams kā 300 mg pildspalvveida pilnšļircēs iepakojumā pa 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļircēm vai arī 6 pildspalvveida pilnšļircu iepakojumā (2 iepakojumi pa 3).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Francija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
VĀCIJA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

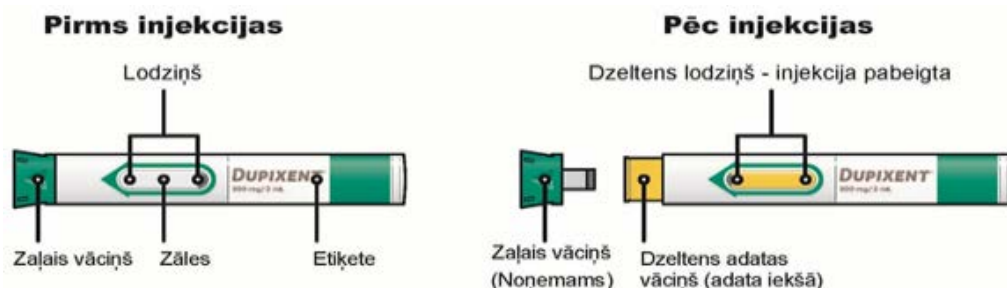
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pildspalvveida pilnšļirces daļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce. Tā satur 300 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam. Dupixent pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai tikai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

- Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Pavaicāji veselības aprūpes speciālistam, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā ir bojāta.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja nav zaļā vāciņa vai tas nav stingri pievienots.
- **Nepiespiediet un nepieskarieties** dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem.
- **Neinjicējiet** zāles caur apģērbu.
- **Nenoņemiet** zaļo vāciņu līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
- **Necentieties** uzlikt zaļo vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot** atkārtoti.

Kā uzglabāt Dupixent

- Pildspalvveida pilnšļirce(-s) un visas zāles ir jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās pildspalvveida pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirces oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirces **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (< 25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** karsēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** sasaldēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

A. Sagatavošanās injekcijai

A1. Savāciet nepieciešamos piederumus

Pārliecinieties, ka Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvēte*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt D soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

A2. Apskatiet etiķeti

- Pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.

Apskatiet etiķeti



A3. Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies derīguma termiņš.



Neuzglabāiet Dupixent istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.

Derīguma termiņš



A4. Pārbaudiet zāles

Aplūkojiet zāles caur pildspalvveida pilnšļirces lodziņu.

Pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

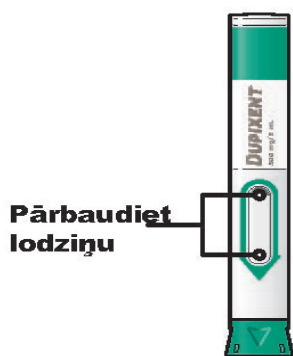
Piezīme. Jūs varat saskatīt gaisa burbuli; tas ir normāli.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur redzamas pārslas vai daļiņas.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja lodziņš ir dzeltens.



A5. Nogaidiet 45 minūtes

Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz līdzenas virsmas un vismaz 45 minūtes ļaujiet tai dabiski sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).

- ⚠ **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.**
- ⚠ **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.**
- ⚠ **Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.**



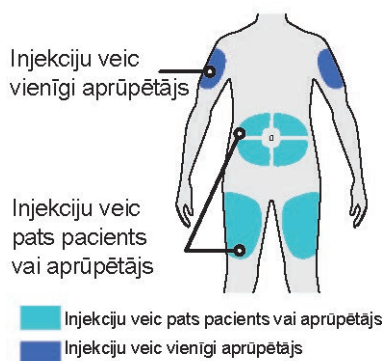
B. Izvēlieties injekcijas vietu

B1. Ieteicamās injekcijas vietas ir:

- **augšstilbs,**
- **vēders,** izņemot 5 cm rādiusā ap nabu,
- **augšdelms,** ja devu Jums ievada aprūpētājs; aprūpētājs var izmantot arī augšdelma ārējo virsmu.

Katrā Dupixent injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

- ⚠ **Neinjicējiet zāles caur apģērbu.**
- ⚠ **Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā, bojātā, sasistā vai rētainā ādā.**



B2. Nomazgājiet rokas

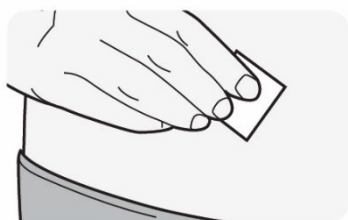


B3. Sagatavojiet injekcijas vietu

- Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt



Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūtiet gaisu uz tās.



C. Veiciet injekciju

C1. Noņemiet zaļo vāciņu

Taisni noņemiet zaļo vāciņu.

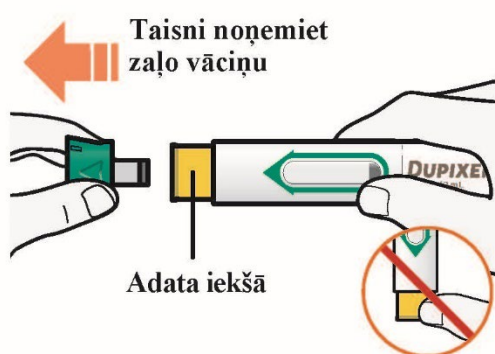
Necentieties noskrūvēt zaļo vāciņu.

Nenoņemiet zaļo vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

Nepiespiediet un nepieskarieties dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.



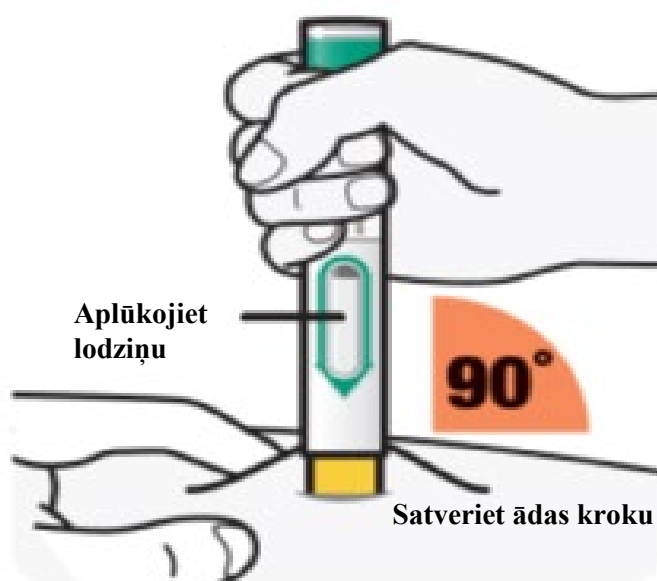
Pēc zaļā vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.



C2. Satveriet ādas kroku un novietojiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pirms injekcijas satveriet ādas kroku un turiet injekcijas laikā.
- Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.
- Novietojot dzelteno adatas vāciņu uz ādas, turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- Novietojiet dzelteno adatas vāciņu uz ādas aptuveni 90 grādu leņķī.

⚠ Nepiespiediet un nepieskarieties dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

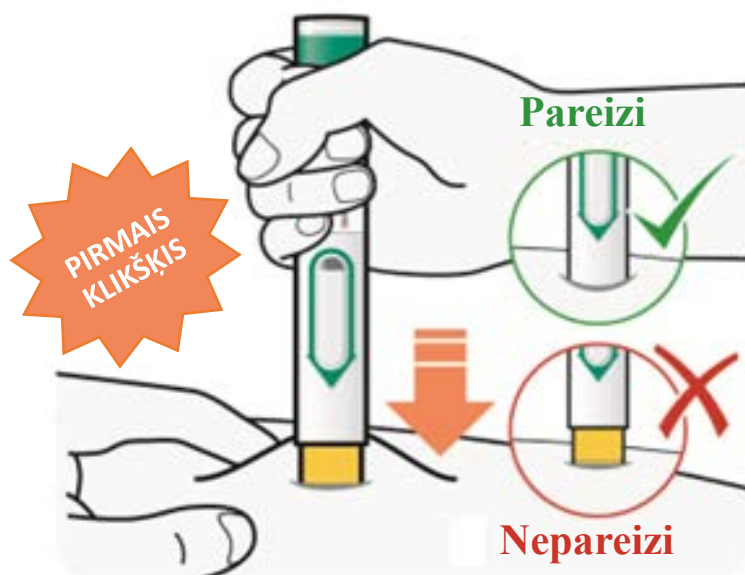


C3. Nospiediet uz leju

Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, līdz vairs nespējat saskatīt dzelteno adatas vāciņu, un turiet pilnšļirci šādā veidā.

- Tiklīdz sāksies injekcija, Jūs dzirdēsiet “klikšķi”.
- Lodziņš pakāpeniski kļūs dzeltens.

Visas injekcijas veikšanai var būt nepieciešamas 20 sekundes.



Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

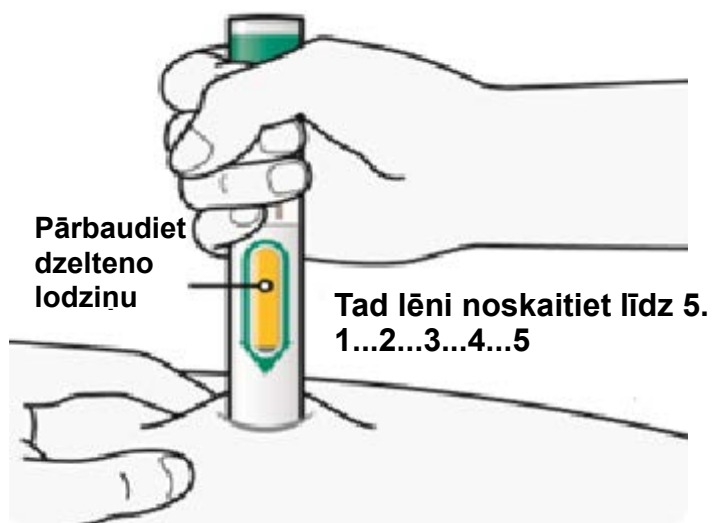
C4. Stingri turiet

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci, stingri piespiestu ādai.

- Jūs varat dzirdēt otru klikšķi.
- Pārliecinieties, ka viss lodziņš ir kļuvis dzeltens.
- Tad lēni noskaitiet līdz 5.
- Tad paceliet pilnšļirci no ādas, un šai brīdī injekcija ir izdarīta.

