

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dupilumab 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba fiha 300 mg ta' dupilumab f'soluzzjoni ta' 2 mL (150 mg/mL).

Dupilumab 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Kull pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba fiha 300 mg ta' dupilumab f'soluzzjoni ta' 2 mL (150 mg/mL).

Dupilumab huwa antikorp monoklonali kompletament uman magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 300 mg (2mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni sterili ċara sa kemmxajn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara, li hija ħielsa minn frak viżibbli b'pH ta' madwar 5.9.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dermatite atopika

Adulti u adolexxenti

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika moderata sa severa f'adulti u f'adolexxenti ta' 12-il sena u 'l fuq li huma kandidati għal terapija sistemika.

Tfal minn 6 xhur sa 11-il sena

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika severa fit-tfal minn 6 xhur sa 11-il sena li huma kandidati għal terapija sistemika.

Ażma

Adulti u adolexxenti

Dupixent huwa indikat fl-adulti u fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar bħala żieda mat-trattament ta' manteniment għal ażma severa b'infjammazzjoni tat-tip 2 karatterizzata minn żieda fl-

eosinofili fid-demmm u/jew zieda fil-frazzjoni ta' nitric oxide li titnefah 'il barra (FeNO- *fraction of exhaled nitric oxide*) ara sezzjoni 5.1, li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat b'doża għolja ta' kortikosteroidji li jittiehdu man-nifs (ICS-*inhaled corticosteroids*) flimkien ma' prodott mediċinali ieħor għat-trattament ta' manteniment.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Dupixent huwa indikat fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bħala zieda mat-trattament ta' manteniment għal aźma severa b'infjammazzjoni ta' tip 2 ikkaratterizzata minn zieda fl-eosinofili fid-demmm u/jew zieda fil-frazzjoni ta' nitric oxide li titnefah 'il barra (FeNO), ara sezzjoni 5.1, li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat b'doża medja għal għolja ta' kortikosteroidji li jittiehdu man-nifs (ICS) flimkien ma' prodott mediċinali ieħor għat-trattament ta' manteniment.

Rinosinusite kronika b'polipoži nażali (CRSwNP- *chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*)

Dupixent hu indikat bħala terapija ta' zieda ma' kortikosteroidji intranażali għat-trattament ta' dawkl l-adulti b' CRSwNP severa li għalihom it-terapija b'kortikosteroidji sistemiki u/jew kirurgija ma pprovdewx kontroll adegwat tal-marda.

Prurigo Nodularis (PN)

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' adulti bi prurigo nodularis (PN) minn moderat sa qawwi li huma kandidati għal terapija sistemika.

Esofaġite eosinofilika (EoE - *Eosinophilic esophagitis*)

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' esofaġite eosinofilika fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal mill-eṭa ta' sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15 kg, li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat minn, huma intolleranti għal jew li mhumiex kandidati għat-terapija mediċinali konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD- *Chronic obstructive pulmonary disease*)

Dupixent huwa indikat bħala zieda mat-trattament ta' manteniment għal mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD) mhux ikkontrollat ikkaratterizzat minn livell għoli ta' eosinofili fid-demmm fl-adulti li qeghdin fuq tahlita ta' kortikosteroidji li jittiehed man-nifs (ICS-*inhaled corticosteroid*), agonist ta' beta2 li jaħdem fit-tul (LABA- *long-acting beta2-agonist*), u antagonist muskariniku li jaħdem fit-tul (LAMA- *long-acting muscarinic antagonist*) jew fuq tahlita ta' LABA u LAMA jekk ICS ma jkunx xieraq (ara Sezzjoni 5.1).

Urtikarja Kronika Spontanja (CSU- *Chronic Spontaneous Urticaria*)

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' urtikarja kronika spontanja moderata għal severa f'pazjenti adulti u adolesxenti (12-il sena u 'l fuq), li ma kellhomx rispons adegwat bl-antiistaminiċi H1 u li qatt ma rċewew terapija kontra IgE għal CSU.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet li huwa indikat għalihom dupilumab (ara sezzjoni 4.1).

Pożoloġija

Dermatite atopika

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg gimgħa iva u gimgħa le mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena hija speċifikata f'Tabella 1.

Tabella 1: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda f'pazjenti adolexxenti ta' età minn 12-il sena sa 17-il sena b' dermatite atopika

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti (ġimgha iva u ġimgha le)
inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Tfal 6 sa 11-il sena

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għal tfal ta' 6 sa 11-il sena hija speċifikata f'Tabella 2.

Tabella 2: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda fi tfal ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) f' Jum 1, segwita minn 300 mg f' Jum 15	300 mg kull 4 ġimghat (Q4W)*, li jibdew 4 ġimghat wara d-doża f' Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgha iva u ġimgha le (Q2W)

* id-doża tista' tiżdied sa 200 mg Q2W f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 15 kg sa inqas minn 60 kg skont l-evalwazzjoni tat-tabib.

Tfal minn età ta' 6 xhur sa 5 snin

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għal tfal minn età ta' 6 xhur sa 5 snin hija speċifikata f'Tabella 3.

Tabella 3: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda fi tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15-il kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 ġimghat (Q4W)
15-il kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 ġimghat (Q4W)

Dupilumab jista' jintuża flimkien ma' jew mingħajr kortikosteroidi topiċi. Jistgħu jintużaw inibituri topiċi ta' calcineurin, iżda għandhom ikunu riservati għal żoni problematiċi biss, bħall-wiċċ, l-għonq, żoni intertriginużi u l-ġenitali.

Għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 16-il ġimgha ta' trattament għal dermatite atopika. Xi pazjenti b'rispons parzjali fil-bidu jistgħu sussegwentement imorru għall-aħjar b'terapija kontinwa għal aktar minn 16-il ġimgha. Jekk ikun hemm il-bżonn li t-trattament b'dupilumab jiġi interrott, il-pazjenti xorta jistgħu jerġgħu jiġu ttrattati b'suċċess.

Ażma

Adulti u adolexxenti

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adulti u adolexxenti (12-il sena u aktar) hija:

- Għall-pazjenti b'ażma severa li qegħdin fuq kortikosteroidi mill-ħalq jew għall-pazjenti b'ażma severa u flimkien magħha dermatite atopika minn moderata sa severa jew adulti li

għandhom ukoll rinosinusite kronika severa b'polipoži nażali, doża inizjali ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija bhala injezzjoni taħt il-ġilda.

- Għall-pazjenti l-oħra kollha, doża inizjali ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg), segwita minn 200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija bhala injezzjoni taħt il-ġilda.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti pedjatriċi 6 sa 11-il sena hija speċifikata f'Tabella 4.

Tabella 4: Id-doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taħt il-ġilda fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Piż tal-ġisem	Doži tal-bidu u sussegwenti
15 sa inqas minn 30 kg	300 mg kull erba' ġimgħat (Q4W)
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W) jew 300 mg kull erba' ġimgħat (Q4W)
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Għal pazjenti pedjatriċi (6 sa 11-il sena) bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess hin, skont l-indikazzjoni approvata, id-doża rakkomandata hija mogħtija f'Tabella 2.

Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu kortikosteroidi mill-halq fl-istess waqt jistgħu jnaqqsu d-doża tal-isteroid ladarba jkun jsehh titjib kliniku b'dupilumab (ara sezzjoni 5.1). Huwa rakkomandat li t-naqqis fl-isteroidi jsir bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.4).

Dupilumab huwa intenzjonat għal trattament fit-tul. Il-bżonn tat-tkomplija tat-terapija għandu jitqies mill-inqas kull sena skont kif tabib jistma l-livell tal-kontroll tal-ażma tal-pazjent.

Rinosinusite kronika b'polipoži nażali (CRSwNP)

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 300 mg segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Dupilumab hu maħsub għat-trattament fit-tul. Wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda rispons wara 24 ġimgħa ta' trattament għal CRSwNP. Xi pazjenti li fil-bidu wrew rispons parzjali jistgħu sussegwentement jitjiebu b'trattament li jibqa' għaddej għal aktar minn 24 ġimgħa.

Prurigo Nodularis (PN)

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le. Dupilumab jista' jintuża flimkien mal-kortikosteroidi topikali jew mingħajrhom.

Data minn prova klinika ta' PN hija disponibbli għal pazjenti ttrattati sa 24 ġimgħa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament f'pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 24 ġimgħa ta' trattament għal PN.

Esofagite eosinofilika (EoE)

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-adulti, l-adolesxenti u t-tfal mill-età ta' sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15 kg, hija speċifikata f'Tabella 5.

Tabella 5: Id-doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal mill-età ta' sena u 'l fuq b'EoE

Piż tal-Ġisem	Doża
15 sa inqas minn 30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
30 sa inqas minn 40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
40 kg jew iżjed	300 mg kull ġimgħa (QW)

Dupilumab huwa intenzjonat għat-trattament fit-tul.

Mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD)

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adulti hija ta' 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Dupilumab huwa intenzjonat għal trattament fit-tul. Dożaġġ lil hinn minn 52 ġimgħa ma ġiex studjat. Wiehed għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda rispons wara 52 ġimgħa ta' trattament għal COPD.

Urtikarja Kronika Spontanja (CSU)

Adulti

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adulti hija li l-ewwel doża tkun ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena t'età)

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adolexxenti 12 sa 17-il sena t'età hija speċifikata f'Tabella 6.

Tabella 6: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda f'pazjenti adolexxenti 12 sa 17-il sena t'età b'CSU

Piż tal-Ġisem	Doża tal-Bidu	Doži Sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Dożaġġ għal aktar minn 24 ġimgħa ma ġiex studjat f'CSU. Wara 24 ġimgħa, il-ħtieġa ta' terapija kontinwa għandha tiġi evalwata perijodikament. Wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda rispons wara 24 ġimgħa ta' trattament għal CSU.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' kull ġimgħa, agħti d-doża mill-aktar fis possibbli u tinbeda skeda ġdida abbażi ta' din id-data.

Jekk tinqabeż doża li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, agħti l-injezzjoni fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża mbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tal-pazjent. Jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża li jmiss fuq l-iskeda oriġinali.

Jekk tinqabeż doża li tingħata kull 4 ġimgħat, agħti l-injezzjoni fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tal-pazjent. Jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, agħti d-doża, filwaqt li tibda skeda ġdida bbażata fuq din id-data.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Hija disponibbli *data* limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Piż tal-ġisem

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża minhabba l-piż tal-ġisem għal pazjenti b'ażma u EoE ta' 12-il sena u iżjed jew f'adulti b'dermatite atopika, CRSwNP, PN, COPD jew CSU (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'dermatite atopika ta' età inqas minn 6 xhur ma ġewx determinati. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'piż tal-ġisem < 5 kg ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'ażma severa ta' età inqas minn 6 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal b'CRSwNP taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fi tfal b'PN taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fi tfal b'EoE taħt l-età ta' sena, jew b'piż tal-ġisem < 15 kg ma ġewx determinati.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fi tfal b'COPD taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fi tfal b'CSU taħt l-età ta' 12-il sena ma ġewx determinati.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda

Il-pinna mimlija għal-lest ta' dupilumab hija għall-użu f'pazjenti adulti u pedjatriċi mill-età ta' sentejn u 'l fuq.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' dupilumab hija għall-użu f'pazjenti adulti u pedjatriċi mill-età ta' 6 xhur u 'l fuq. Il-pinna mimlija għal-lest ta' dupilumab mhijiex intenzjonata għall-użu fit-tfal taħt l-età ta' sentejn.

Dupilumab jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda fil-koxxa jew fl-addome, minbarra iż-żona ta' 5 cm madwar iż-żokkra. Jekk xi hadd ieħor jagħti l-injezzjoni, tista' tintuża wkoll il-parti ta' fuq tad-driegħ.

Kull siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss.

Għal indikazzjonijiet li jeħtieġu doża fil-bidu ta' 600 mg (ara Pozoloġija f'sezzjoni 4.2), aġti żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg b'mod konsekuttiv f'siti ta' injezzjoni differenti.

Huwa rakkomandat li tibdel il-post tal-injezzjoni ma' kull injezzjoni. Evita li tinjetta dupilumab f'ġilda li tuġġha, fiha xi ferita jew li tkun imbenġla jew b'xi ċikatriċi.

Il-pazjent jista jinjetta dupilumab huwa stess jew il-persuna li tiehu hsieb il-pazjent tista' taghti dupilumab jekk il-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Ipprovi taħriġ xieraq għall-pazjenti u/jew persuni li jiehdu hsiebhom dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' dupilumab qabel l-użu skont is-sezzjoni Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*) fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif. Fit-tfal ta' 12-il sena u 'l fuq, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal ta' 6 xhur sa inqas minn 12-il sena, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata mill-persuna li qeda tiehu hsieb il-kura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjieb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Taħrix akut tal-Ażma jew COPD

Dupilumab ma jridx jintuża biex jitratta sintomi akuti jew taħrix akut tal-ażma jew COPD. Dupilumab ma jridx jintuża biex jitratta bonkospażmu akut jew status asthmaticus.

Kortikosteroidi

Huwa rrakkomandat li kortikosteroidi sistemici, topikali jew li jingibdu man-nifs m'għandhomx jitwaqqfu f'daqqa malli tinbeda t-terapija b'dupilumab. Tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi, jekk ikun xieraq, għandha ssir bil-mod il-mod taħt is-superviżjoni diretta ta' tabib. Tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroid tista' tkun assoċjata ma' sintomi sistemici ta' waqfien ta' mediċina li tivvizzja u/jew tikxef kundizzjonijiet li qabel ikunu soppressi bit-terapija tal-kortikosteroidi sistemici.

Bijomarkaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2 jistgħu jiġu soppressi permezz tal-użu ta' kortikosteroidi sistemici. Dan għandu jitqies biex jiġi determinat l-istat tat-tip 2 f'pazjenti li jkunu qed jiehdu l-kortikosteroidi mill-halq (ara sezzjoni 5.1).

Sensittività eċċessiva

Jekk isseħħ reazzjoni sistemika ta' sensittività eċċessiva (immedjata jew ittardjata), waqqaf l-għoti ta' dupilumab minnufih u ibda terapija xierqa. Ġew irrapportati każijiet ta' reazzjoni anafilattika, angioedima u marda tas-serum/reazzjonijiet li jixbhu marda tas-serum. Ir-reazzjonijiet anafilattiċi u angioedima seħħew minn minuti sa sebat ijiem wara l-injezzjoni ta' dupilumab (ara sezzjoni 4.8).

Kondizzjonijiet eosinofilici

Ġew irrapportati każijiet ta' pulmonite eosinofilika u każijiet ta' vaskulite konsistenti ma' granulomatozi eosinofilika b'poliangite (EGPA- *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) b'dupilumab f'pazjenti adulti li pparteċipaw fl-iżvilupp ta' programm għall-ażma. Ġew irrapportati każijiet ta' vaskulite konsistenti ma' EGPA b'dupilumab u placebo f'pazjenti adulti li għandhom ukoll l-ażma fl-iżvilupp ta' programm għal CRSwNP. It-tobba għandhom joqghodu attenti għal raxx vaskulitiku, sintomi fil-pulmuni li jmorru għall-aġħar, kumplikazzjonijiet fil-qalb, u/jew newropatija li jseħħu fil-pazjenti tagħhom b'eosinofilja. Il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati għall-ażma jista' jkollhom eosinofilja sistemika serja li xi drabi tidher b'karatteristiċi klinici ta' pulmonite eosinofilika jew vaskulite konsistenti ma' granulomatozi eosinofilika b'poliangite, kundizzjonijiet li hafna drabi jiġu ttrattati b'terapija ta' kortikosteroidi sistemici. Dawn l-avvenimenti s-soltu, iżda mhux dejjem, jistgħu jkunu assoċjati mat-tnaqqis fit-terapija ta' kortikosteroidi mill-halq.

Infezzjoni mill-elminti

Pazjenti li jafu li għandhom infezzjonijiet mill-elminti kienu esklużi mill-parteeċipazzjoni fl-istudji kliniċi. Dupilumab jista' jinfluwenza r-rispons immuni kontra infezzjonijiet mill-elminti billi jinibixxi s-sinjalar ta' IL-4/IL-13. Pazjenti b'infezzjonijiet mill-elminti eżistenti minn qabel għandhom jiġu ttrattati qabel ma jinbeda dupilumab. Jekk il-pazjenti jiġu infetti waqt li jkunu qed jirċievu trattament b'dupilumab u ma jirrispondux għat-trattament kontra l-elminti, it-trattament b'dupilumab għandu jitwaqqaf sakemm tgħaddi l-infezzjoni. Ġew irrapportati każijiet ta' enterobiasis fit-tfal minn 6 sa 11-il sena li pparteċipaw fil-programm pedjatriku ta' żvilupp tal-ażma (ara sezzjoni 4.8).

Avvenimenti relatati mal-konguntivite u l-keratite

Avvenimenti relatati ma' konguntivite u keratite ġew irrapportati b'dupilumab, l-aktar f'pazjenti b'dermatite atopika. Xi pazjenti rrapportaw disturbi fil-vista (eż. viżta mċajpra) assoċjati ma' konguntivite jew keratite (ara sezzjoni 4.8).