Ja lodziņš nekļūst pilnīgi dzeltens, noņemiet pildspalvveida pilnšļirci un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

⚠ Neievadiet sev otru devu, pirms tam par to nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu.



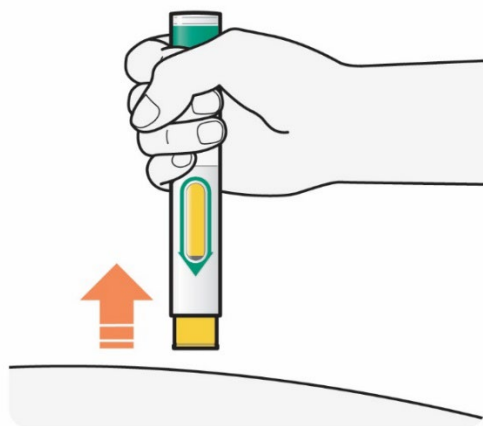
Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C5. Noņemiet

- Pēc injekcijas pabeigšanas, taisni noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas un nekavējoties izmetiet to, kā aprakstīts D. daļā.
- Ja injekcijas vietā redzat asinis, viegli piespiediet vates bumbiņu vai marles pārsēju.



Pēc injekcijas neberzējiet ādu.



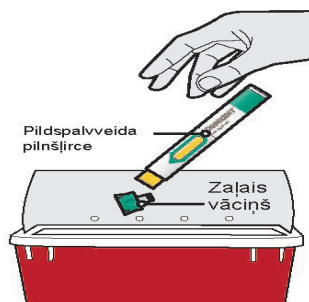
D. Izmešana

- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un zaļos vāciņus pret pārduršanu drošā tvertnē uzreiz pēc lietošanas.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un zaļos vāciņus saimniecības atkritumos.



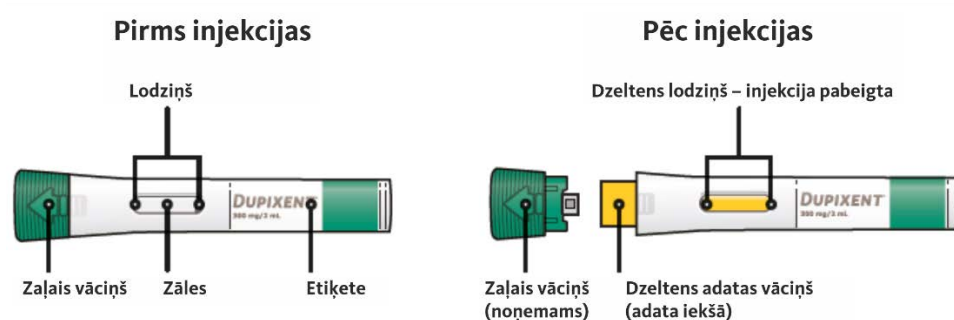
Nelieciet atpakaļ virsū zaļo vāciņu.



Dupixent 300 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *Dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pildspalvveida pilnšļirces daļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce. Tā satur 300 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam. Dupixent pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai tikai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

- Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Pavaicājiet veselības aprūpes speciālistam, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā ir bojāta.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja nav zaļā vāciņa vai tas nav stingri pievienots.
- **Nepiespiediet un nepieskarieties** dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem.
- **Neinjicējiet** zāles caur apģērbu.
- **Nenoņemiet** zaļo vāciņu līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
- **Necentieties** uzlikt zaļo vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.**

Kā uzglabāt Dupixent

- Pildspalvveida pilnšļirce(-s) un visas zāles ir jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās pildspalvveida pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.
- Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirces oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirces **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (< 25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** karsēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** sasaldēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

A. Sagatavošanās injekcijai

A1. Savāciet nepieciešamos piederumus

Pārliecinieties, ka Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvēte*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt D soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

A2. Apskatiet etiķeti

- Pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.

Apskatiet etiķeti



A3. Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies derīguma termiņš.



Neuzglabāiet Dupixent istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.

Derīguma termiņš



A4. Pārbaudiet zāles

Aplūkojiet zāles caur pildspalvveida pilnšļirces lodziņu.

Pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

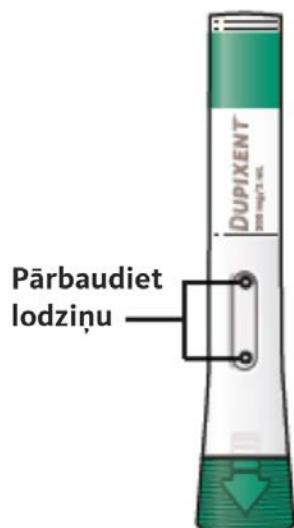
Piezīme. Jūs varat saskatīt gaisa burbuli; tas ir normāli.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur redzamas pārslas vai daļiņas.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja lodziņš ir dzeltens.



A5. Nogaidiet 45 minūtes

Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz līdzenas virsmas un vismaz 45 minūtes ļaujiet tai dabiski sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).

- ⚠ **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešos saules staros.**
- ⚠ **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.**
- ⚠ **Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.**



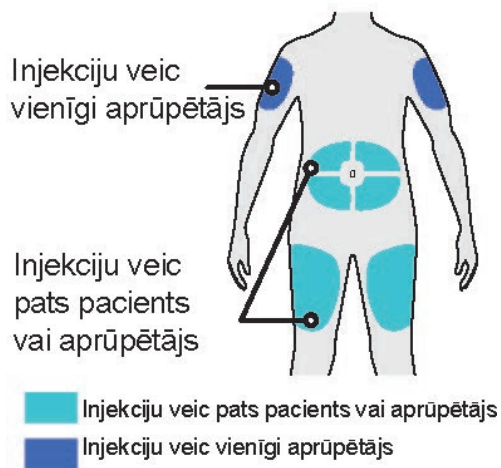
B. Izvēlieties injekcijas vietu

B1. Ieteicamās injekcijas vietas ir:

- **augšstilbs,**
- **vēders,** izņemot 5 cm rādiusā ap nabu,
- **augšdelms,** ja devu Jums ievada aprūpētājs; aprūpētājs var izmantot arī augšdelma ārējo virsmu.

Katrā Dupixent injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

- ⚠ **Neinjicējiet zāles caur apgērbu.**
- ⚠ **Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā, bojātā, sasistā vai rētainā ādā.**



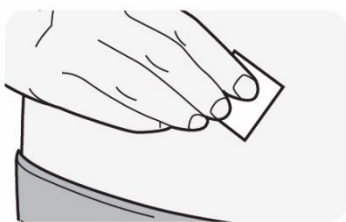
B2. Nomazgājiet rokas



B3. Sagatavojiet injekcijas vietu

- Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt

⚠ Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūtiet gaisu uz tās.



C. Veiciet injekciju

C1. Noņemiet zaļo vāciņu

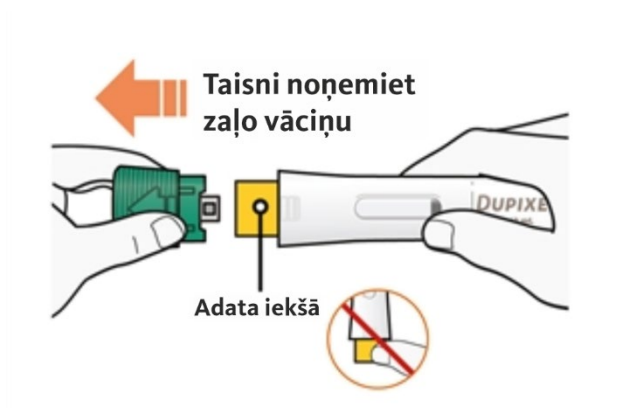
Taisni noņemiet zaļo vāciņu.

Necentieties noskrūvēt zaļo vāciņu.

Nenoņemiet zaļo vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

Nepiespiediet un nepieskarieties dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

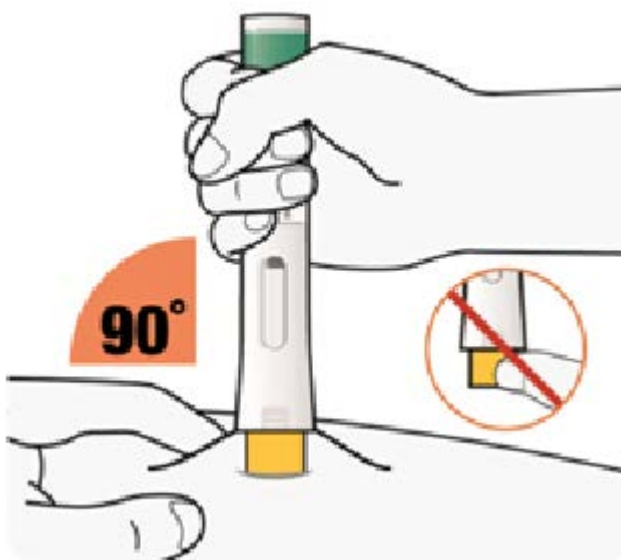
⚠ Pēc zaļā vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.



C2. Satveriet ādas kroku un novietojiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pirms injekcijas satveriet ādas kroku un turiet injekcijas laikā.
- Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.
- Novietojot dzelteno adatas vāciņu uz ādas, turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- Novietojiet dzelteno adatas vāciņu uz ādas aptuveni 90 grādu leņķī.

⚠ Nepiespiediet un nepieskarieties dzeltenajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

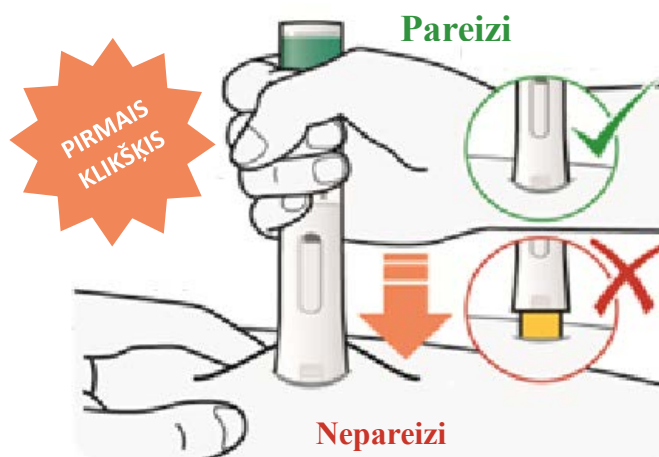


C3. Nospiediet uz leju

Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, līdz vairs nespējat saskatīt dzelteno adatas vāciņu, un turiet pilnšļirci šādā veidā.