Agħti parir lill-pazjenti biex jirrapportaw sintomi godda fl-għajnejn jew sintomi li jmorru għall-aġġar lil min qiegħed jipprovdi lhom il-kura tas-saħħa. Pazjenti ttrattati b'dupilumab li jiżviluppaw konguntivite li ma tfieqx wara trattament standard jew sinjali u sintomi li jissuġġerixxu keratite għandhom jaġġmlu eżami oftalmologiku, kif xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'ażma fl-istess waqt

Agħti parir lill-pazjenti fuq dupilumab b'ażma fl-istess waqt li m'għandhomx jaġġustaw jew iwaqqfu t-trattamenti tal-ażma tagħhom mingħajr konsultazzjoni mat-tobba tagħhom. Iċċekkja l-pazjenti b'ażma fl-istess waqt b'attenzjoni wara l-waqfien ta' dupilumab.

Tilqim

L-użu fl-istess hin ta' tilqim ħaj u ħaj attenwat ma' dupilumab għandu jiġi evitat minhabba li ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja klinika. Huwa rrakkomandat li qabel it-trattament b'dupilumab il-pazjenti huma aġġornati bit-tilqim ħaj u ħaj attenwat skont il-linji gwida kurrenti ta' tilqim. M'hemmx *data* klinika disponibbli biex issostni gwida aktar speċifika għall-ghoti ta' tilqim ħaj u ħaj attenwat f'pazjenti ttrattati b' dupilumab. Ġew stmati r-risponsi immuni għat-tilqima Tdap u għat-tilqima tal-polisakkarid meningokokkali (ara sezzjoni 4.5).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 300 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Polysorbate 80 (E433)

Din il-mediċina fiha 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 300 mg (2mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ir-rispons immuni għat-tilqim ġie evalwat fi studju li fih pazjenti b'dermatite atopika kienu ttrattati darba fil-ġimgħa għal 16-il ġimgħa b'300 mg ta' dupilumab. Wara 12-il ġimgħa ta' għoti ta' dupilumab, il-pazjenti kienu mlaqqma b'vaċċin Tdap (dipendenti fuq iċ-ċellula T), u vaċċin ta' polisakkarid meningokokkali (indipendenti miċ-ċellula T) u r-rispons immuni kien evalwat 4 ġimgħat wara. Ir-rispons tal-antikorpi kemm għall-vaċċin tat-tetnu kif ukoll għall-vaċċin ta' polisakkarid meningokokkali kien simili f'pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'pazjenti ttrattati bil-placebo. Fl-istudju ma kinux innotati interazzjonijiet avversi bejn l-ebda wieħed mill-vaċċini mhux ħajjin u dupilumab.

Għalhekk, pazjenti li qed jirċievu dupilumab jistgħu jirċievu vaċċini inattivati jew mhux haġġin fl-istess waqt. Għal tagħrif dwar tilqim haġ ara sezzjoni 4.4

Fi studju kliniku ta' pazjenti b' dermatite atopika, ġew evalwati l-effetti ta' dupilumab fuq il-farmakokinetika (PK) tas-sustrati ta' CYP. Id-*data* miġbura minn dan l-istudju ma indikatx effetti klinikament rilevanti ta' dupilumab fuq l-attività ta' CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2C9.

Mhuwiex mistenni effett fuq il-PK ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt. Abbażi tal-analizi ta' popolazzjoni, prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt b'mod komuni ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti b'ażma moderata sa severa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' dupilumab f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Dupilumab għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk dupilumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem jew jiġix assorbit b'mod sistemiku wara l-ingestjoni. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'dupilumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrew l-ebda indeboliment fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dupilumab m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u tuża magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f' dermatite akuta, ażma u CRSwNP huma reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludi eritema, edima, ħakk, uġiġ u nefħa), konguntivite, konguntivite allergika, artralġja, herpes orali u eosinofilja. Ġiet irrapportata reazzjoni avversa addizzjonali ta' tbenġil fis-sit tal-injezzjoni f'EoE u COPD. F'COPD u CSU, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi addizzjonali ta' ebusija fis-sit tal-injezzjoni u dermatite fis-sit tal-injezzjoni. Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi addizzjonali ta' raxx fis-sit tal-injezzjoni f'COPD u ematoma fis-sit tal-injezzjoni ġiet irrapportata f'CSU. Ġew irrapportati każijiet rari ta' marda tas-serum, reazzjoni li tixbah il-marda tas-serum, reazzjoni anafilattika u keratite ulċerativa (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Id-*data* dwar is-sigurtà ta' dupilumab ipprezentata f'Tabella 7 ġejja l-iżjed minn 12-il prova kkontrollati bi placebo u magħmula b'mod arbitrarju, li inkludew pazjenti b' dermatite atopika, b'ażma u b'CRSwNP. Dawn l-istudji involvew 4,206 pazjenti li rċevew dupilumab u 2,326 pazjent li rċevew placebo matul il-perjodu kkontrollat u huma rappreżentattivi tal-profil ta' sigurtà in ġenerali ta' dupilumab.

Elenkati fit-Tabella 7 hemm reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u/jew f'ambjent wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza, bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serju l-ewwel.

Tabella 7: Lista ta' reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Komuni	Konguntivite* Herpes orali*
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni	Eosinofilja
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux komuni Rari	Anġjoedima# Reazzjoni anafilattika Reazzjoni ta' marda tas-serum Reazzjoni li tixbah il-marda tas-serum
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Komuni Mhux komuni Rari	Konguntivite allergika* Keratite*# Blefarite*† Ħakk fl-ġhajnejn*† Ġhajnejn xotti*† Keratite ulċerativa*†#
<i>Disturbi fil ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda-</i>	Mhux komuni	Raxx fil-wieċ#
<i>Disturbi muskolo-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni	Artralġja#
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludi eritema, edima, ħakk, uġiġħ, nefha u tbenġil)

*disturbi fl-ġhajnejn u herpes orali seħħew l-iżjed fl-istudji ta' dermatite atopika.

†il-frekwenzi għal ħakk fl-ġhajnejn, blefarite, u ġhajnejn xotti kienu komuni u keratite ulċerativa kienet mhux komuni fl-istudji ta' dermatite atopika.

#minn rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva

Ġew irrapportati każijiet ta' reazzjoni anafilattika, anġjoedima u marda tas-serum/reazzjoni li tixbah marda tas-serum wara l-ġhoti ta' dupilumab (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti marbuta ma' konguntivite u keratite

F'studji ta' dermatite atopika, konguntivite u keratite seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b' dermatite atopika li rċewew dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'konguntivite jew keratite fiequ jew kienu qed ifiequ matul il-perjodu tat-trattament. Wara 5 snin, fl-istudju fit-tul ta' dermatite atopika OLE (AD-1225), ir-rati rispettivi ta' konguntivite u keratite baqgħu simili għal dawk fil-fergħa ta' dupilumab fl-istudji ta' dermatite atopika kkontrollati bi placebo. Fost il-pazjenti bl-ażma u COPD, il-frekwenza ta' konguntivite u keratite kienet baxxa u kienet tixxiebah bejn dupilumab u l-placebo. Fost il-pazjenti b'CRSwNP u PN il-frekwenza ta' konguntivite kienet

oghla f'dupilumab milli f'placebo għalkemm inqas minn dik osservata f'pazjenti b'dermatite atopika. Fost il-pazjenti b'EoE u CSU, il-frekwenza ta' konguntivite kienet baxxa u simili bejn il-gruppi ta' dupilumab u placebo. Ma kien hemm ebda każ ta' keratite fil-programm ta' żvilupp ta' CRSwNP, PN, EoE u CSU (ara sezzjoni 4.4).

Ekżema herpeticum

Ekżema herpeticum kienet irrappurtata f'<1 % tal-gruppi ta' dupilumab u f'<1 % tal-grupp tal-placebo fl-istudji fl-adulti b'monoterapija ta' 16-il ġimgħa ta' dermatite atopika. Fl-istudju ta' 52 ġimgħa ta' dermatite atopika fl-adulti b'dupilumab + TCS, ekżema herpeticum kienet irrappurtata f'0.2 % tal-grupp ta' dupilumab + TCS u f'1.9 % tal-grupp ta' placebo + TCS. Dawn ir-rati baqgħu stabbli wara 5 snin fl-istudju fit-tul ta' dermatite atopika OLE (AD-1225).

Eosinofilja

Pazjenti ttrattati b'dupilumab fil-bidu kellhom żieda medja akbar fl-għadd tal-eosinofili mil-linja bażi meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo fl-indikazzjonijiet ta' dermatite atopika, ażma, CRSwNP, COPD u CSU. L-għadd tal-eosinofili naqas sa qrib il-linja bażi matul it-trattament tal-istudju u reġgħu marru għal-livell tal-linja bażi matul l-istudju ta' sigurtà t'estensjoni *open-label* tal-ażma (TRAVERSE). Fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225), il-livelli medji ta' eosinofili fid-demmm naqsu għal taħt il-livell tal-linja bażi mal-20 ġimgħa u nżammu hekk għal 5 snin. Meta mqabbel mal-placebo, ma giet osservata l-ebda żieda fil-medja tal-għadd tal-eosinofili fid-demmm (PRIME u PRIME2). L-għadd medju u medjan tal-eosinofili fid-demmm naqas sa qrib il-linja bażi jew baqa' taħt il-livelli tal-linja bażi f'EoE u COPD (BOREAS u NOTUS) waqt it-trattament tal-istudju.

Eosinofilja li feġġet minhabba t-trattament ($\geq 5,000$ ċellula/mcL) giet osservata f'< 3 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u < 0.5 % f'pazjenti ttrattati bi placebo (l-istudji SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST u VOYAGE; SINUS-24 u SINUS-52, PRIME u PRIME2; Partijiet A u B TREET; BOREAS u NOTUS; u l-Istudju CUPID A, B u Ċ).

Eosinofilja li feġġet waqt it-trattament ($\geq 5,000$ ċellula/mcL) giet osservata f'8.4 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo fl-istudju AD-1539, bl-għadd medjan tal-eosinofili jonqos għal taħt il-linja bażi fit-tmiem tal-perjodu ta' trattament.

Infezzjonijiet

Fl-istudji kliniċi fl-adulti b'monoterapija ta' 16-il ġimgħa għal dermatite atopika, infezzjonijiet serji kienu irrappurtati f'1.0 % tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u f'0.5 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab. Fl-istudju fl-adulti CHRONOS ta' 52 ġimgħa ta' dermatite atopika, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f'0.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u f'0.2 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab. Ir-rati ta' infezzjonijiet serji baqgħu stabbli wara 5 snin fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225).

Fil-gabra tal-istudji kliniċi tal-ażma dwar is-sigurtà, ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Fil-gabra ta' sigurtà ta' 24 ġimgħa, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f'1.0 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f'1.1 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fl-istudju QUEST li dam 52 ġimgħa, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f'1.3 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f'1.4 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo fil-gabra ta' sigurtà għall-istudji kliniċi ta' CRSwNP. Fl-istudju li dam 52 ġimgħa SINUS-52, infezzjonijiet serji ġew irrappurtati f'1.3 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'1.3 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-gabra tal-istudji kliniċi ta' PN dwar is-sigurtà, ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Fil-gabra ta' sigurtà, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f'1.3% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-gabra tal-istudji kliniċi għal EoE dwar is-sigurtà TREET (Partijiet A u B) li damu 24 ġimgħa, l-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet kienet numerikament oghla b'dupilumab (32.0%) meta mqabbla ma' placebo (24.8%). L-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet kienet numerikament oghla fil-placebo

(41.2 %) meta mqabbla ma' dupilumab (35.8 %) fl-istudju EoE KIDS (Parti A). Fil-ġabra ta' sigurtà ta' 24 ġimgha għall-istudji EoE TREET (Partijiet A u B), infezzjonijiet serji kienu rrapportati f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ma ġew irrapportati ebda infezzjonijiet serji fl-istudju EoE KIDS (Parti A). Infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, li jikkonsistu minn ħafna termini, li jinkludu iżda mhux limitati għal COVID-19, sinusite, u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju kienu numerikament oġġla b'dupilumab (17.2%) meta mqabbel ma' placebo (10.3%) f'EoE TREET (Partijiet A u B), u b'dupilumab (26.9%) meta mqabbel ma' placebo (20.6%) fl-istudju EoE KIDS (Parti A).

Meta tħares lejn l-istudji kliniċi għal COPD dwar is-sigurtà b'mod globali, ma ġiet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati f'4.9% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'4.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-ġabra tal-istudji kliniċi ta' CSU dwar is-sigurtà, ma ġiet osservata ebda żieda ingenerali fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Mill-ġabra tal-istudji dwar is-sigurtà, infezzjonijiet serji kienu osservati f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'0.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Immunogeniċità

Bħal ma' jiġri bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'dupilumab.

Rispons ta' Antikorpi kontra l-Mediċina (ADA-*Antidrug-Antibodies*) ġeneralment ma kienx assoċjat ma' impatt fuq l-esponiment, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' dupilumab.

Madwar 5 % tal-pazjenti b'dermatite atopika, iżma jew CRSwNP li rċevew dupilumab 300 mg Q2W għal 52 ġimgha żviluppaw ADA għal dupilumab; madwar 2 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 2 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw. Ġew osservati riżultati simili f'pazjenti adulti b'PN li rċevew dupilumab 300 mg Q2W għal 24 ġimgha, f'pazjenti pedjatriċi (6 xhur sa 11-il sena) b'dermatite atopika li rċevew jew dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W jew 300 mg Q4W għal 16-il ġimgha u pazjenti (6 sa 11-il sena) bl-iżma li rċevew dupilumab 100 mg Q2W jew 200 mg Q2W għal 52 ġimgha. Ġie osservat rispons simili għall-ADA f'pazjenti adulti b'dermatite atopika ttrattati b'dupilumab għal 5 snin fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225).

Madwar 16 % ta' pazjenti adolexxenti b'dermatite atopika li rċevew dupilumab 300 mg jew 200 mg Q2W għal 16-il ġimgha żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 5 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 9 % tal-pazjenti bl-iżma li rċevew dupilumab 200 mg Q2W għal 52 ġimgha żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 4 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 4 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 1% tal-pazjenti ta' sena u iżjed b'EoE li rċevew dupilumab 300 mg QW (≥ 40 kg), 300 mg Q2W (≥ 30 sa < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 sa < 30 kg), jew 100 mg Q2W (≥ 5 sa < 15 kg) għal 52 ġimgha żviluppaw antikorpi għal dupilumab; ir-rispons tal-ADA la kien persistenti u lanqas newtralizzanti.

Madwar 8 % tal-pazjenti b'COPD li rċevew dupilumab 300 mg Q2W għal 52 ġimgha żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 3 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 4.7 % tal-pazjenti adulti b'CSU li rċevew dupilumab 300 mg Q2W u pazjenti adolexxenti b'CSU li rċevew dupilumab 300 mg jew 200 mg Q2W għal 24 ġimgha żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 0.5 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 1 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Irrispettivament mill-età jew popolazzjoni, sa 7 % tal-pazjenti fil-gruppi tal-placebo kienu pożittivi għal antikorpi għal dupilumab; sa 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u sa 2 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Inqas minn 1 % tal-pazjenti li rċevew dupilumab fi skedi ta' dożaġġi approvati urew ammont għoli ta' rispons ta' ADA assoċjat ma' esponiment u effikaċja imnaqqsa. Barra dan, kien hemm pazjent wieħed b'marda tas-serum u wieħed b'reazzjoni li tixbaħ il-marda tas-serum (< 0.1 %) assoċjati ma' ammonti għolji ta' ADA (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dermatite atopika

Adolexxenti (t'età ta' 12 sa 17-il sena)

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'studju ta' 250 pazjent ta' età minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa (AD-1526). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti li ġew segwiti għal 16-il ġimgha kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti b'dermatite atopika.

Tfal t'età ta' 6 sa 11-il sena

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'studju ta' 367 pazjent ta' età minn 6 sa 11-il sena b'dermatite atopika severa (AD-1652). F'dawn il-pazjenti, il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS sa ġimgha 16 kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti u fl-adolexxenti b'dermatite atopika.

Tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin

Is-sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS ġiet evalwata f'studju ta' 161 pazjent t'età minn 6 xhur sa 5 snin b'dermatite atopika moderata għal severa, li kienet tinkludi sottogrupp ta' 124 pazjent b'dermatite atopika severa (AD-1539). F'dawn il-pazjenti, il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS sa ġimgha 16 kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 17-il sena b'dermatite atopika.

Dermatite Atopika tal-Idejn u s-Saqajn

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'27 pazjent pedjatriku b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa tal-idejn u s-saqajn (AD-1924). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti sa Ġimgha 16 kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà mill-istudji f'pazjenti adulti u pedjatriċi t'età ta' 6 xhur u iżjed b'AD moderata għal severa.

Ażma

Adolexxenti (t'età ta' 12 sa 17-il sena)

Total ta' 107 adolexxenti bl-ażma b'etajiet minn 12 sa 17-il sena ġew imdaħhla fl-istudju QUEST li dam 52 ġimgha. Ġie osservat li l-profil ta' sigurtà kien simili għal dak li deher fl-adulti.

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab ġiet evalwata f'89 pazjent adoloxsent li rreġistraw f'studju t'estensjoni *open-label* f'ażma moderata għal severa (TRAVERSE). F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew segwiti għal 96 ġimgha. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'TRAVERSE kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudji prinċipali tal-ażma għal 52 ġimgha ta' trattament.

Tfal minn 6 sa 11-il sena

Fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa (VOYAGE), ġiet irrapportata r-reazzjoni avversa addizzjonali ta' enterobiasis f'1.8 % (5 pazjenti) fil-gruppi ta' dupilumab groups u xejn fil-grupp ta' placebo. Il-każijiet kollha ta' enterobiasis kienu ħfief għal moderati u l-pazjenti rkupraw bi trattament kontra l-elminti minghajr ma twaqqaf it-trattament b'dupilumab.

Fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa, eosinofilja (eosinofili fid-demmm $\geq 3,000$ cellula/mcL jew li deher lill-investigatur li kien avveniment avvers) kien irrapportat f'6.6 % tal-gruppi

ta' dupilumab u f'0.7% fil-grupp ta' placebo. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' eosinofilja kienu hfief għal moderati u mhux assoċjati ma' sintomi kliniċi. Dawn il-każijiet kienu tranzitorji, naqsu maż-żmien u ma waslux sabiex jitwaqqaf it-trattament b'dupilumab.

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab giet evalwata f'studju ta' estensjoni *open-label* (EXCURSION) fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa li precedentement kienu pparteċipaw fi VOYAGE. Fost it-365 pazjent li daħlu f'EXCURSION, 350 għamlu 52 ġimgħa ta' trattament u 228 pazjent għamlu tul kumulattiv ta' trattament ta' 104 ġimgħat (VOYAGE u EXCURSION). Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' dupilumab f'EXCURSION kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudju prinċipali tal-ażma (VOYAGE) għal 52 ġimgħa ta' trattament.

EoE

Adolexxenti (12 sa 17-il sena)

Total ta' 99 adolexxent ta' età bejn 12 sa 17-il sena b'EoE rreġistraw fl-istudji TREET (Partijiet A u B). Gie osservat profil ta' sigurtà li kien simili għal dak li deher fl-adulti.

Tfal minn sena sa 11-il sena

Is-sigurtà ta' dupilumab giet evalwata f'prova ta' 101 tifel u tifla minn sena sa 11-il sena b'EoE (EoE KIDS Parti A). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti sas-16-il Ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà li deher fil-pazjenti adulti u adolexxenti minn 12 sa 17-il sena b'EoE.

Total ta' 98 pazjent li temmew Parti A ngħataw l-għażla li jirreġistraw f'perjodu ta' estensjoni ta' trattament attiv ta' 36 ġimgħa (EoE KIDS Parti B). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab sat-52 Ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà li gie osservat fis-16-il Ġimgħa.

Urtikarja Kronika Spontanja

Adolexxenti (12 sa 17-il sena t'età)

Is-sigurtà ta' dupilumab giet evalwata f'12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU li rreġistraw f'CUPID (Studju A, B u Ċ). Gie rrapportat avveniment avvers f'adolexxent wiehed ittrattat b'dupilumab.

Sigurtà fit-tul

Dermatite atopika

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab + TCS (CHRONOS) f'pazjenti adulti b'dermatite atopika sat-52 ġimgħa kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat f'ġimgħa 16. Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab giet evalwata f'studju t'estensjoni *open-label* f'pazjenti minn 6 xhur sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa (AD-1434). Il-profil ta' sigurtà f'pazjenti segwiti sat-52 ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'ġimgħa 16 fl-istudji AD-1526, AD-1652 u AD-1539. Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' dupilumab osservat fit-tfal u fl-adolexxenti kien konsistenti ma' dak li deher fl-adulti b'dermatite atopika.

F'studju (AD-1225) t'estensjoni, *open-label*, multicentriku, ta' fażi 3 (OLE), giet evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dozi ripetuti ta' dupilumab f'2,667 adult b'AD moderata għal severa esposti għal dożaġġ ta' 300 mg fil-ġimgħa (99.7 %), inklużi 179 li lestew mill-inqas 260 ġimgħa tal-istudju. Il-profil ta' sigurtà fit-tul osservat f'dan l-istudju għal 5 snin kien, b'mod ġenerali, konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' dupilumab osservat fl-istudji kkontrollati.

Ażma

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab fl-istudju ta' sigurtà fit-tul ta' 96 ġimgha (TRAVERSE) kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudji prinċipali tal-ażma għal 52 ġimgha ta' trattament.

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab fit-tfal bl-ażma ta' 6 sa 11-il sena li pparteċipaw fl-istudju ta' sigurtà fit-tul ta' 52 ġimgha (EXCURSION) kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudju prinċipali tal-ażma (VOYAGE) għal 52 ġimgha ta' trattament.

CRSwNP

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'adulti b'CRSwNP sat-52 ġimgha kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-24 ġimgha.

Esofagite eosinofiliċa

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab sat-52 ġimgha f'pazjenti adulti u adolexxenti ta' 12-il sena u l'fuq (TREET Parti Ċ) u fit-tfal minn sena sa 11-il sena (EoE KIDS Parti B) kien ġeneralment konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-24 ġimgha f'TREET Partijiet A u B u fis-16-il Ġimgha f'EoE KIDS Parti A.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' dupilumab. F'każ ta' doża eċċessiva, iċċekkja l-pazjent għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u istitwixxi trattament sintomatiku xieraq immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet dermatoloġiċi oħra, sustanzi għad-dermatite, li mhumx kortikosteroidi, Kodiċi ATC: D11AH05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dupilumab huwa antikorp monoklonali IgG4 rikombinanti uman li jinibixxi s-sinjalar ta' interleukin-4 u interleukin-13. Dupilumab jinibixxi s-sinjalar ta' IL-4 permezz tar-riċettur tat-Tip I (IL-4R α / γ c), u s-sinjalar ta' IL-4 kif ukoll ta' IL-13 permezz tar-riċettur tat-Tip II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 u IL-13 huma stimulatori prinċipali fl-iżvilupp ta' mard infjammatorju tat-tip 2 fil-bniedem, bħal ma huma d-dermatite atopika, l-ażma, CRSwNP, PN, EoE, COPD u CSU. L-imblukkar tas-sensiela ta' reazzjonijiet ta' IL-4/IL-13 b'dupilumab fil-pazjenti jnaqqas bosta mill-medjaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2.

Effetti farmakodinamiċi

Fi provi kliniċi tad-dermatite atopika, trattament b'dupilumab kien assoċjat ma' tnaqqis mil-linja bażi fil-konċentrazzjonijiet ta' bijomarkaturi tal-immunità tat-tip 2, bħal kimokina regolata mit-timu u minn attivazzjoni (TARC - *thymus and activation-regulated chemokine*/CCL17), IgE totali fis-serum u IgE speċifika għall-allerġeni fis-serum. Kien osservat tnaqqis ta' lactate dehydrogenase (LDH),

biomarkatur assoċjat mal-attività u s-severità tal-marda ta' AD, bi trattament ta' dupilumab fl-adulti u fl-adolesxenti b' dermatite atopika.

F'pazjenti adulti u adolesxenti bl-ażma, it-trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo naqqas b'mod sinifikanti l-FeNO u l-konċentrazzjonijiet fiċ-ċirkolazzjoni ta' eotaxin-3, IgE totali, IgE speċifiku għall-allergeni, TARC u periostin, il-bijomarkaturi tat-tip 2 evalwati fil-provi kliniċi. Dan it-tnaqqis fil-bijomarkaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2 kien kumparabbli għall-iskedi ta' 200 mg Q2W u 300 mg Q2W. F'pazjenti pedjatriċi (6 sa 11-il sena) bl-ażma, it-trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo naqqas b'mod sinifikanti l-FeNO u l-konċentrazzjonijiet fiċ-ċirkolazzjoni ta' IgE totali, IgE speċifiku għall-allergeni u TARC, il-bijomarkaturi tat-tip 2 evalwati fil-provi kliniċi. Dawn il-markaturi kienu qrib is-soppressjoni massima tagħhom wara ġimagħtejn ta' trattament, hlief għal IgE li naqas aktar bil-mod. Dawn l-effetti nżammu matul it-trattament kollu.

F'pazjenti b'COPD, it-trattament b'dupilumab naqqas il-bijomarkaturi tat-tip 2 inkluż FeNO u IgE totali meta mqabbel ma' placebo. It-tnaqqis fl-FeNO kien osservat mir-4 Ġimgħa. Dawn l-effetti fuq il-bijomarkaturi tat-tip 2 inżammu tul it-trattament kollu b'dupilumab.

Effikaċja klinika u sigurtà fid-dermatite atopika

Adulti b' dermatite atopika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab bħala monoterapija u flimkien ma' kortikosteroidi topiċi kienu evalwati fi tliet studji prinċipali, magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollati bil-placebo (SOLO 1, SOLO 2, u CHRONOS) f'2119-il pazjent ta' età minn 18-il sena 'l fuq b' dermatite atopika (AD - *atopic dermatitis*) moderata sa severa definita minn punteġġ tal-Valutazzjoni Globali tal-Investigatur (IGA - *Investigator's Global Assessment*) ta' ≥ 3 , punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema u (EASI - *Eczema Area and Severity Index*) ta' ≥ 16 , u involviment minimu tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) ta' $\geq 10\%$. Pazjenti eligibbli rreġistrati fit-tliet studji kellhom rispons inadegwat għall-medikazzjoni topika preċedenti.

Fit-tliet studji kollha, il-pazjenti irċewew injezzjonijiet minn taħt il-ġilda (SC-*subcutaneous*) ta' dupilumab mogħtijin bħala 1) doża inizjali ta' 600 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) f'jum 1, segwit minn 300 mg darba kull ġimagħtejn (Q2W - *once every two weeks*); jew 2) doża inizjali ta' 600 mg dupilumab f'jum 1, segwit minn 300 mg darba fil-ġimgħa (QW - *once weekly*); jew 3) placebo li jixbahhom. Jekk meħtieġ biex jiġu ikkontrollati sintomi intollerabbli ta' dermatite atopika, il-pazjenti kienu permessi jirċievu trattament ta' salvataġġ (li kien jinkludi steroidi topiċi ta' qawwa oġhla jew immunosoppressanti sistemici) fid-diskrezzjoni tal-investigatur. Il-pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

Punti finali

Fit-tliet studji prinċipali kollha, il-punti finali ko-primarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala ta' IGA ta' 0-4 u l-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 75 % f'EASI (EASI-75). Punti finali sekondarji ewlenin u punti finali sekondarji oħra klinikament rilevanti huma ppreżentati f'Tabella 8.

Karatteristiċi fil-Linja Bażi

Fl-istudji ta' monoterapija (SOLO 1 u SOLO 2), fost il-gruppi kollha ta' trattament, l-età medja kienet 38.3 snin, il-piż medju kien 76.9 kg, 42.1% kienu nisa, 68.1 % kienu bojod, 21.8 % kienu Asjatiċi, u 6.8 % kienu suwed. F'dawn l-istudji, 51.6 % tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' IGA fil-linja bażi ta' 3 (AD moderata), 48.3 % tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' IGA fil-linja bażi ta' 4 (AD severa) u 32.4 % tal-pazjenti kienu rċewew immunosoppressanti sistemici preċedenti. Il-punteġġ medju ta' EASI fil-linja bażi kien 33.0, il-medja tal-iSkala tal-Klassifika Numerika (NRS - *numerical rating scale*) tal-hakk ta' kull ġimgħa fil-linja bażi kienet 7.4, il-punteġġ medju ta' POEM fil-linja bażi kien 20.5, DLQI medju fil-linja bażi kien 15.0, u l-punteġġ totali medju ta' HADS fil-linja bażi kien 13.3.

Fl-istudju ta' TCS konkomitanti (CHRONOS), fost il-gruppi kollha ta' trattament, l-età medja kienet 37.1, il-piż medju kien 74.5 kg, 39.7 % kienu nisa, 66.2 % kienu bojod, 27.2 % kienu Asjatiċi, u 4.6 %

kien suwed. F'dan l-istudju, 53.1 % tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' IGA fil-linja bażi ta' 3 u 46.9 % tal-pazjenti kellhom IGA fil-linja bażi ta' 4 u 33.6 % tal-pazjenti irċewew immunosoppressanti sistemiċi preċedenti. Il-punteġġ medju ta' EASI fil-linja bażi kien 32.5, il-medja tal-NRS tal-hakk ta' kull ġimgha fil-linja bażi kienet 7.3, il-punteġġ medju ta' POEM fil-linja bażi kien 20.1, DLQI medju fil-linja bażi kien 14.5, u l-punteġġ totali medju ta' HADS fil-linja bażi kien 12.7.

Rispons Klinik

Studji ta' monoterapija (SOLO 1 u SOLO 2) ta' 16-il ġimgha u l-istudju ta' 52 ġimgha ta' TCS fl-istess hin (CHRONOS)

F'SOLO 1, SOLO 2 u CHRONOS mil-linja bażi sa ġimgha 16, proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħazlu għal dupilumab kisbu rispons ta' IGA ta' 0 jew 1, EASI-75, u/jew titjib ta' ≥ 4 punti fuq l-NRS tal-hakk (punt finali sekondarju ewlieni) meta mqabbel mal-placebo (ara Tabella 8).

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħazlu għal dupilumab wahdu jew b'TCS kisbu titjib mgħaġġel fl-NRS tal-hakk meta mqabbel mal-placebo jew placebo + TCS (definit bħala titjib ta' ≥ 4 punti sa minn ġimgha 2, $p < 0.01$ u $p < 0.05$ rispettivament).

Ġie osservat effett persistenti ta' trattament b'dupilumab fl-istudju CHRONOS sa ġimgha 52 (ara Tabella 8).

Ir-riżultati ta' effikaċja għall-punti finali ko-primarji, punti finali sekondarji ewlenin u punti finali sekondarji oħra klinikament rilevanti għal kull wieħed mit-tliet studji huma ppreżentati f'Tabella 8.

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja ta' monoterapija b'dupilumab f'ġimgha 16 (FAS) u bl-użu fl-istess hin ma' TCS^a f'ġimgha 16 u ġimgha 52

	SOLO 1 Ġimgha 16 (FAS) ^b		SOLO 2 Ġimgha 16 (FAS) ^b		CHRONOS Ġimgha 16 (FAS) ^h		CHRONOS Ġimgha 52 (FAS Ġimgha 52) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 jew 1 ^c , % li rrispondew ^d	10.3 %	37.9 % ^g	8.5 %	36.1 % ^g	12.4 %	38.7 % ^g	12.5 %	36.0 % ^g
EASI-50, % li rrispondew ^d	24.6 %	68.8 % ^g	22.0 %	65.2 % ^g	37.5 %	80.2 % ⁱ	29.9 %	78.7 % ⁱ
EASI-75, % li rrispondew ^d	14.7 %	51.3 % ^g	11.9 %	44.2 % ^g	23.2 %	68.9 % ^g	21.6 %	65.2 % ^g
EASI-90, % li rrispondew ^d	7.6 %	35.7 % ^g	7.2 %	30.0 % ^g	11.1 %	39.6 % ⁱ	15.5 %	50.6 % ⁱ
NRS tal-Hakk, Bidla medja % LS mil-linja bażi (+/- SE)	-26.1 % (3.02)	-51.0 % ^g (2.50)	-15.4 % (2.98)	-44.3 % ^g (2.28)	-30.3 % (2.36)	-56.6 % ^g (3.95)	-31.7 % (3.95)	-57.0 % ⁱ (6.17)
NRS tal-hakk (≥ 4 -punt titjib), % li rrispondew ^{d, e, f}	12.3 % (26/212)	40.8 % ^g (87/213)	9.5% (21/221)	36.0 % ^g (81/225)	19.7 % (59/299)	58.8 % ^g (60/102)	12.9 % (32/249)	51.2 % ^g (44/86)

LS = least squares; SE= standard error

^ail-pazjenti kollha kienu fuq terapija bażika ta' kortikosteroidi topiċi u l-pazjenti thallew jużaw inibituri topiċi ta' calcineurin.

^bsett ta' analiżi kompluta (FAS - *full analysis set*) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^cpersuna li rrispondiet kienet definita bħala pazjent b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kawżi imfejqa") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala ta' IGA ta' 0-4.

^dpazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ jew b'*data* nieqsa kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^ein-numru ta' pazjenti b'linja bażi ta' NRS tal-ħakk ta' ≥ 4 bħala denominatur.

^fproporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti fuq dupilumab kellhom titjib fl-NRS tal-ħakk ta' ≥ 4 punti meta mqabbla mal-placebo f'gimħa 2 ($p < 0.01$).

^gp-value < 0.0001 , statistikament sinifikanti vs placebo b'aġġustament għall-multipliċità.

^hsett ta' analiżi kompluta (FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju. FAS week 52 jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju mill-inqas sena qabel id-data li waqfet (*cutoff*) l-analiżi primarja.

ⁱvalur-p nominali = 0.0005

^jvalur-p nominali < 0.0001

Gew osservati riżultati simili f'SOLO1, SOLO2 u CHRONOS f'pazjenti li rċewew Dupilumab 300 mg QW.

Figura 1a u Figura 1b juru l-bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'EASI u l-bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'NRS, rispettivament sa ġimħa 16 f'SOLO1 u SOLO2.

Figura 2a u Figura 2b juru l-bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'EASI u l-bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'NRS, rispettivament sa ġimħa 52 f'CHRONOS.