- Tiklīdz sāksies injekcija, Jūs dzirdēsiet “klikšķi”.
- Lodziņš pakāpeniski kļūs dzeltens.

Visas injekcijas veikšanai var būt nepieciešamas 15 sekundes.



Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C4. Stingri turiet

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci, stingri piespiestu ādai.

- Jūs varat dzirdēt otru klikšķi.
- Pārlicinieties, ka viss lodziņš ir kļuvis dzeltens.
- Tad lēni noskaitiet līdz 5.
- Tad paceliet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, un šai brīdī injekcija ir izdarīta.

Ja lodziņš nekļūst pilnīgi dzeltens, noņemiet pildspalvveida pilnšļirci un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

⚠ Neievadiet sev otru devu, pirms tam par to nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

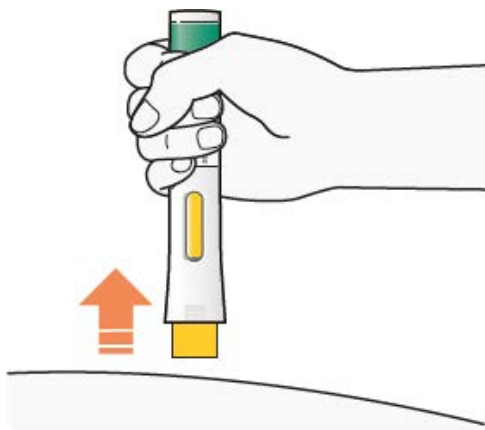


Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C5. Noņemiet

- Pēc injekcijas pabeigšanas, taisni noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas un nekavējoties izmetiet to, kā aprakstīts D. solī.
- Ja injekcijas vietā redzat asinis, viegli piespiediet vates bumbiņu vai marles pārsēju.

⚠ Pēc injekcijas neberzējiet ādu.

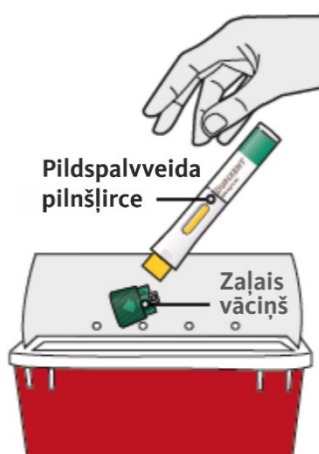


D. Izmešana

- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un zaļos vāciņus pret pārduršanu drošā tvertnē uzreiz pēc lietošanas.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un zaļos vāciņus saimniecības atkritumos.

⚠ Nelieciet atpakaļ virsū zaļo vāciņu.



Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *dupilumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas
3. Kā lietot Dupixent
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dupixent
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Dupixent

Dupixent sastāvā ir aktīvā viela dupilumabs.

Dupilumabs ir monoklonālā antivielā (specializēta olbaltumviela), kas bloķē olbaltumvielu interleikīna (IL)-4 un IL-13 darbību. Tām abām ir svarīga loma atopiskā dermatīta, astmas, eozinofilā ezofagīta (EoE) un hroniskas spontānas nātrenes (HSN) pazīmju un simptomu izraisīšanā.

Kādam nolūkam Dupixent lieto

Dupixent lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, ko pazīst arī ar nosaukumu “atopiskā ekzēma”. Dupixent lieto arī smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem. Dupixent drīkst lietot kopā ar zālēm ekzēmas ārstēšanai, ko Jūs lietojat uz ādas, vai arī to drīkst lietot atsevišķi.

Dupixent kopā ar citām pretastmas zālēm lieto arī smagas astmas balstterapijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru astma nav pienācīgi kontrolēta ar pašlaik lietotajām zālēm pret astmu (piemēram, kortikosteroīdiem).

Dupixent tiek lietots arī eozinofilā ezofagīta (EoE) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg.

Dupixent tiek lietots arī tādu pieaugušo un pusaudžu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir vidēji smaga vai smaga hroniska spontāna nātrene (HSN), kas netiek kontrolēta prethistamīna līdzekļiem, vai kuri HSN ārstēšanai nav saņēmuši imūnglobulīna E (IgE) blokatorus.

Kā Dupixent darbojas

Dupixent lietošana atopiskā dermatīta (atopiskās ekzēmas) ārstēšanai var uzlabot ādas stāvokli un mazināt niezi. Pierādīts arī, ka Dupixent mazina ar atopisko dermatītu saistītās sāpes, trauksmi un depresiju. Dupixent palīdz mazināt miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

Dupixent palīdz novērst smagas astmas lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent palīdz arī mazināt citu astmas kontrolei nepieciešamu zāļu – perorālo kortikosteroīdu – patēriņu, novēršot smagas astmas lēkmes un uzlabojot elpošanu.

Dupixent lietošana HSN ārstēšanai vājina niezi un nātreni un tādā veidā var uzlabot ādas stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas

Nelietojiet Dupixent šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dupilumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai neesat par to pārliecināts, pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Dupixent **nav glābējzāles**, tādēļ to nedrīkst lietot pēkšņas astmas lēkmes ārstēšanai.

Katru reizi pēc jauna Dupixent iepakojuma saņemšanas ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu, ievadīšanas datumu un sērijas numuru (tas norādīts uz iepakojuma aiz “Lot”), kā arī uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Alerģiskas reakcijas

- Retos gadījumos Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, anafilaktiskas reakcijas un angioedēmu. Šīs reakcijas var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc Dupixent ievadīšanas. Dupixent lietošanas laikā Jums jāvēro, vai nerodas šiem traucējumiem raksturīgās pazīmes (t.i., elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana, ģībonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens), drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, palielināti limfmezgli, nātrene, nieze, sāpes locītavās, ādas izsitumi). Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā “Būtiskas blakusparādības”.
- Ja Jūs pamanāt jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, pārtrauciet lietot Dupixent un konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Eozinofili traucējumi

- Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto zāles pret astmu, var rasties asinsvadu vai plaušu iekaisums, jo palielinās noteikta veida leukocītu skaits (eozinofilija).
- Nav zināms, vai to izraisa Dupixent. Parasti, bet ne vienmēr, šādi traucējumi rodas cilvēkiem, kuri lieto arī steroīdu grupas zāles, kuru lietošana tiek pārtraukta vai deva tiek mazināta.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādu simptomu kombinācija, kā gripai līdzīga slimība, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, plaušu simptomu pastiprināšanās un/vai izsitumi.

Parazītu (zarnu parazītu) invāzija

- Dupixent var mazināt spēju pretoties parazītu invāzijai. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē, pirms tiek sākta ārstēšana ar Dupixent.
- Ja Jums ir caureja, gāzes vēderā, gremošanas traucējumi, taukaini izkārnījumi vai dehidratācija, kas var būt parazītu invāzijas pazīmes, konsultējieties ar ārstu.
- Ja dzīvojat reģionā, kur šādas invāzijas ir bieži sastopamas, vai ja dodaties ceļojumā uz šādu reģionu, konsultējieties ar ārstu.

Astma

Ja Jums ir astma un Jūs lietojat zāles astmas ārstēšanai, nemainiet vai nepārtrauciet lietot zāles astmas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu. Pirms pārtraucat lietot Dupixent, kā arī gadījumos, kad šo zāļu lietošanas laikā astma vēl arvien netiek kontrolēta vai pastiprinās, konsultējieties ar ārstu.

Acu bojājumi

Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās jau esoši acu bojājumi, tai skaitā acu sāpes vai redzes pārmaiņas, konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu līdz 6 mēnešu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar astmu līdz 6 gadu vecumam vēl arvien nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar EoE līdz 1 gada vecumam vai ar ķermeņa masu < 15 kg vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HSN līdz 12 gadu vecumam vēl nav zināma.

Citas zāles un Dupixent

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- ja Jums nesen ir veikta vai ir jāveic vakcinācija.

Citas zāles astmas ārstēšanai

Nepārtrauciet savu pretastmas zāļu lietošanu un nemaziniet to devu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

- Šo zāļu (īpaši kortikosteroīdu) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski.
- Tas jādara tiešā ārsta uzraudzībā un atkarībā no atbildes reakcijas uz Dupixent.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc vēlams izvairīties no Dupixent lietošanas grūtniecības laikā, ja vien to darīt neiesaka ārsts.
- Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums un Jūsu ārstam jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti vai lietosiet Dupixent. Darīt abas lietas nav atļauts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Dupixent varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dupixent satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 200 mg devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Dupixent satur polisorbātu

Katra šo zāļu 200 mg (1,14 ml) deva satur 2,28 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Dupixent

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Dupixent Jūs saņemsiet

Ārsts pieņems lēmumu, kāda Dupixent deva Jums nepieciešama.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākmdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg

Ieteicamā deva 6–11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
no 15 kg līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1. dienā, pēc tam 300 mg 15. dienā	300 mg katru ceturto nedēļu* , sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu

* Devu pēc ārsta ieskats var palielināt līdz 200 mg katru otro nedēļu.

Ieteicamā deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu ieteicamā Dupixent deva ir atkarīga no ķermeņa masas.

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg ik pēc 4 nedēļām
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg ik pēc 4 nedēļām

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu (12 gadus veci un vecāki)

Dupixent ieteicamā deva lielākajai daļai pacientu ar smagu astmu ir šāda:

- sākusdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 200 mg devā katru otro nedēļu.

Pacientiem ar smagu astmu, kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, un pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību, kā arī pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusītu ar deguna polipozi kā blakusslimību Dupixent ieteicamā deva ir:

- sākusdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva bērniem ar astmu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu vai 300 mg katru ceturto nedēļu
60 kg un vairāk	200 mg katru otro nedēļu

Ārsts pieņems lēmumu par Dupixent devu, kāda nepieciešama pacientam ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuram vienlaikus ir arī smags atopiskais dermatīts.

Ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma, kuriem ir eozinofīlais ezofagīts (EoE)

Ķermeņa masa	Deva
no ≥ 15 līdz mazāk par 30 kg	200 mg katru otro nedēļu
no ≥ 30 līdz mazāk par 40 kg	300 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	300 mg katru nedēļu

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā Dupixent sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

12–17 gadus veciem pusaudžiem, kuriem ir hroniska spontāna nātrene, ieteicamā Dupixent deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupixent injicēšana

Dupixent ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Jums un Jūsu ārstam vai medmāsai jāizlemj, vai Jūs injicēsiet Dupixent patstāvīgi.