Figura 1: Bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'EASI (Fig.1a) u f'NRS (Fig.1b) f'SOLO 1^a u SOLO 2^a (FAS)^b

Figura 1a. SOLO 1 and SOLO 2 EASI

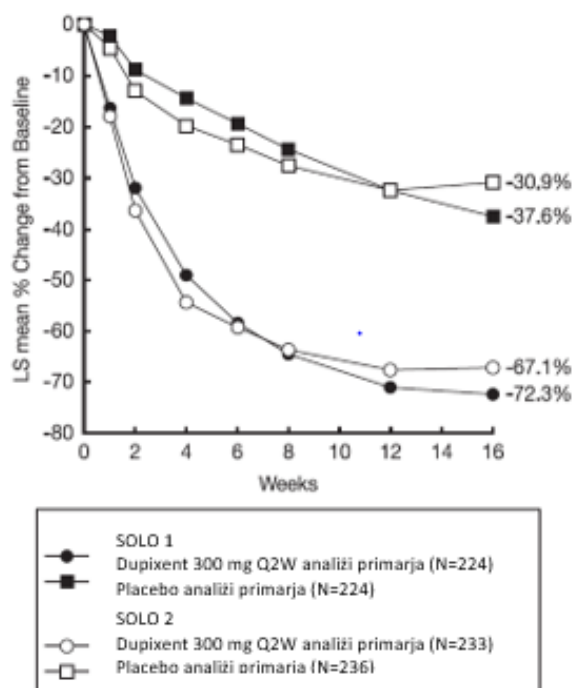
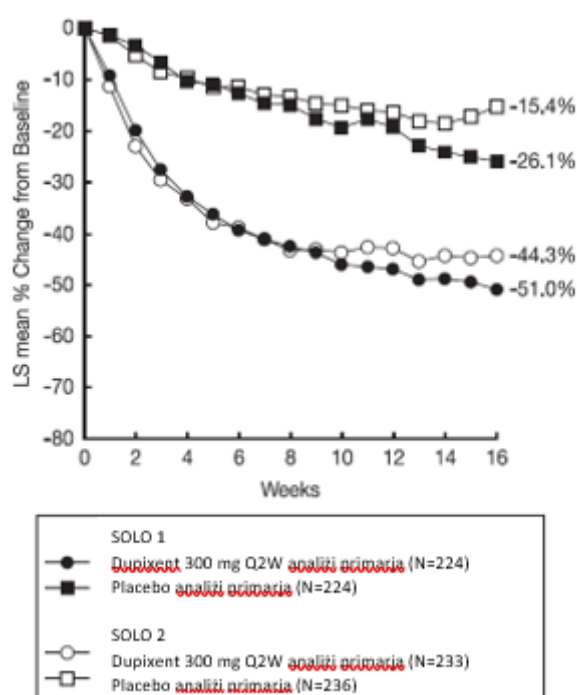


Figura 1b. SOLO 1 and SOLO 2 NRS



LS = *least squares*

^a FI-analiżi primarja tal-punti finali ta' effikaċja, il-pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ jew b'*data* nieqsa kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^b Sett ta' analiżi kompluta (FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

Figura 2: Bidla medja perċentwali mil-linja bażi f'EASI u NRS tal-hakk f'CHRONOS^a (FAS Ġimgħa 52)^b

Figura 2a. CHRONOS EASI

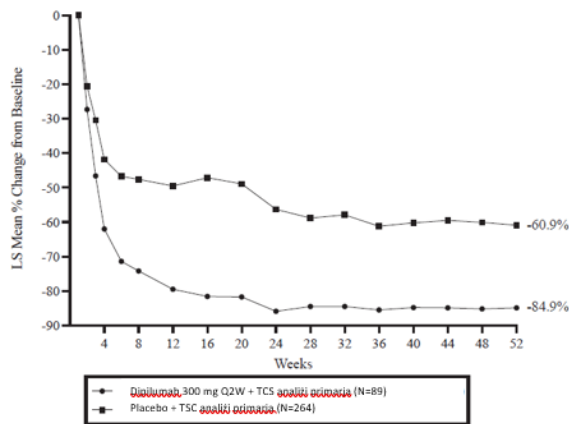
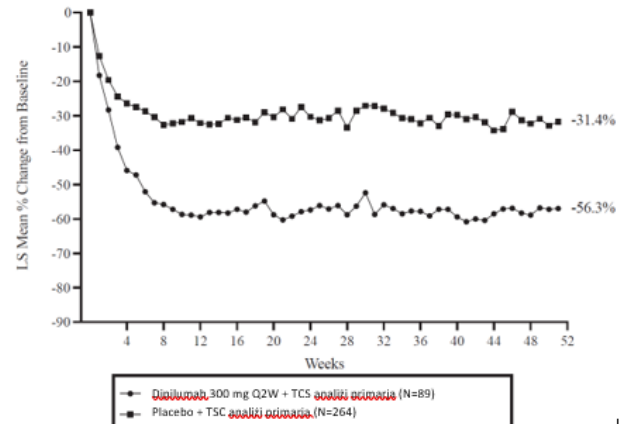


Figura 2b. CHRONOS NRS



LS = *least squares*

^a Fl-analiżi primarja tal-punti finali tal-effikaċja, il-pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ jew b'*data* nieqsa kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx .

^b (FAS Ġimgħa 52) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju mill-inqas sena qabel id-data li waqfet (*cutoff*) l-analiżi primarja.

L-effetti tat-trattamenti f'sottogruppi (piż, età, sess, razza, u trattament bażiku, inklużi immunosoppressanti) f'SOLO 1, SOLO 2 u CHRONOS kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni tal-istudju in ġenerali f'kull wieħed minn dawn l-istudji.

Rispons kliniku f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat bi, intolleranti għal, jew li għalihom trattament b'ciclosporin ma kienx rakkomandat (studju CAFE)

Studju CAFE evalwa l-effikaċja ta' dupilumab imqabbel ma' placebo matul perjodu ta' trattament ta' 16-il ġimgħa, mogħti fl-istess hin ma' TCS, f'pazjenti adulti b'AD li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bi, jew li kienu intolleranti għal ciclosporin orali, jew meta dan it-trattament kien kontraindikant f'dak il-waqt jew ma kienx rakkomandat b'mod mediku.

Kienu rreġistrati total ta' 325 pazjent, b'210 pazjenti li kienu esposti preċedentement għal ciclosporin u 115-il pazjent li qatt ma kienu esposti għal ciclosporin peress li trattament b'ciclosporin ma kienx rakkomandat b'mod mediku. L-età medja kienet 38.4 snin, 38.8 % kienu nisa, il-punteġġ medju ta' EASI fil-linja bażi kien 33.1, BSA medja kienet 55.7, il-medja tal-NRS tal-ħakk ta' kull ġimgħa fil-linja bażi kienet 6.4, u DLQI medju fil-linja bażi kien 13.8.

Il-punt finali primarju (il-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75) u l-punti finali sekondarji għall-istudju CAFE ta' 16-il ġimgħa huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9.

Tabella 9: Rizultati tal-punti finali primarji u sekondarji fl-istudju CAFE

	Plaċebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW+TCS
<i>Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju</i>	108	107	110
EASI-75, % ta' persuni li rrisponnew	29.6 %	62.6 %	59.1 %
Bidla % medja ta' LS mil- linja bażi (+/-SE) f'EASI	-46.6 (2.76)	-79.8 (2.59)	-78.2 (2.55)
Bidla % medja ta' LS mil- linja bażi f'NRS tal-ħakk (+/- SE)	-25.4 % (3.39)	-53.9 % (3.14)	-51.7 % (3.09)
Bidla medja ta' LS mil-linja bażi (SE) fid-DLQI	-4.5 (0.49)	-9.5 (0.46)	-8.8 (0.45)

(il-valuri p kollha < 0.0001, statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multiplikità.)

Fis-sottogrupp ta' pazjenti li jixbhu l-popolazzjoni tal-istudju CAFE fl-istudju CHRONOS ta' 52 ġimgħa, 69.6 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab 300 mg Q2W laħqu EASI-75 kontra 18.0 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo f'ġimgħa 16, u 52.4 % tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab 300 mg Q2W kontra 18.6 % ittrattati bi plaċebo f'ġimgħa 52. F'dan is-sottosett, il-bidla perċentwali fl-NRS tal-ħakk mil-linja bażi kienet -51.4 % kontra -30.2 % f'ġimgħa 16 u -54.8 % kontra -30.9 % f'ġimgħa 52, għall-gruppi ta' dupilumab 300 mg Q2W u plaċebo rispettivament.

Manteniment u tul tar-rispons (studju SOLO CONTINUE)

Biex jiġu evalwati l-manteniment u t-tul tar-rispons, individwi ttrattati b'dupilumab għal 16-il ġimgħa fl-istudji SOLO 1 u SOLO 2, li kisbu IGA ta' 0 jew 1 jew EASI-75 reġġu ntgħażlu b'mod arbitrarju mill-ġdid fl-istudju SOLO CONTINUE għal trattament addizzjonali ta' 36 ġimgħa b'dupilumab jew plaċebo, għal trattament kumulattiv tal-istudju ta' 52 ġimgħa. Il-punti finali kienu evalwati f'ġimgħat 51 jew 52.

Il-punti finali ko-primarji kienu d-differenza bejn il-linja bażi (ġimgħa 0) u ġimgħa 36 fil-bidla perċentwali f'EASI mil-linja bażi tal-istudji SOLO 1 u SOLO 2 u l-perċentwal ta' pazjenti b'EASI-75 f'ġimgħa 36 f'pazjenti b'EASI-75 fil-linja bażi.

Pazjenti li komplew fuq l-istess kors ta' doża li rċevew fl-istudji SOLO 1 u SOLO 2 (300 mg Q2W jew 300 mg QW) urew l-aħjar effett fiż-żamma tar-rispons kliniku filwaqt li l-effikaċja għall-korsijiet oħra ta' doża naqset b'mod li jiddependi mid-doża.

Il-punti finali primarji u sekondarji għall-istudju SOLO CONTINUE ta' 52 ġimgħa huma miġbura fil-qosor f'Tabella 10.

Tabella 10: Riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji fl-istudju SOLO CONTINUE

	Plaċebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Punti Finali Ko-Primarji				
Bidla medja ta' LS (SE) bejn il-linja bażi u ġimgha 36 fil-bidla perċentwali fil-Puntegġ ta' EASI mil-linja bażi tal-Istudju Originali	21.7 (3.13)	6.8*** (2.43)	3.8*** (2.28)	0.1*** (1.74)
Perċentwal ta' pazjenti b'EASI-75 f'ġimgha 36 għal pazjenti b'EASI-75 fil-linja bażi, n (%)	24/79 (30.4%)	45/82* (54.9%)	49/84** (58.3%)	116/162*** (71.6%)
Punti Finali Sekondarji Ewlenin				
Perċentwal ta' pazjenti li r-rispons tal-IGA tagħhom f'ġimgha 36 inżamm f'margni ta' mhux iżjed minn punt wieħed mil-linja bażi fis-sottosett ta' pazjenti b'IGA (0,1) fil-linja bażi, n (%)	18/63 (28.6)	32/64† (50.0)	41/66** (62.1)	89/126*** (70.6)
Perċentwali ta' pazjenti b'IGA (0,1) f'ġimgha 36 fis-sottosett ta' pazjenti b'IGA (0,1) fil-linja bażi, n (%)	9/63 (14.3)	21/64† (32.8)	29/66** (43.9)	68/126*** (54.0)
Perċentwali ta' pazjenti li l-massimu tal-NRS tal-hakk tagħhom żdied b'≥ 3 punti mil-linja bażi sa ġimgha 35 fis-sottosett ta' pazjenti b'massimu tal-NRS tal-hakk ≤7 fil-linja bażi, n (%)	56/80 (70.0)	45/81 (55.6)	41/83† (49.4)	57/168*** (33.9)

†valur-p < 0.05, *valur-p < 0.01, **valur-p < 0.001, ***valur-p ≤ 0.0001 (statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multipliċità.)

F'SOLO CONTINUE, kienet osservata tendenza għal żieda fil-pożittività ta' ADA li dehret mat-trattament ma' żieda fl-intervalli tad-dożaġġ. ADA li dehret mat-trattament: QW: 1.2%; Q2W: 4.3%; Q4W: 6.0%; Q8W: 11.7%. Risponsi għal ADA li damu aktar minn 12-il ġimgha: QW: 0.0%; Q2W: 1.4%; Q4W: 0.0%; Q8W: 2.6%.

Kwalità tal-hajja/riżultati irrappurtati mill-pazjent f'dermatite atopika

Fiz-żewġ studji ta' monoterapija (SOLO 1 u SOLO 2), kemm il-grupp ta' dupilumab 300 mg Q2W kif ukoll dak ta' 300 mg QW tejbu b'mod sinifikanti is-sintomi rappurtati mill-pazjenti u l-impatt ta' AD fuq l-irqad, l-ansjetà u s-sintomi tad-dipressjoni kif imkejla permezz ta' HADS u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa kif imkejla mill-puntegġi totali ta' POEM u DLQI, rispettivament, wara 16-il ġimgha meta mqabbel mal-plaċebo (ara Tabella 11).

Bl-istess mod, fl-istudju bit-teħid ta' TCS fl-istess ħin (CHRONOS), dupilumab 300 mg Q2W + TCS u dupilumab 300 mg QW + TCS tejbu s-sintomi rappurtati mill-pazjenti u l-impatt ta' AD fuq l-irqad u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa kif imkejla mill-puntegġi totali ta' POEM u DLQI, rispettivament, wara 52 ġimgha meta mqabbel mal-plaċebo + TCS (ara Tabella 11).

Tabella 11: Riżultati ta' punti finali sekondarji addizzjonali ta' monoterapija b'dupilumab f'ġimgha 16 u l-użu fl-istess ħin ta' TCS f'ġimgha 16 u ġimgha 52

	SOLO 1 Ġimgha 16 (FAS)		SOLO 2 Ġimgha 16 (FAS)		CHRONOS Ġimgha 16 (FAS)		CHRONOS Ġimgha 52 (FAS Ġimgha 52)	
	Plaċebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plaċebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plaċebo +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Plaċebo +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju	224	224	236	233	315	106	264	89

DLQI, bidla medja ta' LS mil-linja baži (SE)-	-5.3 (0.50)	-9.3 ^a (0.40)	-3.6 (0.50)	-9.3 ^a (0.38)	-5.8 (0.34)	-10.0 ^f (0.50)	-7.2 (0.40)	-11.4 ^f (0.57)
POEM, bidla medja ta' LS mil-linja baži (SE)	-5.1 (0.67)	-11.6 ^a (0.49)	-3.3 (0.55)	-10.2 ^a (0.49)	-5.3 (0.41)	-12.7 ^f (0.64)	-7.0 (0.57)	-14.2 ^f (0.78)
HADS, bidla medja ta' LS mil-linja baži (SE)	-3.0 (0.65)	-5.2 ^b (0.54)	-0.8 (0.44)	-5.1 ^a (0.39)	-4.0 (0.37)	-4.9 ^c (0.58)	-3.8 (0.47)	-5.5 ^c (0.71)
DLQI (titjib ta' ≥ 4 punti), % ta' persuni li rrispondew ^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 (titjib ta' ≥ 4 punti), % ta' persuni li rrispondew ^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)
Pazjenti li kisbu punteġġ ta' ansjetà ta' HADS u ta' depressjoni ta' HADS ta' < 8, % ^d	12.4 % (12/97)	41.0 % ^f (41/100)	6.1 % (7/115)	39.5 % ^f (51/129)	26.4 % (39/148)	47.4 % ^g (73/154)	18.0 % (24/133)	43.4 % ^g (23/53)

LS = *least squares*; SE = *standard error*

^avalur-p ≤ 0.0001, ^bvalur-p < 0.001, ^cvalur-p < 0.05 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo

^b aġġustament għall-multiplikità.)

^din-numru ta' pazjenti b'DLQI, POEM, u HADS għall-hakk fil-linja baži bħala denominatur.

^evalur-p nominali < 0.05, ^fvalur-p nominali < 0.0001, ^gvalur-p nominali < 0.001

Ġew osservati riżultati simili f'SOLO1, SOLO2 u CHRONOS f'pazjenti li rċewew Dupilumab 300 mg QW.

Adolexxenti b'dermatite atopika (12 sa 17-il sena)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab bħala monoterapija f'pazjenti adolexxenti kienu evalwati f'studju multicentriku, kkontrollat bil-placebo, double-blind u magħmul b'mod arbitrarju (AD-1526) f'251 pazjent adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika (AD - *atopic dermatitis*) moderata għal severa definita minn punteġġ tal-Valutazzjoni Globali tal-Investigatur (IGA - *Investigator's Global Assessment*) ta' ≥3 fl-evalwazzjoni totali ta' leżjonijiet AD fuq skala ta' severità ta' 0 sa 4, punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI - *Eczema Area and Severity Index*) ta' ≥ 16 fuq skala ta' 0 sa 72, u involviment minimu tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) ta' ≥10 %. Pazjenti eligibbli rreġistrati f'dan l-istudju kellhom rispons preċedenti mhux adegwat għall-medikazzjoni topika.

Il-pazjenti li rċewew dupilumab ġew mogħtija dan permezz ta' injezzjonijiet minn taħt il-ġilda (SC-*subcutaneous*) jew bħala 1) doża inizjali ta' 400 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg) f'jum 1, segwit minn 200 mg ġimġha iva u ġimġha le (Q2W) għal pazjenti b'piż fil-linja baži ta' <60 kg jew doża inizjali ta' 600 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) f'jum 1, segwit minn 300 mg Q2W għal pazjenti b'piż fil-linja baži ta' ≥60 kg ; jew 2) doża inizjali ta' 600 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) f'jum 1, segwit minn 300 mg kull 4 ġimġhat (Q4W) irrISPettivament mill-piż tal-ġisem fil-linja baži; jew 3) placebo li jaqbel. Jekk meħtieġ biex jiġu kkontrollati sintomi

intollerabbli, il-pazjenti kienu permessi jirċievu trattament ta' salvataġġ bid-diskrezzjoni tal-investigatur. Il-pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

F'dan l-istudju, l-età medja kienet ta' 14.5 snin, il-piż medjan kien ta' 59.4 kg, 41.0 % kienu nisa, 62.5 % kienu Bojod, 15.1 % kienu Asjatiċi, u 12.0 % kienu Suwed. Fil-linja bażi 46.2 % tal-pazjenti kellhom punteġġ IGA fil-linja bażi ta' 3 (AD moderata), 53.8 % tal-pazjenti kellhom IGA fil-linja bażi ta' 4 (AD severa), il-medja tal-involviment BSA kien ta' 56.5 %, u 42.4 % tal-pazjenti rċevew preċedentement immunosuppressanti sistemiċi. Ukoll fil-linja bażi, l-medja ta' punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI) kien ta' 35.5, il-medja ta' ġimgha tal-Iskala ta' Ikklassifikar Numeriku (NRS - Numerical Rating Scale) ta' pruritu fil-linja bażi kien ta' 7.6, il-medja fil-linja bażi tal-Kejl tal-Ekżema Orjentat lejn il-Pazjent (POEM - Patient Oriented Eczema Measure) kien ta' 21.0, u l-medja fil-linja bażi tal-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja tad-Dermatologija fit-Tfal (CDLQI- Children Dermatology Life Quality Index) kien ta' 13.6. B'mod ġenerali, 92.0 % tal-pazjenti kellhom mill-inqas kondizzjoni oħra allergika fl-istess hin; 65.6 % kellhom rinite allergika, 53.6 % kellhom l-ażma, u 60.8 % kellhom allergija għal xi ikel.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") b'mill-inqas titjib ta' 2 punti u l-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75 % f'EASI) mil-linja bażi sa ġimgha 16.

Rispons Klinik

Ir-riżultati ta' effikaċja f'ġimgha 16 tal-istudju ta' dermatite atopika fl-adolessenti huma murija f'Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja ta' dupilumab fl-istudju ta' dermatite atopika fl-adolessenti f'ġimgha 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Plaċebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) u 300 mg (≥60 kg) Q2W
Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju	85^a	82^a
IGA 0 jew 1 ^b , % li rrispondew ^c	2.4 %	24.4 % ^d
EASI-50, % li rrispondew ^c	12.9 %	61.0 % ^d
EASI-75, % li rrispondew ^c	8.2 %	41.5 % ^d
EASI-90, % li rrispondew ^c	2.4 %	23.2 % ^d
EASI, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-23.6 % (5.49)	-65.9 % ^d (3.99)
Pruritus NRS, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-19.0 % (4.09)	-47.9 % ^d (3.43)
Pruritus NRS (≥4-punti ta' titjib), % li rrispondew ^c	4.8 %	36.6 % ^d
CDLQI, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-5.1 (0.62)	-8.5 (0.50)
CDLQI, (≥6- punti ta' titjib), % li rrispondew	19.7 %	60.6 % ^c
POEM, LS bidla medja mil-linja bażi (+/- SE)	-3.8 (0.96)	-10.1 ^d (0.76)
POEM, (≥6- punti ta' titjib), % li rrispondew	9.5 %	63.4 % ^c

^a sett shiħ ta' analiżi-(FAS-Full Analysis Set) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^b li rrispondew kienu definiti bħala suġġetti b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") b'tnaqqis ta' ≥2 punti fuq skala IGA 0-4.

^c pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom *data* nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx (58.8 % u 20.7 % fil-fergħat ta' plaċebo u dupilumab, rispettivament).

^d valur-p <0.0001(statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multipliċità)

^e valur-p nominali < 0.0001

Persentaġġ ikbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal placebo kellhom bżonn ta' trattament ta' salvataġġ (kortikosteroidi topiċi, kortikosteroidi sistemici, jew immunosuppressanti sistemici li mhumiex steroidi) meta mqabbel mal-grupp ta' dupilumab (58.8% u 20.7%, rispettivament).

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal dupilumab kisbu titjib ta' malajr fl-NRS tal-pruritu meta mqabbel ma' placebo (definit bħala titjib ta' ≥ 4 -punti kmieni mir-4 ġimgħa; nominali $p < 0.001$) u l-proporzjon ta' pazjenti li rrispondew fuq l-NRS tal-pruritu komplew jiżdiedu matul il-perjodu ta' trattament.

Il-grupp ta' dupilumab tejjeb b'mod sinifikanti s-sintomi rrapportati mill-pazjent, l-impatt ta' AD fuq l-irqad u l-kwalità tal-ħajja fir-rigward tas-saħħa kif imkejla mill-punteġġi POEM u CDLQI wara 16-il ġimgħa meta mqabbel ma' placebo.

L-effikaċja fit-tul ta' dupilumab f'pazjenti adolexxenti b'AD moderata għal severa li kienu pparteċipaw preċedentement f'provi kliniċi ta' dupilumab giet evalwata f'studju ta' estensjoni *open-label* (AD-1434). *Data* ta' effikaċja minn dan l-istudju jissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku pprovdut f'ġimgħa 16 kien sostnut sa ġimgħa 52.

Pedjatrija (6 sa 11-il sena)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi bit-teħid fl-istess ħin ta' TCS ġew evalwati f'studju multiċentriku, kkontrollat bil-placebo, double-blind u magħmul b'mod arbitrarju (AD-1652) f'367 suġġett ta' età minn 6 sa 11-il sena, b'AD severa definita minn punteġġ IGA ta' 4 (skala ta' 0 sa 4), punteġġ EASI ta' ≥ 21 (skala ta' 0 sa 72), u involviment minimu ta' BSA ta' ≥ 15 %. Pazjenti eliġibbli rreġistrati f'dan l-istudju kellhom rispons preċedenti mhux adegwat għall-medikazzjoni topika. Ir-reġistrazzjoni kienet separata skont il-piż tal-ġisem fil-linja bażi (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pazjenti fil-grupp ta' dupilumab Q2W + TCS b'piż tal-ġisem fil-linja bażi < 30 kg irċewew doża inizjali ta' 200 mg f'jum 1, segwit minn 100 mg Q2W minn ġimgħa 2 sa ġimgħa 14 u pazjenti b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 30 kg irċewew doża inizjali ta' 400 mg f'jum 1, segwit minn 200 mg Q2W minn ġimgħa 2 sa ġimgħa 14. Pazjenti fil-grupp ta' dupilumab Q4W + TCS irċewew doża inizjali ta' 600 mg f'jum 1, segwit minn 300 mg Q4W minn ġimgħa 4 sa ġimgħa 12 irrispettivament mill-piż.

F'dan l-istudju, l-età medja kienet ta' 8.5 snin, il-piż medjan kien ta' 29.8 kg, 50.1 % tal-pazjenti kienu nisa, 69.2 % kienu Bojod, 16.9 % kienu Suwed, u 7.6 % kienu Asjatiċi. Fil-linja bażi, il-medja tal-involvement BSA kien ta' 57.6 % u 16.9 % tal-pazjenti kienu rċewew preċedentement immunosuppressanti sistemici li ma kinux steroidi. Barra minn hekk, fil-linja bażi l-medja tal-punteġġ EASI kien ta' 37.9 u l-medja ta' ġimgħa ta' l-aġar punteġġ ta' pruritu ta' kuljum kien ta' 7.8 fuq skala ta' 0-10, il-medja fil-linja bażi tal-punteġġ ta' SCORAD kien ta' 73.6, il-punteġġ fil-linja bażi POEM kien ta' 20.9, u l-medja fil-linja bażi ta' CDLQI kien ta' 15.1. B'mod ġenerali, 91.7 % tas-suġġetti kellhom mill-inqas kondizzjoni waħda allergika ta' mard fl-istess waqt; 64.4 % allergija għal xi ikel, 62.7 % kellhom xi allergiji oħrajn, 60.2 % kellhom rinite allergika u 46.7 % kellhom lażma.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa"), titjib ta' mill-inqas 2 punti u l-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75% f'EASI), mil-linja bażi sa ġimgħa 16.

Rispons Klinik

Tabella 13 tippreżenta r-risultati separati skont il-piż tal-ġisem għal skedi ta' dożaġġi approvati.

Tabella 13: Riżultati t'effikaċja ta' dupilumab flimkien ma' TCS fl-istess ħin f'AD-1652 f'ġimgħa 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W^d + TCS	Plaċebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2W^e + TCS	Plaċebo + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 jew 1 ^b , % li rrispondew ^c	32.8 %	11.4 %	39.0 %	9.7 %
EASI-50, % li rrispondew ^c	91.0 %	43.1 %	86.4 %	43.5 %
EASI-75, % li rrispondew ^c	69.7 %	26.8 %	74.6 %	25.8 %
EASI-90, % li rrispondew ^c	41.8 %	7.3 %	35.6 %	8.1 %
EASI, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-82.1 % (2.37)	-48.6 % (2.46)	-80.4 % (3.61)	-48.3 % (3.63)
Pruritus NRS, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-54.6 % (2.89)	-25.9 % (2.90)	-58.2 % (4.01)	-25.0 % (3.95)
Pruritus NRS (≥4-punti ta' titjib), % li rrispondew ^c	50.8 %	12.3 %	61.4 %	12.9 %
CDLQI, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-10.6 (0.47)	-6.4 (0.51)	-9.8 (0.63)	-5.6 (0.66)
CDLQI, (≥6-punti ta' titjib), % li rrispondew	77.3 %	38.8 %	80.8 %	35.8 %
POEM, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-13.6 (0.65)	-5.3 (0.69)	-13.6 (0.90)	-4.7 (0.91)
POEM, (≥6-punti ta' titjib), % li rrispondew	81.7%	32.0 %	79.3 %	31.1 %

^asett shiħ ta' analizi-(FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^b li rrispondew kienu definiti bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa").

^c pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom *data* nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx

^d f'Jum 1, il-pazjenti rċevew 600 mg ta' dupilumab (ara sezzjoni 5.2).

^e f'Jum 1, il-pazjenti rċevew 400 mg (piż fil-linja bażi ≥ 30 kg) ta' dupilumab.

^fvalur-p <0.0001(statistikament sinifikanti vs placebo b'aġġustament għall-multipliċità)

^g valur-p nominali < 0.0001

^hvalur-p nominali = 0.0002

Proporzjon akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal dupilumab + TCS kisbu titjib fl-NRS tal-pruritu fil-punt massimu meta mqabbel ma' placebo + TCS (definit bħala ≥4 punti ta' titjib f'gimgha 4).

Il-gruppi ta' dupilumab tejbu b'mod sinifikanti s-sintomi rrapportati mill-pazjent, l-impatt ta' AD fuq l-irqad u l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejjejl skont il-punteġġi POEM u CDLQI wara 16-il ġimgha meta mqabbel ma' placebo.

L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi b'dermatite atopika moderata għal severa li kienu pparteċipaw fil-provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab + TCS ġew evalwati f'studju t'testensjoni open-label (AD-1434). Tagħrif t'effikaċja minn din il-prova tissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku pprovdut f'gimgha 16 nżamm sa ġimgha 52. Xi pazjenti li kienu qed jirċievu dupilumab 300 mg Q4W + TCS kellhom aktar benefiċċju kliniku meta ždiedu għal dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti segwiti sa ġimgha 52 kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'gimgha 16 fl-istudji AD-1526 u AD-1652.

Pedjatrija (6 Xhur sa 5 snin)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi ġew evalwati f'studju multiċentriku, ikkontrollat bil-placebo, *double-blind*, u magħmul b'mod arbitrarju (AD-1539) f'162 pazjent t'età ta' 6 xhur sa 5 snin, b'AD moderata għal severa (popolazzjoni ITT) definita permezz ta' punteġġ IGA ta' ≥ 3 (skala ta' 0 sa 4), punteġġ EASI ta' ≥ 16 (skala ta' 0 sa 72), u involviment minimu ta' BSA ta' ≥ 10. Mill-162 pazjent, 125 pazjent kellhom AD severa definita permezz ta' punteġġ IGA ta' 4.

Pazjenti eliġibbli li rreġistraw f'dan l-istudju kellhom rispons preċedenti mhux adegwat għall-medikazzjoni topika. Dawk li rreġistraw ġew ikklassifikati skont il-piż fil-linja bażi (≥ 5 sa < 15 kg u ≥ 15 sa < 30 kg).

Pazjenti fil-grupp dupilumab Q4W + TCS b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 5 sa < 15 kg irċevew l-ewwel doża ta' 200 mg f'Jum 1, segwit minn 200 mg Q4W mir-4 ġimgħa sat-12-il ġimgħa, u pazjenti b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 15 sa < 30 kg irċevew l-ewwel doża ta' 300 mg f'Jum1, segwit minn 300 mg Q4W mir-4 ġimgħa sat-12-il ġimgħa. Il-pazjenti tħallew jirċievu trattament ta' salvataġġ skont il-ġudizzju tal-investigatur. Il-pazjenti li rċevew it-trattament ta' salvataġġ ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

F'AD-1539, l-età medja kienet ta' 3.8 snin, il-piż medjan kien ta' 16.5 kg, 38.9% tal-pazjenti kienu nisa, 68.5% kienu Bojod, 18.5% kienu Suwed, u 6.2% kienu Asjatiċi. Fil-linja bażi, l-involviment medju ta' BSA kien 58.4%, u 15.5% kienu rċevew preċedentement immunosuppressanti sistemiċi li ma kinux steroidi. Barra minn hekk, fil-linja bażi, il-punteġġ medju EASI kien 34.1, u l-medja ta' ġimgħa tal-aġġar punteġġ ta' ħakk ta' kuljum kien 7.6 fuq skala ta' 0-10. B'mod ġenerali, 81.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas kondizzjoni wahda allergika oħra ta' mard; 68.3% kellhom allergiji tal-ikel, 52.8% kellhom allergiji oħra, 44.1% kellhom rinite allergika, u 25.5% kellhom l-ażma.

Dawn il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-popolazzjonijiet ta' AD moderati għal severi u severi.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa", titjib ta' mill-inqas ta' 2 punti) u l-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75% f'EASI), mil-linja bażi sa ġimgħa 16. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'IGA 0 (imfejqa) jew 1 (kważi mfejqa) f'ġimgħa 16.

Rispons Klinikali

Ir-riżultati ta' effikaċja fis-16-il ġimgħa għal AD-1539 huma ppreżentati f'Tabella 14.

Tabella 14: Riżultati ta' effikaċja ta' dupilumab flimkien ma' TCS f'AD-1539 f'Ġimgħa 16 (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 sa < 15kg) jew 300 mg (15 to < 30 kg) Q4W ^d + TCS (popolazzjoni ITT) (N=83) ^a	Plaċebo + TCS (popolazzjoni ITT) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 sa < 15kg) jew 300 mg (15 sa < 30 kg) Q4W ^d + TCS (popolazzjoni b'AD severa) (N=63)	Plaċebo + TCS (popolazzjoni b'AD severa) (N=62)
IGA 0 jew 1 ^{b,c}	27.7% ^e	3.9%	14.3% ^f	1.7%
EASI-50, % li rrispondew ^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, bidla medja % LS mil-linja bażi (+/-SE)	-70.0% ^e (4.85)	-19.6% (5.13)	-55.4% ^g (5.01)	-10.3% (5.16)
L-aġġar grif/ħakk NRS, bidla medja % LS mil-linja bażi (+/- SE)*	-49.4% ^e (5.03)	-2.2% (5.22)	-41.8% ^g (5.35)	0.5 (5.40)
L-aġġar Grif/ħakk NRS (≥ 4 -punti ta' titjib) ^{c *}	48.1% ^e	8.9%	42.3% ⁱ	8.8%

Kwalità tal-irquad tal-pazjent NRS, bidla medja LS mil-linja baži (+/-SE)*	2.0 ^e (0.25)	0.3 (0.26)	1.7 ^g (0.25)	0.2 (0.25)
Ugħiħ fil-ġilda tal-pazjent NRS, bidla medja LS mil-linja baži (+/-SE)*	-3.9 ^e (0.30)	-0.6 (0.30)	-3.4 ^g (0.29)	-0.3 (0.29)
POEM, bidla medja LS mil-linja baži (+/- SE)*	-12.9 ^e (0.89)	-3.8 (0.92)	-10.6 ^g (0.93)	-2.5 (0.95)

^aSett Shih ta' Analiżi-(FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^bLi rrispondew kienu definiti bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kwazi imfejqa").

^cPazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ (62% u 19% fil-fergħat ta' placebo u dupilumab, rispettivament) jew b'data nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^dF'Jum 1, il-pazjenti rċevew 200 mg (5 sa <15kg) jew 300 mg (15 sa <30 kg) ta' dupilumab.

^evaluri-p < 0.0001, ^fvalur-p nominali < 0.05, ^gvalur-p nominali < 0.0001, ^hvalur-p nominali < 0.005, ⁱvalur-p nominali < 0.001

*Eżitu rrapportat minn min qed jieħu ħsieb il-pazjent

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għal dupilumab + TCS kisbu titjib aktar magħaġġel fl-NRS tal-Agħar Grif/Hakk meta mqabbel ma' placebo + TCS (definit bħala titjib ta' ≥ 4 -punti minn kmieni mit-3 ġimgha, p nominali < 0.005) u l-proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirrispondu fuq l-NRS tal-Agħar Grif/Hakk baqa' jizjed tul il-perjodu ta' trattament.