Pirms Jūs patstāvīgi injicēsiet sev Dupixent, ārstam vai medmāsai Jūs ir jāapmāca. Pēc atbilstošas ārsta vai medmāsas veiktas apmācības Dupixent injekcijas Jums var veikt arī aprūpētājs.

Katra pilnšļirce satur vienu Dupixent devu (200 mg). Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pirms Dupixent lietošanas uzmanīgi izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts, vai zāļu deva ir lietota par agru, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Dupixent

Ja esat aizmirsis injicēt Dupixent devu, jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, turklāt jāņem vērā tālākminētais.

Ja Jums nozīmētā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **katru nedēļu** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- pēc iespējas drīzāk injicējiet Dupixent un no brīža, kad esat atcerējies injicēt Dupixent, uzsāciet jaunas iknedēļas devu shēmas izmantošanu.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc divām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, nogaidiet līdz brīdim, kad jāizdara nākamā plānotā Dupixent injekcija.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc četrām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu;
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tiklīdz atceraties, ka jāizdara Dupixent injekcija, uzsāciet jaunu shēmu, kas paredz devu ievadīšanu ik pēc četrām nedēļām.

Ja pārtraucat lietot Dupixent

Nepārtrauciet lietot Dupixent, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, arī retas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, seruma slimības reakcijas, seruma slimībai līdzīgas reakcijas; pazīmes var būt, piemēram, šādas:

- apgrūtināta elpošana;
- sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- ģībonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens);
- drudzis;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- palielināti limfmezgli;
- nātrene;
- nieze;
- sāpes locītavās;
- ādas izsitumi.

Ja Jums rodas alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Dupixent un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, lokāls apsārtums, pietūkums, nieze un sāpes, zilumu rašanās);
- acu apsārtums un nieze;
- acu infekcija;
- aukstumpumpas (uz lūpām un ādas);
- palielināts noteikta veida leukocītu (eozinofilo leukocītu) skaits;
- locītavu sāpes (artralģija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sejas, lūpu, mutes, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- plakstiņu nieze, apsārtums un pietūkums;
- acs virsmas iekaisums, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (keratīts);
- izsitumi uz sejas vai sejas apsārtums;
- acu sausums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- čūlas uz acs ārējā, caurspīdīgā slāņa, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (čūlains keratīts).

Papildu blakusparādības bērniem ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bieži: spalīši (enterobioze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontakttinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dupixent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un līdz 14 dienām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) uzglabāt iepakojumā, sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

Ja pamanāt, ka šīs zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas, nelietojiet tās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dupixent satur

- Aktīvā viela ir dupilumabs.
- Katrā pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma injekcijām (injekcija).
- Citas sastāvdaļas ir l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze, ūdens injekcijām.

Dupixent ārējais izskats un iepakojums

Dupixent ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas vai gaiši dzeltenā krāsā, kas iepakots stikla pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu.

Dupixent ir pieejams kā 200 mg pilnšļirces iepakojumā pa 1 vai 2 pilnšļircēm vai vairāku kastīšu iepakojumā, kurā ir 6 pilnšļirces (3 iepakojumi pa 2).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi —Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

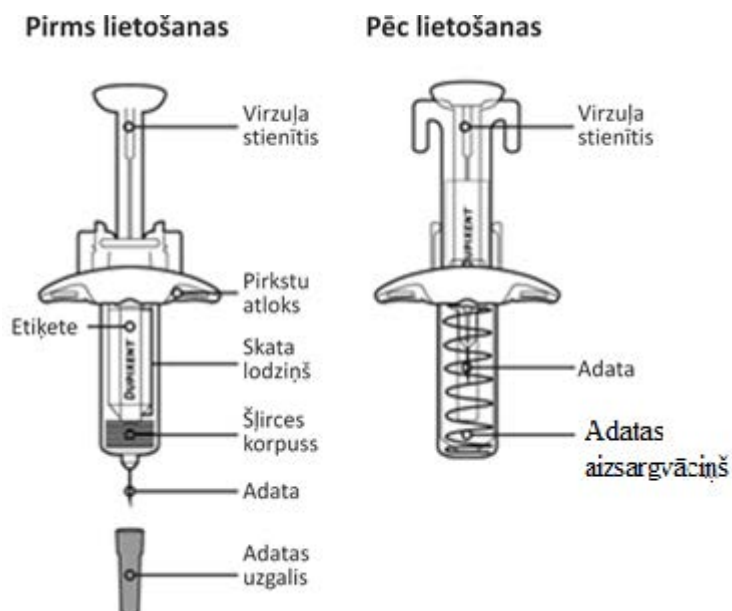
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ar adatas aizsargvāciņu *dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pilnšļirces ar adatas aizsargvāciņu sastāvdaļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējas lietošanas pilnšļirce. Tā satur 200 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam.

- Pirms šļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par to, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Lūdziet veselības aprūpes speciālistam parādīt pareizo šļirces lietošanas veidu, pirms Jūs pirmoreiz injicējat šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.
- Šļirci **nedrīkst** lietot, ja tā bijusi nokritusi uz cietas virsmas vai ir bojāta.
- Šļirci **nedrīkst** lietot, ja nav adatas uzgaļa vai ja tas nav stingri pievienots.
- **Nepieskarieties** virzuļa stienītim, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju.
- **Neinjicējiet** zāles caur apģērbu.
- Pirms injekcijas **neatbrīvojieties** no gaisa pūslīšiem šļircē.
- Lai palīdzētu novērst nejaušu savainošanos ar adatu, katrai pilnšļircei ir adatas aizsargvāciņš, kas pēc injekcijas automātiski aktivizējas, aizsedzot adatu.
- **Nekādā gadījumā** nevelciet atpakaļ virzuļa stienīti.
- **Šļirci nedrīkst izmantot** atkārtoti.

Kā uzglabāt Dupixent

- Šļirce(-s) jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās šļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.

- Dupixent **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (<25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekratiet šļirci.
- **Šļirci nedrīkst** karsēt.
- **Šļirci nedrīkst** sasaldēt.
- **Šļirci nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

1. solis. Izņemšana

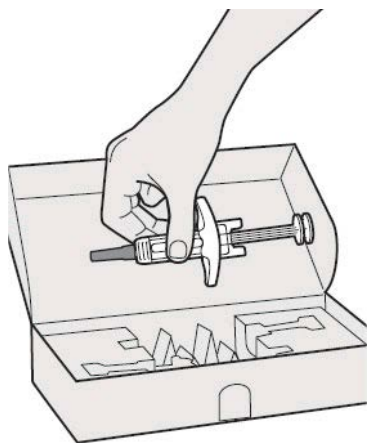
Izņemiet šļirci no kartona iepakojuma, turot šļirci aiz korpusa vidusdaļas.



Nenoņemiet adatas uzgali, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju.



Ja šļirce ir nokritusi uz cietas virsmas vai bojāta, to nedrīkst lietot.



2. solis. Sagatavošana

Pārliecinieties, ka Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pilnšļirce;
- 1 spirta salvete*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt 12. soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

Paskatieties marķējumu:

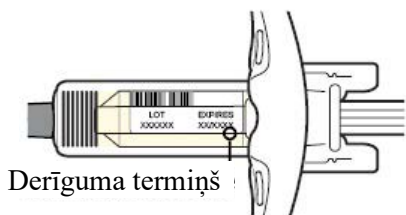
- pārbaudiet derīguma termiņu;
- pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.



Ja beidzies derīguma termiņš, nelietojiet šļirci.



Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



3. solis. Pārbaude

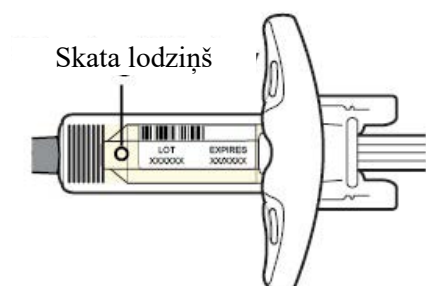
Aplūkojiet zāles caur šļirces skata lodziņu:

pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

Piezīme. Jūs varat redzēt gaisa pūslīti; tas ir normāli.



Nelietojiet šļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur pārsļas vai daļiņas.



4. solis. Nogaidiet 30 minūtes

Novietojiet šļirci uz līdzenas virsmas vismaz uz 30 minūtēm un ļaujiet tai dabiskā veidā uzsilt līdz istabas temperatūrai.



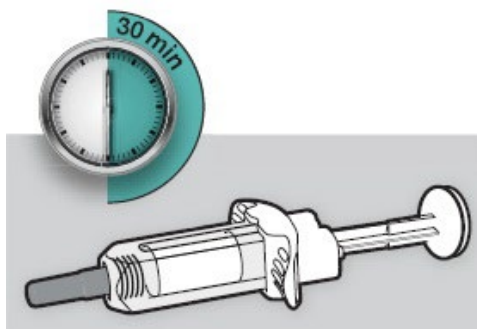
Pilnšļirci nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā.



Šļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.



Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



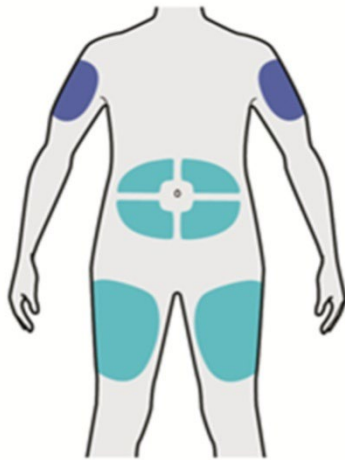
5. solis. Izvēle

Izvēlieties injekcijas vietu.

- Zāles var injicēt augšstilbā vai vēderā, izņemot 5 cm rādiusā ap nabu.
- Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu.
- Katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.



Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā vai bojātā ādā, vai ādā, kur ir asinsizplūdumi vai rētas.



- Injekciju veic pats pacients vai aprūpētājs
- Injekciju veic vienīgi aprūpētājs

6. solis. Tīrīšana

Nomazgājiet rokas.

Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.



Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūti gaisu uz tās.