F'dan l-istudju, dupilumab tejjeb b'mod sinifikanti l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejjel mis-CDLQI (f'85 pazjent ta' 4 sa 5 snin) u l-IDQOL (f'77 pazjent ta' 6 xhur sa 3 snin). Fil-popolazzjoni ITT, ġew osservati bidliet medji LS akbar fil-punteġġi CDLQI u IDQOL mil-linja baži sa ġimgha 16 fil-grupp dupilumab + TCS (-10.0 u -10.9) meta mqabbel mal-grupp placebo + TCS (-2.5 u -2.0), rispettivament (p < 0.0001). Titjib simili kemm fis-CDLQI u kemm fl-IDQOL ġie osservat fil-popolazzjoni b'AD severa.

L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi b'dermatite atopika moderata għal severa li pparteċipaw f'provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab + TCS ġew evalwati f'studju ta' estensjoni *open-label* (AD-1434). Data ta' effikaċja minn din il-prova tissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku pprovdut f'ġimgha 16 baqa' jinżamm sa ġimgha 52. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti segwiti sa ġimgha 52 kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'ġimgha 16 fl-istudju AD-1539.

Dermatite Atopika tal-Idejn u s-Saqajn (adulti and adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'prova kkontrollata bil-placebo, b'grupp parallel, *double-blind*, magħmula b'mod arbitrarju, multiċentrika u li damet 16-il ġimgha (AD-1924) f'133 pazjent adult u pedjatriku ta' 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa tal-idejn u s-saqajn, definita minn punteġġ IGA (idejn u saqajn) ta' ≥ 3 (skala ta' 0 sa 4) u punteġġ tal-Iskala ta' Ikklassifikar Numeriku (NRS-Numeric Rating Scale) għall-Agħar Hakk (*Peak Pruritus*) għall-idejn u s-saqajn għall-aktar intensità ta' ħakk ta' ≥ 4 (skala ta' 0 sa 10). Pazjenti eliġibbli kellhom rispons preċedenti li ma kienx adegwat jew kienu intolleranti għat-trattament ta' dermatite atopika tal-idejn u s-saqajn b'medikazzjonijiet topiċi għal AD.

F'AD-1924, 38% tal-pazjenti kienu irġiel, 80% kienu Bojod, 72% tas-sugġetti kellhom punteġġ IGA fil-linja baži (idejn u saqajn) ta' 3 (dermatite atopika moderata tal-idejn u s-saqajn), u 28% tal-pazjenti kellhom punteġġ IGA fil-linja baži (idejn u saqajn) ta' 4 (dermatite atopika severa tal-idejn u s-saqajn). Il-punteġġ medju NRS fil-ġimgha għall-Agħar Hakk għall-idejn u s-saqajn kien ta' 7.1.

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'punteġġ IGA għall-idejn u s-saqajn ta' 0 (imfejqa) jew 1 (kwazi mfejqa) f'Ġimgha 16. Il-punt finali sekondarju prinċipali kien it-tnaqqis fil-ħakk kif imkejjel permezz tal-NRS għall-Agħar Hakk (titjib ta' ≥ 4 -punti). Riżultati ohra rrapportati

mill-pazjent inkludew evalwazzjoni tal-uġi fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn NRS (0-10), il-kwalità tal-irquad NRS (0-10), il-kwalità tal-ħajja fil-Kwestjonarju dwar l-Ekżema fl-Idejn (0-117) (QoLHEQ *quality of life in Hand Eczema Questionnaire*) u l-produttività u l-indeboliment fix-xogħol (WPAI - *work productivity and impairment*) (0-100%).

Il-proporzjon ta' pazjenti b'IGA (idejn u saqajn) 0 sa 1 f'Ġimgħa 16 kien ta' 40.3% għal dupilumab u ta' 16.7% għal placebo (differenza fit-trattament ta' 23.6, 95% CI: 8.84, 38.42). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib (tnaqqis) fil-medja tal-NRS għall-Agħar Ħakk fil-ġimgħa għall-idejn u s-saqajn ta' ≥ 4 f'Ġimgħa 16 kien ta' 52.2% għal dupilumab u ta' 13.6% għal placebo (differenza fit-trattament ta' 38.6, 95% CI: 24.06, 53.15).

Mil-linja bażi sas-16-il ġimgħa, deher titjib akbar fl-NRS għall-uġi fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn, fl-NRS tal-kwalità tal-irquad, fil-punteġġ QoLHEQ u fl-indeboliment fix-xogħol iġenerali WPAI u fl-indeboliment tal-attività ta' rutina fil-grupp ta' dupilumab meta mqabbel mal-grupp ta' placebo (bidla medja LS ta' dupilumab vs placebo: -4.66 vs -1.93 [$p < 0.0001$], 0.88 vs -0.00 [$p < 0.05$], -40.28 vs -16.18 [$p < 0.0001$], -38.57% vs -22.83% [p nominali < 0.001] u -36.39% vs -21.26% [p nominali < 0.001] rispettivament).

Effikaċja klinika u sigurtà fl-ażma

L-iżvilupp ta' programm għall-ażma kien jinkludi tliet studji (DRI12544, QUEST, u VENTURE) magħmula b'mod arbitrarju, b'ħafna centri, ikkontrollati bi placebo, bi grupp parallell, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża b'tul ta' żmien tat-trattament ta' 24 sa 52 ġimgħa li rreġistraw fihom total ta' 2,888 pazjent (12-il sena jew aktar). Il-pazjenti ġew irreġistrati mingħajr ma kellhom bżonn livell minimu ta' eosinofili fid-demm jew ta' bijomarkatur ieħor ta' infjammazzjoni tat-tip 2 (eż. FeNO jew IgE) fil-linja bażi. Il-linji gwida tat-trattament tal-ażma jiddefinixxu infjammazzjoni tat-tip 2 b'ħala eosinofilja b' ≥ 150 ċellula/mcL u/jew FeNO ≥ 20 ppb. F'DRI12544 u QUEST, l-analiżi speċifikati minn qabel ta' sottogrupp kienu jinkludu eosinofili fid-demm ≥ 150 u ≥ 300 ċelluli/mcL, FeNO ≥ 25 u ≥ 50 ppb.

DRI12544 kien studju ta' 24 ġimgħa ta' ttestjar ta' firxa ta' doži li inkluda 776 pazjent (età ta' 18-il sena u aktar). Dupilumab mqabbel ma' placebo ġie evalwat f'pazjenti adulti b'ażma minn moderata sa severa fuq kortikosteroidi li jingibdu man-nifs b'doża medja sa għolja u beta agonist li jaħdem fit-tul. L-iskop finali primarju kien bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 12 fl-FEV₁ (L). Ġiet determinata wkoll ir-rata annwalizzata ta' avvenimenti ta' taħrix sever ta' ażma matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgħa ikkontrollat bi placebo. Ir-riżultati ġew evalwati fil-popolazzjoni totali (mhux ristretta mill-eosinofili jew bijomarkaturi infjammatorji oħra tat-tip 2 minimi fil-linja bażi) u sottogruppi abbażi tal-ġhadd tal-eosinofili fid-demm fil-linja bażi.

QUEST kien studju konfermatorju ta' 52 ġimgħa li kien jinkludi 1,902 pazjenti (età ta' 12-il sena u aktar). Dupilumab imqabbel mal-placebo ġie evalwat f'107 pazjenti adolexxenti u 1,795 pazjent adult b'ażma persistenti b'doża medja sa għolja ta' kortikosteroid li jingibed man-nifs (ICS, inhaled corticosteroid) u t-tieni mediċina li tikkontrolla l-ażma. Pazjenti li kienu jeħtieġu t-tielet kontrollatur thallew jipparteċipaw fl-istudju. Il-punti finali primarji kienu r-rata annwalizzata ta' avvenimenti ta' taħrix sever matul il-perjodu ta' 52 ġimgħa ikkontrollat bil-placebo u bidla mil-linja bażi fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12 fil-popolazzjoni totali (mhux ristretta mill-eosinofili jew bijomarkaturi infjammatorji oħra tat-tip 2 minimi fil-linja bażi) u sottogruppi abbażi tal-eosinofili fid-demm u l-FeNO fil-linja bażi.

VENTURE kien studju ta' 24 ġimgħa ta' tnaqqis tal-kortikosteroidi f'210 pazjenti b'ażma mhux ristretti mil-livelli ta' bijomarkaturi tat-tip 2 fil-linja bażi li kienu jeħtieġu kortikosteroidi kuljum mill-ħalq apparti l-użu regolari ta' doża għolja ta' kortikosteroidi li jingibdu man-nifs flimkien ma' kontrollatur addizzjonali. L-aħjar doża tal-OCS ġiet ifformulata waqt il-perjodu tal-iscreening. Il-pazjenti komplew jirċievu l-mediċina li kellhom qabel tal-ażma matul l-istudju; madankollu d-doża tal-OCS tagħhom tnaqqset kull 4 ġimgħat matul il-perjodu ta' tnaqqis tal-OCS (ġimgħa 4-20), kemm-il darba nżamm il-kontroll tal-ażma. Il-punt finali primarju kien il-perċentwal ta' tnaqqis tad-doża tal-kortikosteroid mill-ħalq stmat fil-popolazzjoni totali, abbażi ta' tqabbil tad-doża tal-kortikosteroid

mill-halq fil-ġimghat 20 sa 24 li żammet kontroll tal-ażma mad-doża tal-kortikosteroid mill-halq li kienet instabet l-aħjar doża tiegħu qabel (fil-linja bażi).

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-linja bażi ta' dawn it-3 studji huma pprovduti f'Tabella 15 taħt.

Tabella 15: Id-Demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi tal-provi tal-ażma

Parametru	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1,902)	VENTURE (n=210)
Età medja (snin) (SD)	48.6 (13.0)	47.9 (15.3)	51.3 (12.6)
% Nisa	63.1	62.9	60.5
% Bojod	78.2	82.9	93.8
Tul ta' Żmien ta-Ażma (snin), medja ± SD	22.03 (15.42)	20.94 (15.36)	19.95 (13.90)
Qatt ma pejpu, (%)	77.4	80.7	80.5
Medja tat-taħrix fis-sena ta' qabel ± SD	2.17 (2.14)	2.09 (2.15)	2.09 (2.16)
L-użu ta' doži għoljin ta' ICS (%) ^a	49.5	51.5	88.6
FEV ₁ (L) qabel id-doża fil-linja bażi ± SD	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Medja tal-perċentwal ta' FEV ₁ imbassar fil-linja bażi (%) (± SD)	60.77 (10.72)	58.43 (13.52)	52.18 (15.18)
% Rversibilità (± SD)	26.85 (15.43)	26.29 (21.73)	19.47 (23.25)
Medja tal-punteġġ ACQ-5 (± SD)	2.74 (0.81)	2.76 (0.77)	2.50 (1.16)
Medja tal-punteġġ AQLQ (± SD)	4.02 (1.09)	4.29 (1.05)	4.35 (1.17)
Storja Medika Atopika % Totali (AD %, NP %, AR %)	72.9 (8.0, 10.6, 61.7)	77.7 (10.3, 12.7, 68.6)	72.4 (7.6, 21.0, 55.7)
Medja ta' FeNO ppb (± SD)	39.10 (35.09)	34.97 (32.85)	37.61 (31.38)
% ta' pazjenti b'FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49.9 21.6	49.6 20.5	54.3 25.2
Medja tat-total ta' IgE IU/mL (± SD)	435.05 (753.88)	432.40 (746.66)	430.58 (775.96)
Medja tal-ġhadd tal-eosinofili fil-linja bażi (± SD) ċelluli/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% ta' pazjenti b'EOS ≥ 150 ċellula/mcL ≥ 300 ċellula/mcL	77.8 41.9	71.4 43.7	71.4 42.4

ICS, inhaled corticosteroid = kortikosteroid li jingibed man-nifs; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second = volum ta' arja sfurzata l-barra f'sekonda; ACQ-5, Asthma Control Questionnaire-5 = Kwestjonarju dwar il-Kontroll tal-Ażma 5; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire = Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja bl-Ażma; AD, atopic dermatitis = dermatite atopika; NP, nasal polyposis = polipozi fl-imnieher; AR, allergic rhinitis = rinite allergika; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide = porzjon ta' nitric oxide imneħhi man-nifs; EOS, blood eosinophil = eosinofil tad-dem

^ail-popolazzjoni fil-provi tal-ażma b'dupilumab kienet tinkludi pazjenti fuq doži medji u għoljin ta' ICS. Id-doża medja ta' ICS giet definita bħala ugwali għal 500 mcg fluticasone jew ekwivalenti kuljum.

Tahrir

Fil-popolazzjoni totali f'DRI12544 u QUEST l-individwi li kienu qed jirċievu dupilumab 200 mg jew 300 mg darba kull ġimagħtejn kellhom tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' taħrix sever tal-ażma meta mqabbla ma' placebo. Kien hemm tnaqqis akbar fit-taħrix f'individwi b'livelli oġhla ta' bijomarkaturi infjammatorji tat-tip 2 fil-linja bażi bħal eosinofili fid-demmi jew FeNO (Tabella 16 u Tabella 17).

Tabella 16: Rata ta' taħrix sever f'DRI12544 u QUEST (livelli tal-eosinofili fid-demmi fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL)

Trattament		EOS fid-demmi fil-linja bażi						
	≥150 ċellula/mcL				≥300 ċellula/mcL			
	Drabi ta’ tahrix fis-Sena			% tnaqqis	Drabi ta’ tahrix fis-Sena			% tnaqqis
	N	Rata (95% CI)	Proporzjo n tar-rata (95%CI)		N	Rata (95% CI)	Proporzjo n tar-rata (95%CI)	
Id-Drabi Kollha ta’ Tahrix Sever								
Studju DRI12544								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0.29 (0.16, 0.53)	0.28 ^a (0.14, 0.55)	72 %	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 ^c (0.11, 0.76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	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 %
Plaċebo	127	1.05 (0.69, 1.60)			68	1.04 (0.57, 1.90)		
Studju QUEST								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %
Plaċebo	232	1.01 (0.81, 1.25)			148	1.08 (0.85, 1.38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	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 %
Plaċebo	237	1.08 (0.88, 1.33)			142	1.24 (0.97, 1.57)		

^avalur p = 0.0003, ^bvalur p = 0.0001, ^cvalur p = 0.0116, ^dvalur p = 0.0024, ^evalur p < 0.0001 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agġustament għall-multipliċità); ^fvalur-p nominali < 0.0001

Tabella 17. Rata ta' taħrix sever fi QUEST definita mis-sottogruppi ta' FeNO fil-linja bażi

Trattament	Drabi ta' tahrir f'Sena			% tnaqqis
	N	Rata (95% CI)	Proporzjon tar-rata (95%CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0.35 (0.27, 0.45)	0.35 (0.25, 0.50) ^a	65 %
Plaċebo	162	1.00 (0.78, 1.30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0.43 (0.35, 0.54)	0.39 (0.28, 0.54) ^a	61 %
Plaċebo	172	1.12 (0.88, 1.43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0.33 (0.22, 0.48)	0.31 (0.18, 0.52) ^a	69 %
Plaċebo	71	1.057 (0.72, 1.55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0.39 (0.27, 0.558)	0.31 (0.19, 0.49) ^a	69 %
Plaċebo	75	1.27 (0.90, 1.80)		

^avalur p nominali < 0.0001

Fl-analiżi miġbura ta' DRI12544 u QUEST, rikoverar l-isptar u/jew visti l-emergenza minhabba taħrix sever naqsu b'25.5 % u 46.9 % b'dupilumab 200 mg jew 300 mg mogħti darba kull ġimagħtejn, rispettivament.

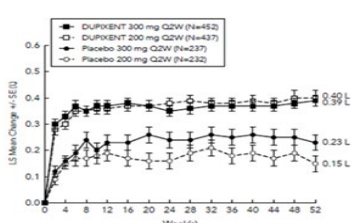
Funzjoni tal-pulmun

Židiet sinifikanti b'mod kliniku fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur ġew osservati f'gimgha 12 għal DRI12544 u QUEST. Kien hemm titjib akbar fl-FEV₁ f'individwi b'livelli oghla ta' bijomarkaturi ta' infjammazzjoni tat-tip 2 fil-linja baži bħal eosinofili fid-demm jew FeNO (Tabella 18 u Tabella 19).

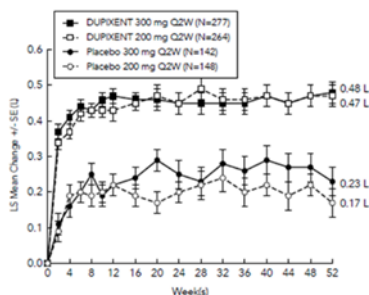
Titjib sinifikanti fl-FEV₁ ġie osservat sa minn gimgha 2 wara l-ewwel doża ta' dupilumab kemm għall-qawwiet tad-doża ta' 200 mg u 300 mg u nżammu sa gimgha 24 (DRI12544) u gimgha 52 fi QUEST (ara Figura 3).

Figura 3: Bidla medja mil-linja baži fl-FEV₁ (L) qabel il-bronkodilatatur maż-żmien (eosinofili fil-linja baži ≥ 150 u ≥ 300 ċelluli/mcL u FeNO ≥ 25 ppb) fi QUEST

QUEST: eosinofili fid-demm ≥ 150 ċellula/mcL



QUEST: eosinofili fid-demm ≥ 300 ċellula/mcL



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

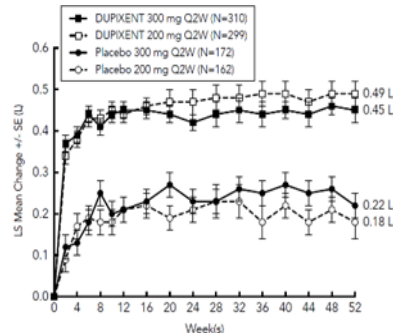


Tabella 18: Bidla medja mil-linja baži fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12 f'DRI12544 u QUEST (livelli tal-eosinofili fid-demm fil-linja baži ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL)

Trattament	EOS fid-demm fil-linja baži					
	≥ 150 ċellula/mcL			≥ 300 ċellula/mcL		
	N	Medja ta' LS Δ mill-linja baži L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)	N	Medja ta' LS Δ mill-linja baži L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)
Studju DRI12544						
Dupilumab200 mg Q2W	120	0.32 (18.25)	0.23 ^a (0.13, 0.33)	65	0.43 (25.9)	0.26 ^c (0.11, 0.40)
Dupilumab300 mg Q2W	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)	
Studju QUEST						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0.36 (23.6)	0.17 ^f (0.11, 0.23)	264	0.43 (29.0)	0.21 ^f (0.13, 0.29)
Placebo	232	0.18 (12.4)		148	0.21 (15.6)	

Dupilumab 300 mg Q2W	452	0.37 (25.3)	0.15 ^c (0.09, 0.21)	277	0.47 (32.5)	0.24 ^c (0.16, 0.32)
Plaċebo	237	0.22 (14.2)		142	0.22 (14.4)	

^avalur p < 0.0001, ^bvalur p = 0.0004, ^cvalur p = 0.0008, ^dvalur p = 0.0063, ^evalur p < 0.0001 (kollha statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multipliċità); ^fvalur-p nominali < 0.0001

Tabella 19: Bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12 u gimgha 52 fi QUEST skont is-sottogruppi ta' FeNO fil-linja bażi

Trattament	N	F'gimgha 12		F'gimgha 52	
		Medja ta' LS Δ mill-linja bażi L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)	Medja ta' LS Δ mill-linja bażi L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	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					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	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 %)	

^avalur p nominali < 0.0001

Kwalità tal-ħajja/riżultati rrappurtati mill-pazjenti fl-ażma

L-iskop finali sekondarju speċifikat minn qabel tar-rati ta' persuni li rrispondew ACQ-5 u AQLQ(S) ġie analizzat wara 24 ġimgha (DRI12544 u VENTURE) u 52 ġimgha (QUEST, Tabella 20). Ir-rata ta' persuni li rrispondew ġiet definita bħala titjib fil-punteġġ ta' 0.5 jew aktar (skala fuq firxa ta' 0-6 għal ACQ-5 u 1-7 għal AQLQ(S)). Titjib fl-ACQ-5 u fl-AQLQ(S) ġie osservat sa minn ġimgha 2 u nżamm għal 24 ġimgha f'1-istudju DRI12544 u 52 ġimgha fl-istudju QUEST. Riżultati jixxiebhu ġew osservati f' VENTURE.

Tabella 20: Rati ta' persuni li rrispondew ACQ-5 u AQLQ(S) f'gimgha 52 fi QUEST

PRO	Trattament	EOS ≥150 ċellula /mL		EOS ≥300 ċellula/mL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Rata ta' persuni li rrisponde w %	N	Rata ta' persuni li rrispondew (%)	N	Rata ta' persuni li rrispondew (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	72.9	239	74.5	262	74.4
	Plaċebo	20 1	64.2	124	66.9	141	65.2
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	70.1	248	71.0	277	75.8
	Plaċebo	21 7	64.5	129	64.3	159	64.2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	66.6	239	71.1	262	67.6

	Placebo	20 1	53.2	124	54.8	141	54.6
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	62.0	248	64.5	277	65.3
	Placebo	21 7	53.9	129	55.0	159	58.5

Studju ta' tnaqqis tal-kortikosteroid mill-halq (VENTURE)

VENTURE evalwa l-effett ta' dupilumab fuq it-tnaqqis tal-użu tal-kortikosteroid mill-halq għall-manteniment. Karatteristiċi tal-linja bażi huma ppreżentati f' Tabella 15. Il-pazjenti kienu ilhom fuq il-kortikosteroidi mill-halq għal mill-inqas 6 xhur qabel il-bidu tal-istudju. Il-medja tal-użu tal-kortikosteroidi mill-halq fil-linja bażi kien 11.75 mg fil-grupp tal-placebo u 10.75 mg fil-grupp li kien qed jirċievi dupilumab.

F'din il-prova ta' 24 ġimgħa, it-tahrix tal-ażma (iddefinit bħala żieda temporanja fid-doża tal-kortikosteroidi mill-halq għal mill-inqas 3 ijiem) naqas b'59% f'individwi li kienu qed jirċievu dupilumab meta mqabbel ma daww li kieu qed jirċievu placebo (rata annwalizzata ta' 0.65 u 1.60 għal dupilumab u l-grupp tal-placebo, rispettivament; rata ta' proporzjon 0.41 [95% CI 0.26, 0.63]) u t-titjib fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kien akbar f'individwi li kieu qed jirċievu dupilumab meta mqabbel ma daww li kienu qed jirċievu placebo (differenza medja ta' LS għal dupilumab versus placebo ta' 0.22 L [95% CI: 0.09 to 0.34 L]). Effetti fuq il-funzjoni tal-pulmuni u fuq it-tnaqqis tal-isteroidi mill-halq u t-tahrix kienu jixxiebbu irrISPettivament mill-livelli tal-bijomarkaturi ta' infjammazzjoni tat-tip 2 fil-linja bażi (eż. eosinofili fid-dem, FeNO). L-ACQ-5 u l-AQLQ(S) ġew stmati wkoll f' VENTURE u wrew titjib jixbah lil dak fi QUEST.

Ir-riżultati għal VENTURE skont il-bijomarkaturi fil-linja bażi huma ppreżentati fit-Tabella 21.

Tabella 21: Effett ta' dupilumab fuq it-tnaqqis fid-doża ta' OCS, VENTURE (Livelli tal-eosinofili fid-dem fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL u FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS fid-dem fil-linja bażi ≥ 150 ċellula/mcL		EOS fid-dem fil-linja bażi ≥ 300 ċellula/mcL		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Placebo N=57
Punt finali primarju (ġimgħa 24)						
Perċentwal ta' tnaqqis fl-OCS mil-linja bażi						
Medja totali tal-perċentwal ta' tnaqqis mil-linja bażi (%)	75.91	46.51	79.54	42.71	77.46	42.93
Differenza (%) [95% CI] (Dupilumab vs. placebo)	29.39 ^b (15.67, 43.12)		36.83 ^b (18.94, 54.71)		34.53 ^b (19.08, 49.97)	
Medjan % ta' tnaqqis fid-doża ta' OCS ta' kuljum mil-linja bażi	100	50	100	50	100	50
Perċentwal ta' tnaqqis mil-linja bażi	54.3	33.3	60.4	31.7	52.6	28.1
100 %	58.0	34.8	66.7	34.1	54.4	29.8
≥ 90 %	72.8	44.9	77.1	41.5	73.7	36.8
≥ 75 %	82.7	55.1	85.4	53.7	86.0	50.9
≥ 50 %	87.7	66.7	85.4	63.4	89.5	66.7
> 0 %	12.3	33.3	14.6	36.6	10.5	33.3
L-ebda tnaqqis jew żieda fid-doża ta' OCS, jew waqfu mill-istudju						

Punt finali sekondarju (ġimgha 24)^a						
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis fid-doża ta' OCS sa < 5 mg/jum	77	44	84	40	79	34
Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	4.29 ^c (2.04, 9.04)		8.04 ^d (2.71, 23.82)		7.21 ^b (2.69, 19.28)	

^amodelli ta' stimi permezz ta' regressjoni loġistika, ^bvalur p nominali < 0.0001, ^cvalur p nominali = 0.0001, ^dvalur p = 0.0002

Studju t'estensjoni fit-tul (TRAVERSE)

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab f'2,193 adult u 89 adoloxxent b'ażma moderata għal severa, li jinkludu 185 adult b'ażma dipendenti fuq kortikosteroidi orali, li kienu pparteċipaw f'provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab (DRI12544, QUEST, u VENTURE), ġiet evalwata f'studju t'estensjoni *open-label* (TRAVERSE) (ara sezzjoni 4.8). L-effikaċja ġiet ikkalkulata bħala punt finali sekondarja, kienet simili għar-risultati osservati fl-istudji prinċipali u nżammet sa 96 ġimgha. Fl-adulti b'ażma dipendenti fuq kortikosteroidi orali, kien hemm tnaqqis sostnut f'episodji ta' aggravar tal-ażma u titjib fil-funzjoni tal-pulmun sa 96 ġimgha, minkejja tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' kortikosteroidi orali.

Studju pedjatriku (6 sa 11-il sena; VOYAGE)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi ġew evalwati f'studju multiċentriku, ikkontrollat bil-plaċebo, *double-blind*, magħmul b'mod arbitrarju u li dam 52 ġimgha (VOYAGE), f'408 pazjenti 6 sa 11-il sena, b'ażma moderata għal severa fuq doża medja jew għolja ta' ICS u medikazzjoni waħda ta' kontroll jew doża għolja ta' ICS waħdu. B'mod arbitrarju l-pazjenti ġew mogħtija dupilumab (N=273) jew plaċebo li jixbhu (N=135) ġimgha iva u ġimgha le skont il-piż tal-ġisem ≤ 30 kg jew > 30 kg, rispettivament. L-effikaċja ġiet evalwata f'popolazzjonijiet b'infjammazzjoni tat-tip 2 iddefinita bħala livelli ta' eosinofili fid-demem ta' ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb.

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwalizzata t'avvenimenti ta' taħrix sever matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo ta' 52 ġimgha u l-punt finali prinċipali sekondarju kien il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bronkodilatatur f'ġimgha 12. Punti finali sekondarji addizzjonali jinkludu l-bidla medja mil-linja bażi u fir-rati ta' persuni li rrispondew fil-puntegġi ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi għal VOYAGE huma pprovduti f'Tabella 22 hawn taħt.

Tabella 22. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi għal VOYAGE

Parametru	EOS ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellula/mcL (N = 259)
Età medja (snin) (SD)	8.9 (1.6)	9.0 (1.6)
% Nisa	34.3	32.8
% Bojod	88.6	87.3
Piż medju tal-ġisem (kg)	36.09	35.94
Taħrixiet medji fis-sena preċedenti (± SD)	2.47 (2.30)	2.64 (2.58)
Doża ICS (%)		
Medja	55.7	54.4
Għolja	43.4	44.4

FEV ₁ (L) qabel id-doża fil-linja bażi (± SD)	1.49 (0.41)	1.47 (0.42)
Perċentwal medju ta' FEV ₁ imbassar (%) (±SD)	77.89 (14.40)	76.85 (14.78)
% medju ta' reversibilità (± SD)	27.79 (19.34)	22.59 (20.78)
Punteġġ medju ACQ-7-IA (± SD)	2.14 (0.72)	2.16 (0.75)
Punteġġ medju PAQLQ(S)-IA (± SD)	4.94 (1.10)	4.93 (1.12)
Passat Mediku Atopiku % in Ġenerali (AD %, AR %)	94 (38.9, 82.6)	96.5 (44.4, 85.7)
Medjan tat-total ta' IgE IU/mL (± SD)	905.52 (1140.41)	1077.00 (1230.83)
Medja ta' FeNO ppb (± SD)	30.71 (24.42)	33.50 (25.11)
% ta' pazjenti b'FeNO ppb ≥ 20	58	64.1
Medja ta' għadd ta' Eosinofili fil-linja bażi (± SD) celluli/mcL	570 (380)	710 (360)
% ta' pazjenti b'Eos ≥ 150 cellula/mcL ≥ 300 cellula/mcL	94.6 74	0 100

ICS = *inhaled corticosteroid*; FEV₁ = *Forced expiratory volume in 1 second*; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; AD = *atopic dermatitis*; AR = *allergic rhinitis*; EOS = *blood eosinophil*; FeNO = *fraction of exhaled nitric oxide*

Dupilumab naqqas b'mod sinifikanti r-rata annwalizzata t'avvenimenti ta' tahrir t'azma severa matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa meta mqabbel ma' placebo fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni tat-tip 2 u fil-popolazzjoni ddefinita permezz ta' livell ta' eosinofili fid-demm ta' ≥ 300 celluli/mcL fil-linja bażi jew FeNO ≥ 20 ppb fil-linja bażi. Ġew osservati titjibiet klinikament sinifikanti fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12. Ġew osservati titjibiet ukoll għal ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA f'ġimgħa 24 u dawn inżammu f'ġimgħa 52. Ġew osservati rati akbar ta' persuni li rrispondew għal ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA meta mqabbel ma' placebo f'ġimgħa 24. Ir-riżultati t'effikaċja għal VOYAGE huma ppreżentati f'Tabella 23.

Fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni tat-tip 2, il-bidla medja LS mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12 kien 0.22 L fil-grupp ta' dupilumab u 0.12 L fil-grupp ta' placebo, b'differenza medja f'LS kontra placebo ta' 0.10 L (95% CI: 0.04, 0.16). L-effett tat-trattament inżamm tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa, b'differenza medja f'LS kontra placebo f'ġimgħa 52 ta' 0.17 L (95% CI: 0.09, 0.24).

Fil-popolazzjoni ddefinita permezz ta' livell ta' eosinofili fid-demm ta' ≥ 300 celluli/mcL fil-linja bażi, il-bidla medja LS mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12 kien 0.22 L fil-grupp ta' dupilumab u 0.12 L fil-grupp ta' placebo, b'differenza medja f'LS kontra placebo ta' 0.10 L (95% CI: 0.03, 0.17). L-effett tat-trattament inżamm tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa, b'differenza medja f'LS kontra placebo f'ġimgħa 52 ta' 0.17 L (95% CI: 0.09, 0.26).

Fiz-żewġ popolazzjonijiet t'effikaċja primarja, kien hemm titjib ta' malajr fl-FEF_{25-75%} u FEV₁/FVC (id-differenza bdiet tiġi osservati minn kmieni mit-2 ġimgħa) u nżammet tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa, ara Tabella 23.

Tabella 23: Rata ta' tahririet severi, bidla medja mil-linja bażi f'FEV₁, rati ta' persuni li rrispondew ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA f'VOYAGE

Trattament	EOS ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb	EOS ≥ 300 cellula/mcL	FeNO ≥ 20 ppb
------------	--	--------------------------	------------------

Rata ta' taħrixiet severi annwalizzati tul 52 ġimgħa									
	N	Rata (95% CI)	Proporzjon ta' rata (95% CI)	N	Rata (95% CI)	Proporzjon ta' rata (95% CI)	N	Rata (95% CI)	Proporzjon ta' rata (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	0.305 (0.223, 0.416)	0.407 (0.274, 0.605)	175	0.235 (0.160, 0.345)	0.353 (0.222, 0.562)	141	0.271 (0.170, 0.432)	0.384 (0.227, 0.649)
Plaċebo	114	0.748 (0.542, 1.034)		84	0.665 (0.467, 0.949)		62	0.705 (0.421, 1.180)	
Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV1 imbassar f'ġimgħa 12									
	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	10.53	5.21 (2.14, 8.27)	168	10.15	5.32 (1.76, 8.88)	141	11.36	6.74 (2.54, 10.93)
Plaċebo	110	5.32		80	4.83		62	4.62	
Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEF 25-75% imbassar f'ġimgħa 12									
	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16.70	11.93 (7.44, 16.43)	168	16.91	13.92 (8.89, 18.95)	141	17.96	13.97 (8.30, 19.65)
Plaċebo	110	4.76		80	2.99		62	3.98	
Bidla medja mil-linja bażi f'FEV ₁ /FVC % f'ġimgħa 12									
	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5.67	3.73 (2.25, 5.21)	168	6.10	4.63 (2.97, 6.29)	141	6.84	4.95 (3.08, 6.81)
Plaċebo	110	1.94		80	1.47		62	1.89	
ACQ-7-IA f'ġimgħa 24 ^a									
	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)

Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	79.2	1.82 (1.02, 3.24)	175	80.6	2.79 (1.43, 5.44)	141	80.9	2.60 (1.21, 5.59)
Plaċebo	114	69.3		84	64.3		62	66.1	
PAQLQ(S)-IA f'gimgha 24^a									
	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondew %	OR vs. plaċebo (95% CI)
Dupilumab 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)
Plaċebo	107	65.4		81	63.0		61	67.2	

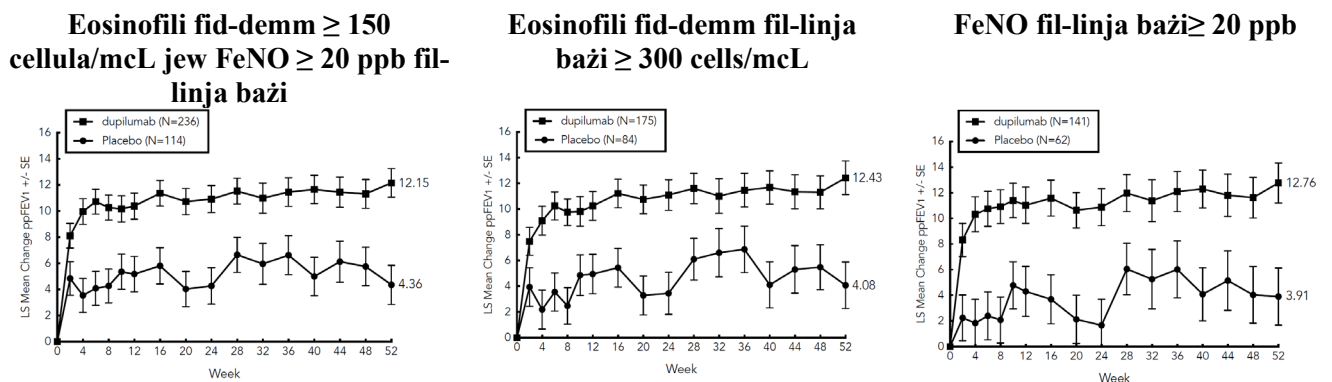
^air-rata ta' persuni li rrispondew kienet definita b'hal titjib fil-punteġġ ta' 0.5 jew iżjed (marġni ta' skala 0-6 għal ACQ-7-IA u 1-7 għal PAQLQ(S))

^bvalur-p < 0.0001; ^cvalur-p < 0.001; ^dvalur-p < 0.01 (kollha statistikament sinifikanti vs plaċebo b'agġustament għall-multipliċità); ^evalur-p nominali < 0.0001, ^fvalur-p nominali < 0.01, ^gvalur-p nominali < 0.05

Gie osservat titjib sinifikanti fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar minn kmieni mit-2 ġimgha u nżamm tul it-52 ġimgha fl-istudju VOYAGE.