7. solis. Noņemšana

Turiet šļirci aiz šļirces korpusa vidusdaļas ar adatu vērstu prom no sevis un noņemiet adatas uzgali.

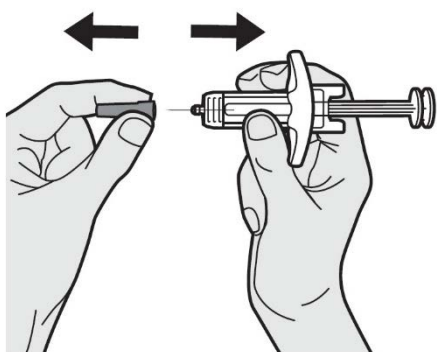


Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.



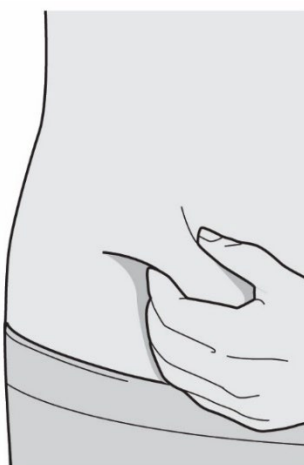
Nepieskarieties adatai.

Tūlīt pēc adatas uzgaļa noņemšanas injicējiet zāles.



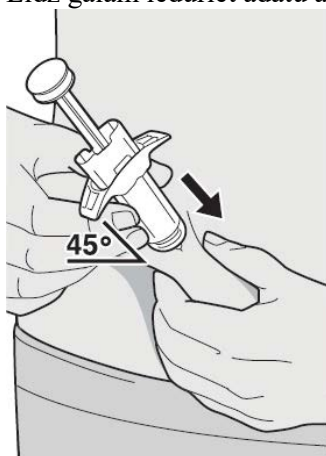
8. solis. Satveršana

Injekcijas vietā satveriet ādas kroku, kā parādīts attēlā.



9. solis. Dūriens

Līdz galam ieduriet adatu ādas krokā aptuveni 45° leņķī.



10. solis. Spiešana

Atlaidiet ādas kroku.

Lēni un vienmērīgi līdz galam spiediet uz leju virzuļa stienīti, līdz šļirce ir tukša.

Piezīme. Būs jūtama zināma pretestība. Tas ir normāli.



11. solis. Atlaišana un izņemšana

Paceliet īkšķi, lai atbrīvotu virzuļa stienīti līdz brīdim, kad adatu pārklāj tās aizsargvāciņš, un tad noņemiet šļirci no injekcijas vietas.

Ja redzat asinis, viegli piespiediet injekcijas vietai vates bumbiņu vai marles pārsēju.



Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.



Pēc injekcijas neberzējiet ādu.



12. solis. Izmešana

Izmetiet šļirci un adatas uzgali pret pārduršanu nodrošinātā tvertnē.



Adatas uzgalis nav jāliek atpakaļ virsū.

Šī tvertne vienmēr jāglabā bērniem nepieejamā vietā.



Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *dupilumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas
3. Kā lietot Dupixent
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dupixent
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dupixent un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Dupixent

Dupixent sastāvā ir aktīvā viela dupilumabs.

Dupilumabs ir monoklonālā antivielā (specializēta olbaltumviela), kas bloķē olbaltumvielu interleikīna (IL)-4 un IL-13 darbību. Tām abām ir svarīga loma atopiskā dermatīta, astmas, eozinofilā ezofagīta (EoE) un hroniskas spontānas nātrenes (HSN) pazīmju un simptomu izraisīšanā.

Kādam nolūkam Dupixent lieto

Dupixent lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu, ko pazīst arī ar nosaukumu “atopiskā ekzēma”. Dupixent lieto arī smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem (skatīt sadaļu “Bērni un pusaudži”). Dupixent drīkst lietot kopā ar zālēm ekzēmas ārstēšanai, ko Jūs lietojat uz ādas, vai arī to drīkst lietot atsevišķi.

Dupixent kopā ar citām pretastmas zālēm lieto arī smagas astmas balstterapijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru astma nav pienācīgi kontrolēta ar pašlaik lietotajām zālēm pret astmu (piemēram, kortikosteroīdiem).

Dupixent lieto arī eozinofilā ezofagīta (EoE) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg.

Dupixent lieto arī tādu pieaugušo un pusaudžu no 12 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir vidēji smaga vai smaga hroniska spontāna nātrene (HSN), kas netiek kontrolēta prethistamīna līdzekļiem, vai kuri HSN ārstēšanai nav saņēmuši imūnglobulīna E (IgE) blokatorus.

Kā Dupixent darbojas

Dupixent lietošana atopiskā dermatīta (atopiskās ekzēmas) ārstēšanai var uzlabot ādas stāvokli un mazināt niezi. Pierādīts arī, ka Dupixent mazina ar atopisko dermatītu saistītās sāpes, trauksmi un depresiju. Dupixent palīdz mazināt miega traucējumus un uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti.

Dupixent palīdz novērst smagas astmas lēkmes (paasinājumus) un var uzlabot elpošanu. Dupixent palīdz arī mazināt citu astmas kontrolei nepieciešamu zāļu – perorālo kortikosteroīdu – patēriņu, novēršot smagas astmas lēkmes un uzlabojot elpošanu.

Dupixent lietošana HSN ārstēšanai vājina niezi un nātreni un tādā veidā var uzlabot ādas stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Dupixent lietošanas

Nelietojiet Dupixent šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dupilumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai neesat par to pārliecināts, pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Dupixent lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Dupixent **nav glābēj līdzeklis**, tādēļ to nedrīkst lietot pēkšņas astmas lēkmes ārstēšanai.

Katru reizi pēc jauna Dupixent iepakojuma saņemšanas ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu, ievadīšanas datumu un sērijas numuru (tas norādīts uz iepakojuma aiz “Lot”), kā arī uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Alerģiskas reakcijas

- Retos gadījumos Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, tai skaitā alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, anafilaktiskas reakcijas un angioedēmu. Šīs reakcijas var rasties no dažām minūtēm līdz septiņām dienām pēc Dupixent ievadīšanas. Dupixent lietošanas laikā Jums jāvēro, vai nerodas šiem traucējumiem raksturīgās pazīmes (t.i., elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana, ģībonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens), drudzis, slikta vispārējā pašsajūta, palielināti limfmezgli, nātrene, nieze, sāpes locītavās, ādas izsitumi). Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā “Būtiskas blakusparādības”.
- Ja Jūs pamanāt jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, pārtrauciet lietot Dupixent un konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Eozinofili traucējumi

- Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto zāles pret astmu, var rasties asinsvadu vai plaušu iekaisums, jo palielinās noteikta veida leukocītu skaits (eozinofilija).
- Nav zināms, vai to izraisa Dupixent. Parasti, bet ne vienmēr, šādi traucējumi rodas cilvēkiem, kuri lieto arī steroīdu grupas zāles, kuru lietošana tiek pārtraukta vai deva tiek mazināta.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādu simptomu kombinācija, kā gripai līdzīga slimība, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, plaušu simptomu pastiprināšanās un/vai izsitumi.

Parazītu (zarnu parazītu) invāzija

- Dupixent var mazināt spēju pretoties parazītu invāzijai. Ja Jums jau ir parazītu invāzija, tā jāizārstē, pirms tiek sākta ārstēšana ar Dupixent.
- Ja Jums ir caureja, gāzes vēderā, gremošanas traucējumi, taukaini izkārnījumi vai dehidratācija, kas var būt parazītu invāzijas pazīmes, konsultējieties ar ārstu.
- Ja dzīvojat reģionā, kur šādas invāzijas ir bieži sastopamas, vai ja dodaties ceļojumā uz šādu reģionu, konsultējieties ar ārstu.

Astma

Ja Jums ir astma un Jūs lietojat zāles astmas ārstēšanai, nemainiet vai nepārtrauciet lietot zāles astmas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu. Pirms pārtraucat lietot Dupixent, kā arī gadījumos, kad šo zāļu lietošanas laikā astma vēl arvien netiek kontrolēta vai pastiprinās, konsultējieties ar ārstu.

Acu bojājumi

Ja Jums rodas jauni vai pastiprinās jau esoši acu bojājumi, tai skaitā acu sāpes vai redzes pārmaiņas, konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce nav paredzēta lietošanai bērniem **līdz 2 gadu vecumam**.

- Ja zāles jāievada 6 mēnešus līdz 2 gadus vecam bērnam, sazinieties ar ārstu, kurš parakstīs atbilstošu Dupixent pilnšļirci.
- Dupilumabs bērniem no 6 mēnešu līdz 12 gadu vecumam ir jāievada aprūpētājam.
- Dupilumabu bērniem no 12 gadu vecuma ieteicams ievadīt pieaugušajam vai tā uzraudzībā.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar atopisko dermatītu līdz 6 mēnešu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar astmu līdz 6 gadu vecumam vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar EoE līdz 1 gada vecumam vai ar ķermeņa masu < 15 kg vēl nav zināma.
- Dupixent drošums un efektivitāte bērniem ar HSN līdz 12 gadu vecumam vēl nav zināma.

Citas zāles un Dupixent

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot citas zāles;
- ja Jums nesen ir veikta vai ir jāveic vakcinācija.

Citas zāles astmas ārstēšanai

Nepārtrauciet savu pretastmas zāļu lietošanu un nemaziniet to devu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts.

- Šo zāļu (īpaši kortikosteroīdu) lietošana jāpārtrauc pakāpeniski.
- Tas jā dara tieši ārsta uzraudzībā un atkarībā no atbildes reakcijas uz Dupixent.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma, tāpēc vēlams izvairīties no Dupixent lietošanas grūtniecības laikā, ja vien to darīt neiesaka ārsts.
- Ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums un Jūsu ārstam jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet Dupixent. Darīt abas lietas nav atļauts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav domājams, ka Dupixent varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dupixent satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 200 mg devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Dupixent satur polisorbātu

Katra šo zāļu 200 mg (1,14 ml) deva satur 2,28 mg polisorbāta 80. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Ja zināt, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda alerģija, informējiet par to ārstu.

3. Kā lietot Dupixent

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Dupixent Jūs saņemsiet

Ārsts pieņems lēmumu, kāda Dupixent deva Jums nepieciešama.

Ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva pusaudžiem ar atopisko dermatītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākmdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg

60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg
------------------	----------------------------------	--------

Ieteicamā deva 6–11 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar atopisko dermatītu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas (katru otro nedēļu)
no 15 kg līdz mazāk par 60 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija) 1.dienā, pēc tam 300 mg 15.dienā	300 mg katru ceturto nedēļu* , sākot 4 nedēļas pēc 15. dienas devas
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu

* Devu pēc ārsta ieskats var palielināt līdz 200 mg katru otro nedēļu.

Ieteicamā deva 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu

6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem ar atopisko dermatītu ieteicamā Dupixent deva ir atkarīga no ķermeņa masas.

Pacienta ķermeņa masa	Sākusdeva	Turpmākās devas
no 5 līdz mazāk par 15 kg	200 mg (viena 200 mg injekcija)	200 mg ik pēc 4 nedēļām
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg (viena 300 mg injekcija)	300 mg ik pēc 4 nedēļām

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ar astmu (12 gadus veci un vecāki)

Dupixent ieteicamā deva lielākajai daļai pacientu ar smagu astmu ir šāda:

- sākusdeva ir 400 mg (divas 200 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 200 mg devā katru otro nedēļu.

Pacientiem ar smagu astmu, kuri lieto perorālos kortikosteroīdus, pacientiem ar smagu astmu un vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu kā blakusslimību vai pieaugušajiem ar smagu hronisku rinosinusītu ar deguna polipozi kā blakusslimību Dupixent ieteicamā deva ir:

- sākusdeva ir 600 mg (divas 300 mg injekcijas),
- turpmāk zāles ar subkutānu injekciju tiek ievadītas 300 mg devā ik pēc divām nedēļām.

Ieteicamā deva bērniem ar astmu

Dupixent ieteicamā deva bērniem ar astmu (vecumā no 6 līdz 11 gadiem) ir atkarīga no ķermeņa masas:

Pacienta ķermeņa masa	Sākotnējā un turpmākās devas
no 15 līdz mazāk par 30 kg	300 mg katru ceturto nedēļu
no 30 līdz mazāk par 60 kg	200 mg katru otro nedēļu vai 300 mg katru ceturto nedēļu
60 kg un vairāk	200 mg katru otro nedēļu

Ārsts pieņems lēmumu par Dupixent devu, kāda nepieciešama pacientam ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuram vienlaikus ir arī smags atopiskais dermatīts.

Ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (1 gadu veciem un vecākiem) ar eozinofilo ezofagītu (EoE)

Ķermeņa masa	Devā
no ≥ 15 līdz < 30 kg	200 mg katru otro nedēļu
no ≥ 30 līdz < 40 kg	300 mg katru otro nedēļu
≥ 40 kg	300 mg katru nedēļu

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

Pieaugušiem pacientiem ieteicamā Dupixent sākumdeva ir 600 mg (divas injekcijas pa 300 mg), un pēc tam pa 300 mg ik pēc 2 nedēļām.

Ieteicamā deva pusaudzīem ar hronisku spontānu nātreni (HSN)

12–17 gadus veciem pusaudzīem, kuriem ir hroniska spontāna nātrene, ieteicamā Dupixent deva jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Ķermeņa masa	Sākumdeva	Nākamās devas
no 30 līdz mazāk par 60 kg	400 mg (divas 200 mg injekcijas)	200 mg katru otro nedēļu (Q2W)
60 kg vai vairāk	600 mg (divas 300 mg injekcijas)	300 mg katru otro nedēļu (Q2W)

Dupixent injicēšana

Dupixent ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Jums un Jūsu ārstam vai medmāsai jāizlemj, vai Jūs injicēsiet Dupixent patstāvīgi.

Pirms Jūs patstāvīgi injicēsiet sev Dupixent, ārstam vai medmāsai Jūs ir jāapmāca. Pēc atbilstošas ārsta vai medmāsas veiktas apmācības Dupixent injekcijas Jums var veikt arī aprūpētājs.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur vienu Dupixent devu (200 mg). Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Pirms Dupixent lietošanas uzmanīgi izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Dupixent vairāk, nekā noteikts, vai zāļu deva ir lietota par agru, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Dupixent

Ja esat aizmirsis injicēt Dupixent devu, jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, turklāt jāņem vērātālāk minētais.

Ja Jums nozīmētā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **katru nedēļu**, un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- pēc iespējas drīzāk injicējiet Dupixent un no brīža, kad esat atcerējies injicēt Dupixent, uzsāciet jaunas iknedēļas devu shēmas izmantošanu.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc divām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu, bet tad,
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, nogaidiet līdz brīdim, kad jāizdara nākamā plānotā Dupixent injekcija.

Ja Jums noteiktā devu shēma paredz Dupixent ievadīšanu **ik pēc četrām nedēļām** un Jūs esat aizmirsis ievadīt tā devu,

- injicējiet Dupixent septiņu dienu laikā pēc tam, kad bija jāievada izlaistā deva, un pēc tam turpiniet ievērot noteikto shēmu, bet tad,
- ja izlaistā deva nav ievadīta septiņu dienu laikā, tiklīdz atceraties, ka jāizdara Dupixent injekcija, uzsāciet jaunu shēmu, kas paredz devu ievadīšanu ik pēc četrām nedēļām.

Ja pārtraucat lietot Dupixent

Nepārtrauciet lietot Dupixent, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dupixent var izraisīt būtiskas blakusparādības, arī retas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, seruma slimības reakcijas, seruma slimībai līdzīgas reakcijas; pazīmes var būt, piemēram, šādas:

- apgrūtināta elpošana;
- sejas, lūpu, mutes dobuma, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- gūbonis, reibonis, reibuma sajūta (zems asinsspiediens);
- drudzis;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- palielināti limfmezgli;
- nātrene;
- nieze;
- sāpes locītavās;
- ādas izsitumi.

Ja Jums rodas alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot Dupixent un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, lokāls apsārtums, pietūkums, nieze un sāpes, zilumu rašanās);
- acu apsārtums un nieze;
- acu infekcija;
- aukstumpumpas (uz lūpām un ādas);
- palielināts noteikta veida leikocītu (eozinofilo leikocītu) skaits;
- locītavu sāpes (artralģija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sejas, lūpu, mutes, rīkles vai mēles pietūkšana (angioedēma);
- plakstiņu nieze, apsārtums un pietūkums;
- acs virsmas iekaisums, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (keratīts);
- izsitumi uz sejas vai sejas apsārtums;
- acu sausums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- čūlas uz acs ārējā, caurspīdīgā slāņa, dažkārt kopā ar redzes miglošanos (čūlains keratīts).

Papildu blakusparādības bērniem ar astmu vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Bieži: spališi (enterobioze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dupixent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, pildspalvveida pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un līdz 14 dienām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) uzglabāt iepakojumā, sargājot no gaismas. Datums, kurā iepakojums ir izņemts no ledusskapja, jāpieraksta uz ārējās kastītes. Iepakojums ir jāizmet, ja tas ir bijis izņemts no ledusskapja ilgāk nekā 14 dienas vai ir beidzies derīguma termiņš.

Ja pamanāt, ka šīs zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas, nelietojiet tās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dupixent satur

- Aktīvā viela ir dupilumabs.
- Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 200 mg dupilumaba / 1,14 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir l-arginīna monohidrohlorīds, l-histidīns, l-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (E433), nātrija acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe (E260), saharoze, ūdens injekcijām.

Dupixent ārējais izskats un iepakojums

Dupixent ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas vai gaiši dzeltenā krāsā, kas iepakots pildspalvveida pilnšļircē.

Pildspalvveida pilnšļirces ir pieejamas ar apaļu vāciņu un ovālu skata lodziņu, kas apvilks ar bultu, vai ar kvadrātveida vāciņu ar rievām un ovālu skata lodziņu bez bultas. Lai gan abu pildspalvveida pilnšļircu izskats nedaudz atšķiras, tās darbojas vienādi.

Dupixent ir pieejams kā 200 mg pildspalvveida pilnšļirces iepakojumā pa 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļircēm vai arī 6 pildspalvveida pilnšļircu iepakojumā (2 iepakojumi pa 3).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Francija

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Vācija

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

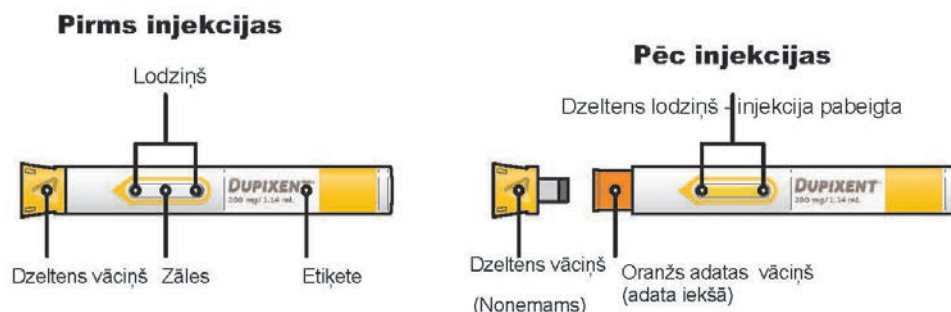
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pildspalvveida pilnšļirces daļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce. Tā satur 200 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam. Dupixent pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai tikai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

- Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Pavaicājiet veselības aprūpes speciālistam, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā ir bojāta.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja nav dzeltenā vāciņa vai tas nav stingri pievienots.
- **Nepiespiediet un nepieskarieties** oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem.
- **Neinjicējiet** zāles caur apgērbu.
- **Nenoņemiet** dzelteno vāciņu līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
- **Necentieties** uzlikt dzelteno vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot** atkārtoti.

Kā uzglabāt Dupixent

- Pildspalvveida pilnšļirce(-s) un visas zāles ir jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās pildspalvveida pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.
- Pildspalvveida pilnšļirces uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirces **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (< 25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekrati pildspalvveida pilnšļirci.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** karsēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** sasaldēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

A. Sagatavošanās injekcijai

A1. Savāciet nepieciešamos piederumus

Pārliecinieties, ka Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvēte*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt D soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

A2. Apskatiet etiķeti

- Pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.



A3. Pārbaudiet derīguma termiņu

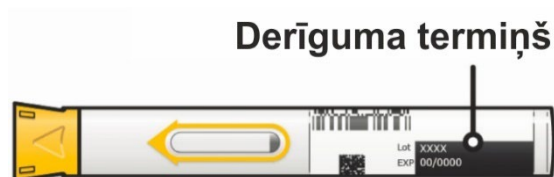
- Pārbaudiet derīguma termiņu.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies derīguma termiņš.



Neglabājiet Dupixent istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



A4. Pārbaudiet zāles

Aplūkojiet zāles caur pildspalvveida pilnšļirces lodziņu.

Pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

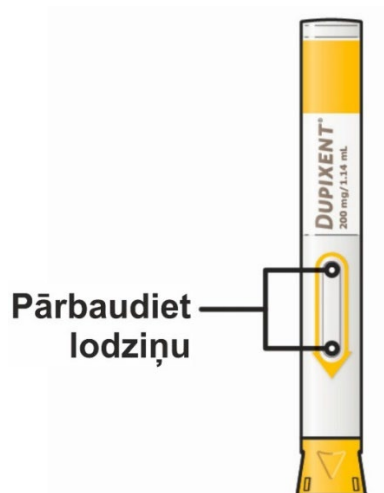
Piezīme. Jūs varat saskatīt gaisa burbuli; tas ir normāli.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur redzamas pārsļas vai daļiņas.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja lodziņš ir dzeltens.



A5. Nogaidiet 30 minūtes

Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz līdzenas virsmas un vismaz 30 minūtes ļaujiet tai dabiski sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).

- ⚠ Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā.
- ⚠ Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.
- ⚠ Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



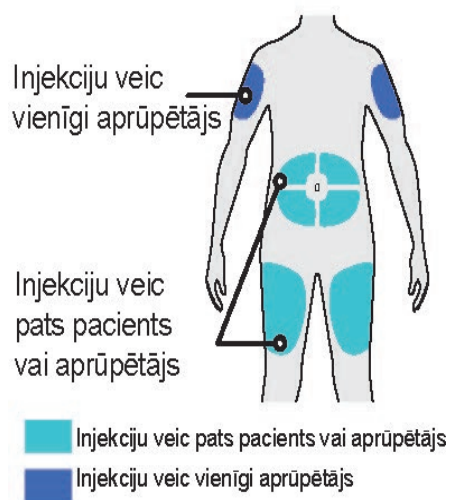
B. Izvēlieties injekcijas vietu

B1. Ieteicamās injekcijas vietas ir:

- **augšstilbs,**
- **vēders,** izņemot 5 cm rādiusā ap nabu,
- **augšdelms,** ja devu Jums ievada aprūpētājs; aprūpētājs var izmantot arī augšdelma ārējo virsmu.

Katrā Dupixent injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

- ⚠ **Neinjicējiet zāles caur apgērbu.**
- ⚠ **Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā, bojātā, sasistā vai rētainā ādā.**



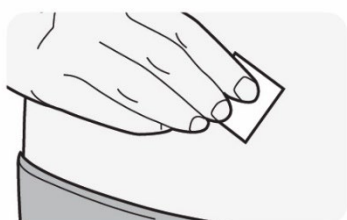
B2. Nomazgājiet rokas



B3. Sagatavojiet injekcijas vietu

- Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.

⚠ Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūti gaisu uz tās.



C. Veiciet injekciju

C1. Noņemiet dzelteno vāciņu

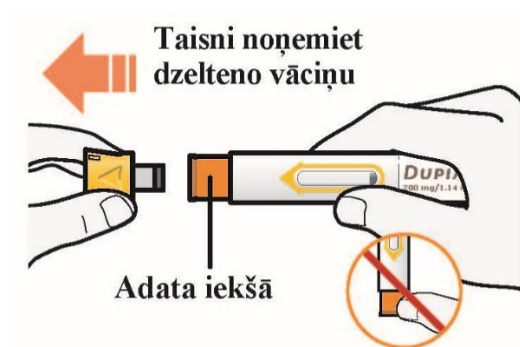
Taisni noņemiet no pilnšļirces dzelteno vāciņu.

Necentieties noskrūvēt dzelteno vāciņu.

Nenoņemiet dzelteno vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

Nepiespiediet un nepieskarieties oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

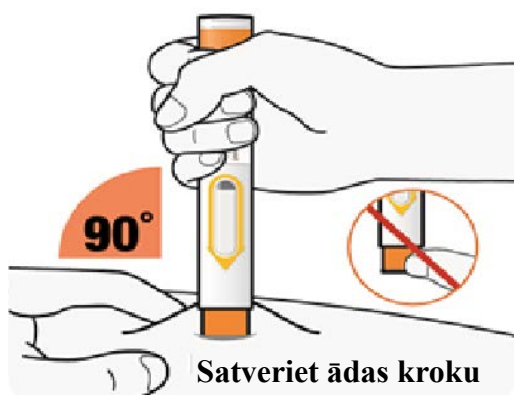
⚠ Pēc dzeltenā vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.



C2. Satveriet ādas kroku un novietojiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pirms injekcijas satveriet ādas kroku un turiet injekcijas laikā.
- Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.
- Novietojot oranžo adatas vāciņu uz ādas, turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- Novietojiet oranžo adatas vāciņu uz ādas aptuveni 90 grādu leņķī.

⚠ Nepiespiediet un nepieskarieties oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

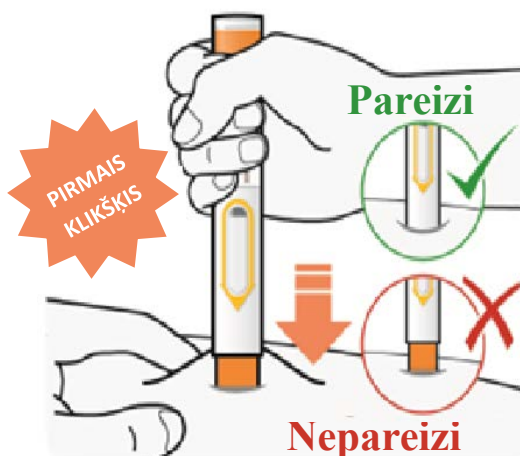


C3. Nospiediet uz leju

Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, līdz vairs nespējat saskatīt oranžo adatas vāciņu, un turiet pilnšļirci šādā veidā.

- Tiklīdz sāksies injekcija, Jūs dzirdēsiet “klikšķi”.
- Lodziņš pakāpeniski kļūs dzeltens.

Visas injekcijas veikšanai var būt nepieciešamas 20 sekundes.



Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C4. Stingri turiet

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci, stingri piespiestu ādai.

- Jūs varat dzirdēt otru klikšķi.
- Pārliecinieties, ka viss lodziņš ir kļuvis dzeltens.
- Tad lēni noskaitiet līdz 5.
- Tad paceliet pilnšļirci no ādas, un šai brīdī injekcija ir izdarīta.

Ja lodziņš nekļūst pilnīgi dzeltens, noņemiet pildspalvveida pilnšļirci un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

 **Neievadiet sev otru devu, pirms tam par to nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu.**

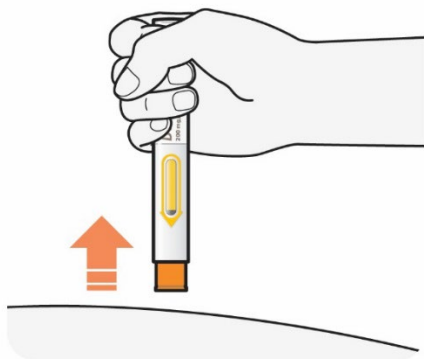


Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C5. Noņemiet

- Pēc injekcijas pabeigšanas, taisni noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas un nekavējoties izmetiet to, kā aprakstīts D daļā.
- Ja injekcijas vietā redzat asinis, viegli piespiediet vates bumbiņu vai marles pārsēju.

⚠ Pēc injekcijas neberzējiet ādu.



D. Izmešana

- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un dzeltenos vāciņus pret pārduršanu drošā tvertnē uzreiz pēc lietošanas.

⚠ Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un dzeltenos vāciņus saimniecības atkritumos.

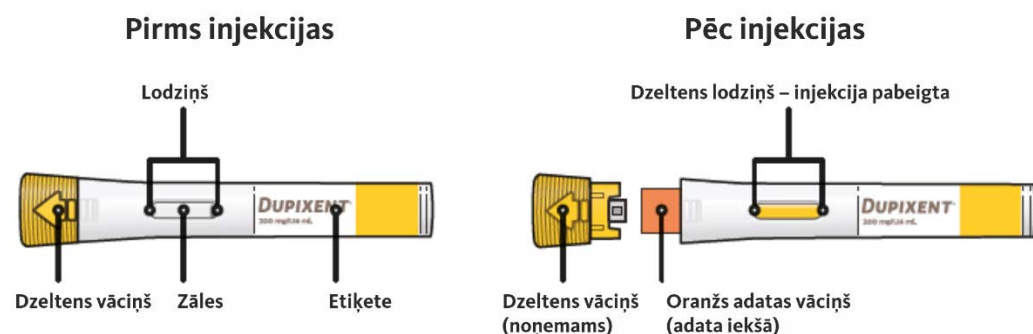
⚠ Dzeltenais vāciņš nav jāliek atpakaļ virsū.



Dupixent 200 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *Dupilumabum*

Lietošanas pamācība

Šajā attēlā ir parādītas Dupixent pildspalvveida pilnšļirces daļas.



Svarīga informācija

Šī ierīce ir vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce. Tā satur 200 mg Dupixent injicēšanai zemādā (subkutānai injekcijai).

Jūs nedrīkstat mēģināt injicēt zāles sev vai kādam citam cilvēkam, ja vien veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis. Dupixent ievadīšanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicams veikt pieaugušajam vai pieaugušā uzraudzībā. Bērniem līdz 12 gadu vecumam Dupixent jāievada aprūpētājam. Dupixent pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai tikai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

- Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu šo pamācību.
- Pavaicājiet veselības aprūpes speciālistam, cik bieži Jums jāinjicē šīs zāles.
- Katrā injekcijas reizē izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja tā ir bojāta.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** lietot, ja nav dzeltenā vāciņa vai tas nav stingri pievienots.
- **Nepiespiediet un nepieskarieties** oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem.
- **Neinjicējiet** zāles caur apģērbu.
- **Nenoņemiet** dzelteno vāciņu līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
- **Necentieties** uzlikt dzelteno vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot** atkārtoti.

Kā uzglabāt Dupixent

- Pildspalvveida pilnšļirce(-s) un visas zāles ir jāuzglabā bērniem nepieejamā vietā.
- Nelietotās pildspalvveida pilnšļirces jāuzglabā oriģinālajā kartona iepakojumā ledusskapī 2-8 °C temperatūrā.
- Pildspalvveida pilnšļirces uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.
- Pildspalvveida pilnšļirces **nedrīkst uzglabāt** istabas temperatūrā (< 25 °C) ilgāk par 14 dienām. Ja Jums nepieciešams pastāvīgi glabāt kastīti ārpus ledusskapja, uz ārējā iepakojuma tam paredzētajā vietā uzrakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja, un izlietojiet Dupixent 14 dienu laikā.
- **Nekādā gadījumā** nekratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** karsēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** sasaldēt.
- Pildspalvveida pilnšļirci **nedrīkst** novietot tiešos saules staros.

A. Sagatavošanās injekcijai

A1. Savāciet nepieciešamos piederumus

Pārliecinieties, ka Jums ir šādas lietas:

- Dupixent pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvēte*;
- 1 vates bumba vai marle*;
- pret pārduršanu droša tvertne* (skatīt D soli).

**Šie piederumi nav iekļauti iepakojumā*

A2. Apskatiet etiķeti

- Pārliecinieties, vai Jums ir pareizās zāles un pareizā deva.



A3. Pārbaudiet derīguma termiņu

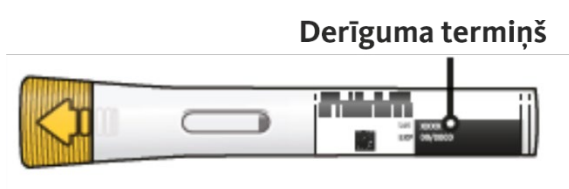
- Pārbaudiet derīguma termiņu.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies derīguma termiņš.



Neglabājiet Dupixent istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



A4. Pārbaudiet zāles

Aplūkojiet zāles caur pildspalvveida pilnšļirces lodziņu.

Pārbaudiet, vai šķidrums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

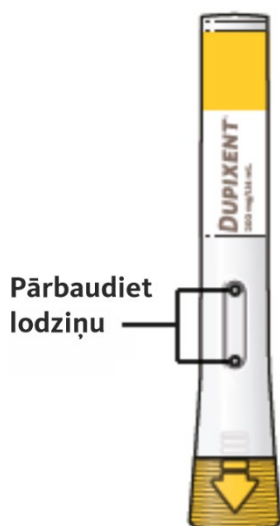
Piezīme. Jūs varat saskatīt gaisa burbuli; tas ir normāli.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai satur redzamas pārsļas vai daļiņas.



Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja lodziņš ir dzeltens.



A5. Nogaidiet 30 minūtes

Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz līdzenas virsmas un vismaz 30 minūtes ļaujiet tai dabiski sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).

- ⚠ Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā.
- ⚠ Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst novietot tiešos saules staros.
- ⚠ Dupixent nedrīkst uzglabāt istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.



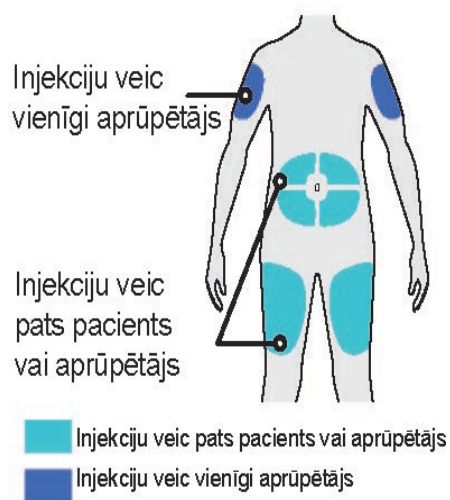
B. Izvēlieties injekcijas vietu

B1. Ieteicamās injekcijas vietas ir:

- **augšstilbs,**
- **vēders,** izņemot 5 cm rādiusā ap nabu,
- **augšdelms,** ja devu Jums ievada aprūpētājs; aprūpētājs var izmantot arī augšdelma ārējo virsmu.

Katrā Dupixent injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

- ⚠ **Neinjicējiet zāles caur apģērbu.**
- ⚠ **Šīs zāles nedrīkst injicēt jutīgā, bojātā, sasistā vai rētainā ādā.**



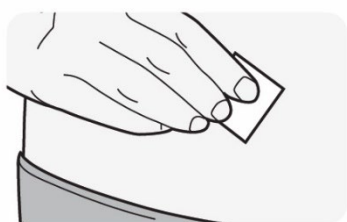
B2. Nomazgājiet rokas



B3. Sagatavojiet injekcijas vietu

- Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet ādai nožūt.

⚠ Pirms injekcijas vēlreiz nepieskarieties injekcijas vietai un nepūti gaisu uz tās.



C. Veiciet injekciju

C1. Noņemiet dzelteno vāciņu

Taisni noņemiet no pildspalvveida pilnšļirces dzelteno vāciņu.

Necentieties noskrūvēt dzelteno vāciņu.

Nenoņemiet dzelteno vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

Nepiespiediet un nepieskarieties oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

⚠ Pēc dzeltenā vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.



C2. Satveriet ādas kroku un novietojiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pirms injekcijas satveriet ādas kroku un turiet injekcijas laikā.
- Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.
- Novietojot oranžo adatas vāciņu uz ādas, turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai Jūs varētu redzēt lodziņu.
- Novietojiet oranžo adatas vāciņu uz ādas aptuveni 90 grādu leņķī.

⚠ Nepiespiediet un nepieskarieties oranžajam adatas vāciņam ar pirkstiem. Tajā atrodas adata.

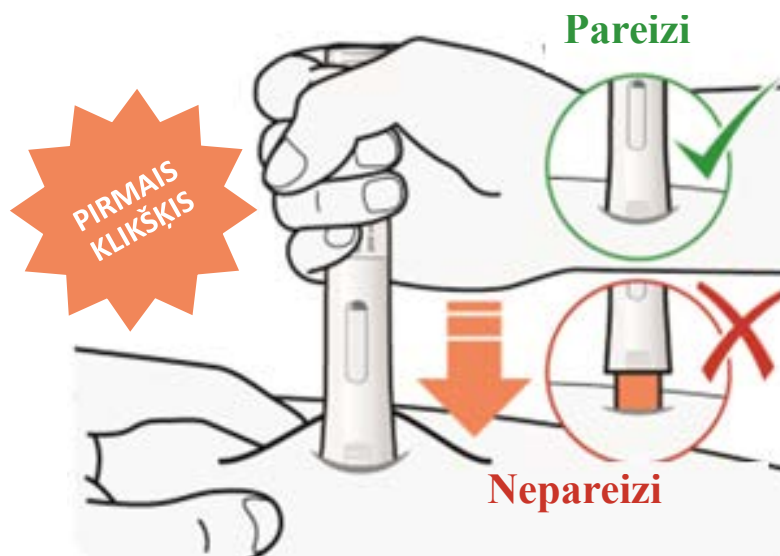


C3. Nospiediet uz leju

Stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, līdz vairs nespējat saskatīt oranžo adatas vāciņu, un turiet pildspalvveida pilnšļirci šādā veidā.

- Tiklīdz sāksies injekcija, Jūs dzirdēsiet “klikšķi”.
- Lodziņš pakāpeniski kļūs dzeltens.

Visas injekcijas veikšanai var būt nepieciešamas 15 sekundes.



Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

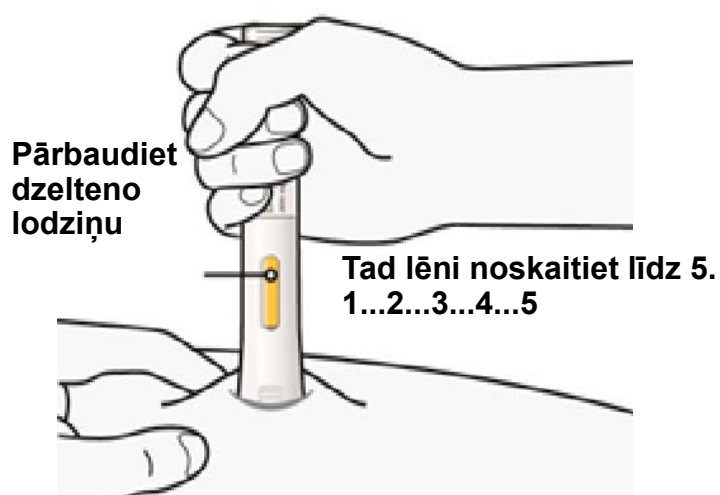
C4. Stingri turiet

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci, stingri piespiestu ādai.

- Jūs varat dzirdēt otru klikšķi.
- Pārliecinieties, ka viss lodziņš ir kļuvis dzeltens.
- Tad lēni noskaitiet līdz 5.
- Tad paceliet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, un šai brīdī injekcija ir izdarīta.

Ja lodziņš neklūst pilnīgi dzeltens, noņemiet pildspalvveida pilnšļirci un sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

⚠ Neievadiet sev otru devu, pirms tam par to nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

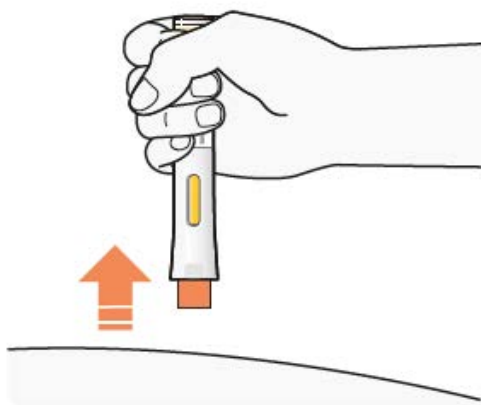


Ādas krokas satveršana nav nepieciešama pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

C5. Noņemiet

- Pēc injekcijas pabeigšanas, taisni noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas un nekavējoties izmetiet to, kā aprakstīts D solī.
- Ja injekcijas vietā redzat asinis, viegli piespiediet vates bumbiņu vai marles pārsēju.

 **Pēc injekcijas neberzējiet ādu.**



D. Izmešana

- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un dzeltenos vāciņus pret pārduršanu drošā tvertnē uzreiz pēc lietošanas.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci (kurās atrodas adata) un dzeltenos vāciņus saimniecības atkritumos.

 **Dzeltenais vāciņš nav jāliek atpakaļ virsū.**