It-titjib maż-żmien fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar f'VOYAGE huwa muri f'Figura 4.

Figura 4: Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bonkodilatatur (L) maż-żmien f'VOYAGE (eosinofili fid-demm ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb fil-linja bażi, eosinofili fil-linja bażi ≥ 300 cellula/mcL, u FeNO fil-linja bażi ≥ 20 ppb)



F'VOYAGE, fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni tat-tip 2, il-medja annwalizzata tat-total tan-numru ta' korsijiet ta' kortikosteroidi sistemici minhabba l-ażma tnaqset b'59.3% kontra plaċebo (0.350 [95% CI: 0.256, 0.477] kontra 0.860 [95% CI: 0.616, 1.200]). Fil-popolazzjoni definita permezz ta' eosinofili fid-demm fil-linja bażi ≥ 300 cellula/mcL, il-medja annwalizzata tat-total tan-numru ta' korsijiet ta' kortikosteroidi sistemici minhabba l-ażma tnaqset b'66.0% kontra plaċebo (0.274 [95% CI: 0.188, 0.399] kontra 0.806 [95% CI: 0.563, 1.154]).

Dupilumab tejjeb l-istat ta' saħħa in ġenerali kif imkejje mill-European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) fiż-żewġ popolazzjonijiet tal-infjammazzjoni tat-tip 2 u tal-ghadd ta' eosinofili fid-demm fil-linja bażi ta' ≥ 300 cellula/mcL f'gimgha 52; id-differenza medja f'LS kontra plaċebo kienet 4.73 (95% CI: 1.18, 8.28), u 3.38 (95% CI: -0.66, 7.43), rispettivament.

Dupilumab naqqas l-impatt tal-ażma tal-pazjent pedjatriku fuq il-kwalità tal-ħajja tal-persuna li qiegħda tieħu ħsieb il-pazjent kif imkejjel mill-*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) fiż-żewġ popolazzjonijiet tal-infjammazzjoni tat-tip 2 u tal-ghadd ta' eosinofili fid-demem fil-linja bażi ta' ≥ 300 cellula/mcL f'gimgha 52; id-differenza medja f'LS kontra placebo kienet 0.47 (95% CI: 0.22, 0.72), u 0.50 (95% CI: 0.21, 0.79), rispettivament.

Studju t'estensjoni fit-tul (EXCURSION)

L-effikaċja ta' dupilumab, imkejla bħala punt finali sekondarju, giet evalwata f'365 pazjent pedjatriku bl-ażma (6 sa 11-il sena) fl-istudju t'estensjoni fit-tul (EXCURSION). It-tnaqqis fit-tahrixiet li kellhom bżonn ta' dhul fl-isptar u/jew viżti fil-kamra tal-emergenza nżammu u nżamm ukoll it-tnaqqis fl-espożizzjoni għall-kortikosteroidi sistemici orali. Inżamm it-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif osservat minn numru ta' parametri li jinkludu persentaġġ ta' FEV₁ imbassar, persentaġġ ta' FVC imbassar, proporzjon FEV₁/FVC u persentaġġ ta' FEF 25-75% imbassar. Barra minn hekk, 75% tal-pazjenti kisbu u/jew żammew funzjoni normali tal-pulmun b'persentaġġ ta' FEV₁ imbassar b'tehid ta' bronkodilatatur minn qabel ta' $> 80\%$ sa fl-aħħar ta' EXCURSION. L-effikaċja nżammet sa tul kumulattiv ta' trattament ta' 104 gimghat (VOYAGE u EXCURSION).

Effikaċja klinika f'rinosinusite kronika b'polipozi nażali (CRSwNP)

Il-programm ta' żvilupp ta' rinosinusite kronika b'polipozi nażali (CRSwNP) kien jinkludi żewġ studji kkontrollati bi placebo, magħmula b'mod arbitrarju, double-blind, grupp parallel, multiċentriku, (SINUS-24 u SINUS-52) f'724 pazjent ta' 18-il sena u iżjed li diġà kienu qed jiehdu kortikosteroidi intranażali (INCS- *intranasal corticosteroids*). Dawn l-istudji kienu jinkludu pazjenti b'CRSwNP severa minkejja kirurgija sino-nażali preċedenti jew trattament bi jew li ma setgħux jirċievu kortikosteroidi sistemici fl-aħħar sentejn. Għajuna permezz ta' kortikosteroidi sistemici jew kirurgija kienet amMESSA fl-istudji skont kif iħoss l-investigatur. Il-pazjenti kollha kellhom opaċifikazzjoni tas-sinus fuq il-Lund MacKay (LMK) sinus CT scan u 73 % sa 90 % tal-pazjenti kellhom opaċifikazzjoni tas-sinus kollha. Il-pazjenti ġew mqassma skont il-passat mediku tagħhom ta' kirurgija preċedenti u mard fl-istess ħin ta' ażma/mard respiratorju li mar għall-agħar minhabba mediċina mhux sterojde antiinfjammatorja (NSAID-ERD-*nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*).

Il-punti finali koprimarji ta' effikaċja kienu l-bidla mil-linja bażi sa gimgha 24 fil-punteġġ ta' polipi nażali endoskopici bilaterali (NPS-*nasal polyp score*) skont kif ggradat minn qarreja *central blinded*, u l-bidla mil-linja bażi sa gimgha 24 fil-punteġġ ta' kongestjoni/sadd nażali fuq medja ta' 28 gurnata (NC-*nasal congestion*), skont kif iddeterminat mill-pazjent permezz ta' dijarju ta' kuljum. Għal NPS, polipi fuq kull naħa tal-imnieher kienu ggradati fuq skala kategorika (0=ebda polipu; 1=polipi żgħar fil-mejatu tan-nofs li ma laħqux taħt il-bordura inferjuri tat-turbinat tan-nofs; 2=polipi li laħqu taħt il-bordura inferjuri tat-turbinat tan-nofs; 3=polipi kbar li laħqu l-bordura ta' taħt tat-turbinat inferjuri jew polipi li qegħdin fin-nofs tat-turbinat tan-nofs; 4=polipi kbar li jikkawża ostruzzjoni totali tal-kavità nażali inferjuri). Il-punteġġ totali kien is-somma tal-punteġġi tal-lemin u tax-xellug. Il-kongestjoni nażali kien iggradat ta' kuljum mis-sugġetti skont skala kategorika ta' severità 0 sa 3 (0=ebda sintomu 1=sintomi ħfief; 2=sintomi moderati; 3=sintomi severi).

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi ta' dawn iż-żewġ studji huma pprovduti f'tabella 24 hawn taħt.

Tabella 24: Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-istudji CRSwNP

Parametru	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Età medja (snin) (SD)	50.49 (13.39)	51.95 (12.45)
% Irgiel	57.2	62.3
Medja ta' kemm dam is-CRSwNP (snin)(SD)	11.11 (9.16)	10.94 (9.63)
Pazjenti b' ≥ 1 kirurgija preċedenti (%)	71.7	58.3

Pazjenti b'użu ta' kortikosteroidi sistemici fl-aħħar sentejn (%)	64.9	80.1
Medja ta' NPS ^a endoskopika bilaterali (SD), margni 0–8	5.75 (1.28)	6.10 (1.21)
Medja ta' punteġġ ta' kongestjoni nażali (NC) ^a (SD) margni 0–3	2.35 (0.57)	2.43 (0.59)
Medja ta' punteġġ totali ta' LMK sinus CT ^a (SD), margni 0–24	19.03 (4.44)	17.96 (3.76)
Medja ta' punteġġ fit-test tax-Xamm (UPSIT) ^a (SD), margni 0–40	14.56 (8.48)	13.61 (8.02)
Medja ta' punteġġ fin-nuqqas ta' xamm ^a (AM), (SD) margni 0–3	2.71 (0.54)	2.75 (0.52)
Medja fil-punteġġ totali SNOT-22 ^a (SD), margni 0–110	49.40 (20.20)	51.86 (20.90)
Medja tal-iskala ta' severità ta' Rinosinusite ^a (VAS), (SD) 0–10 cm	7.68 (2.05)	8.00 (2.08)
Medja ta' eosinofili fid-demem (ċelloli/mcL)(SD)	437 (333)	431 (353)
Medja totali ta' IgE IU/mL (SD)	211.97 (275.73)	239.84 (341.53)
Passat Mediku ta' Atopija (mard infjammatorji ta' tip 2) % Globali	75.4 %	82.4 %
Ażma (%)	58.3	59.6
Medja ta' FEV ₁ (L)(SD)	2.69 (0.96)	2.57 (0.83)
Medja ta' FEV ₁ persentaġġ imbassar (%) (SD)	85.30 (20.23)	83.39 (17.72)
Medja tal-punteġġ ACQ-6 ^a (SD)	1.62 (1.14)	1.58 (1.09)
NSAID-ERD (%)	30.4	26.8

^apunteġġi aktar għolja jindikaw severità aktar għolja tal-marda hlief għal UPSIT fejn punteġġi aktar għolja jindikaw tnaqqis fis-severità tal-marda; SD=standard deviation; AM = filghodu; NPS = *nasal polyps score*; UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test*; SNOT-22 = *22-item Sino-Nasal Outcome Test*; VAS = *visual analogue scale*; FEV₁ = *Forced expiratory volume in 1 second*; ACQ-6 = *Asthma Control Questionnaire-6*; NSAID-ERD= *aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*

Rispons Kliniku (SINUS-24 u SINUS-52)

Ir-riżultati għall-punti finali primarji u sekondarji fl-istudji ta' CRSwNP huma ppreżentati f'Tabella 25.

Tabella 25: Ir-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji fil-provi CRSwNP

	SINUS -24					SINUS -52				
	Plaċebo (n=133)		Dupilumab 300mg Q2W (n=143)		Differenza medja LS vs. plaċebo (95%CI)	Plaċebo (n=153)		Dupilumab 300mg Q2W (n=295)		Differenza medja LS vs. Plaċebo (95%CI)
Punti finali primarji f'gimgha 24										
Puntegġi	Medja ta' linja baži	Bidla medja LS	Medja ta' linja baži	Bidla medja LS		Medja ta' linja baži	Bidla medja LS	Medja ta' linja baži	Bidla medja LS	
NPS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -1.69)	5.96	0.10	6.18	-1.71	-1.80 (-2.10, -1.51)
NC	2.45	-0.45	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.38	-0.38	2.46	-1.25	-0.87 (-1.03, -0.71)
Punti finali sekondarji ewlenin f'gimgha 24										

Punteġġi	Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS	Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS		Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS	Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS	
Punteġġ LMK sinus CT scan	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)
Punteġġ ta' sintomi totali	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)
Nuqqas ta' xamm	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)

Tnaqqis fil-punteġġ jindika titjib hlief għal UPSIT fejn żieda jindika titjib.

Il-punteġġ ta' sintomi totali huwa punteġġ kompożitu ta' severità li jikkonsisti fis-somma tas-sintomi ta' kuljum ta' NC, nuqqas ta' xamm, u rinorreja anterjuri/posterjuri. NC = *nasal congestion*, NPS = *nasal polyposis score*; LMK = *Lund-MacKay total CT score*; UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test*; SNOT-22 = *22-item Sino-Nasal Outcome Test*; TSS = *total symptom score*; VAS = *visual analogue scale for rhinosinusitis* (valuri-p kollha <0.0001, (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agġustament għall-multipliċità); nominali għal VAS)

Ir-riżultati tal-istudju SINUS-52 f'gimgha 52 huma pprezentati f'Tabella 26.

Tabella 26: Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 fl-istudju SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg Q2W (n=150)		Differenza medja LS vs. Placebo (95%CI)	Dupilumab 300mg Q2W-Q4W (n=145)		Differenza medja LS vs. Placebo (95%CI)
	Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS	Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS		Medja ta' linja bażi	Bidla medja LS	
NPS	5.96	0.15	6.07	-2.24	-2.40 ^a (-2.77, -2.02)	6.29	-2.06	-2.21 ^b (-2.59, -1.83)
NC	2.38	-0.37	2.48	-1.35	-0.98 ^a (-1.17, -0.79)	2.44	-1.48	-1.10 ^b (-1.29, -0.91)
Punteġġ LMK sinus CT scan	19.55	0.11	18.42	-6.83	-6.94 ^b (-7.87, -6.01)	17.81	-5.60	-5.71 ^b (-6.64, -4.77)
Punteġġ ta' sintomi totali	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)
Nuqqas ta' Xamm	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	7.78	-4.39	-3.46 ^b

					(-4.46, -3.17)			(-4.10, -2.81)
--	--	--	--	--	----------------	--	--	----------------

Tnaqqis fil-puntegġ jindika titjib ħlief għal UPSIT fejn zieda jindika titjib.

Il-puntegġ ta' sintomi totali huwa puntegġ kompożitu ta' severità li jikkonsisti fis-somma tas-sintomi ta' kuljum ta' NC, nuqqas ta' xamm, u rinorreja anterjuri/posterjuri.

NC = nasal congestion, NPS = nasal polyposis score; LMK = Lund-MacKay total CT score; UPSIT = University of Pennsylvania smell identification test; SNOT-22 = 22-item Sino-Nasal Outcome Test; TSS = total symptom score; VAS = visual analogue scale for rhinosinusitis

(^avalur-p < 0.0001 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agġustament għall-multiplikità); ^b valur-p nominali < 0.0001

Kienet osservata effikaċja statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti f'SINUS-24 fir-rigward ta' titjib fil-puntegġ NPS endoskopiku bilaterali f'gimgha 24. Fil-perjodu wara t-trattament meta l-pazjenti ma kinux fuq dupilumab, l-effett tat-trattament naqas maż-żmien (ara Figura 5a). Riżultati simili dehru wkoll f'SINUS-52 kemm f'gimgha 24 u kemm f'gimgha 52 b'titjib progressiv maż-żmien (ara Figura 5b).

Figura 5. Bidla medja LS mil-linja bażi fil-puntegġ ta' polipi nażali bilaterali (NPS) f'SINUS-24 u SINUS-52 – popolazzjoni ITT.

Figura 5a. SINUS-24

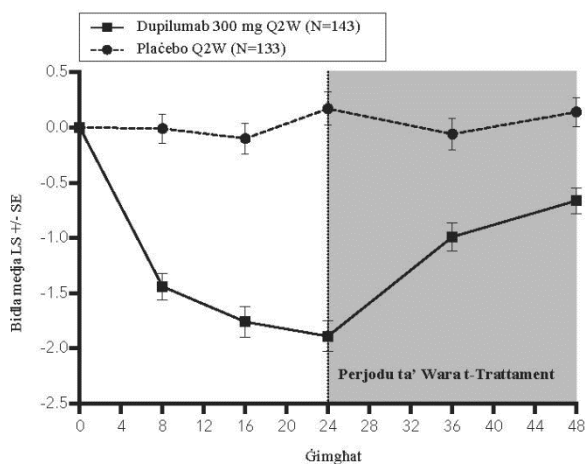
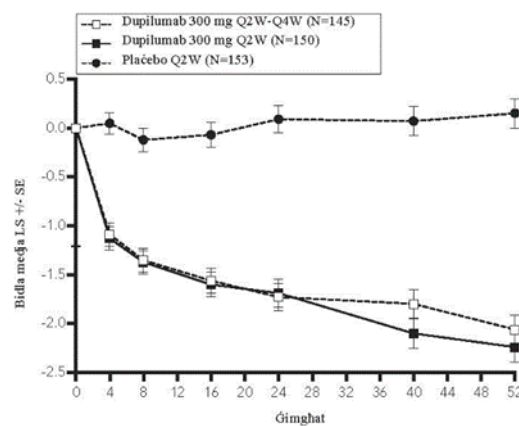


Figura 5b. SINUS-52

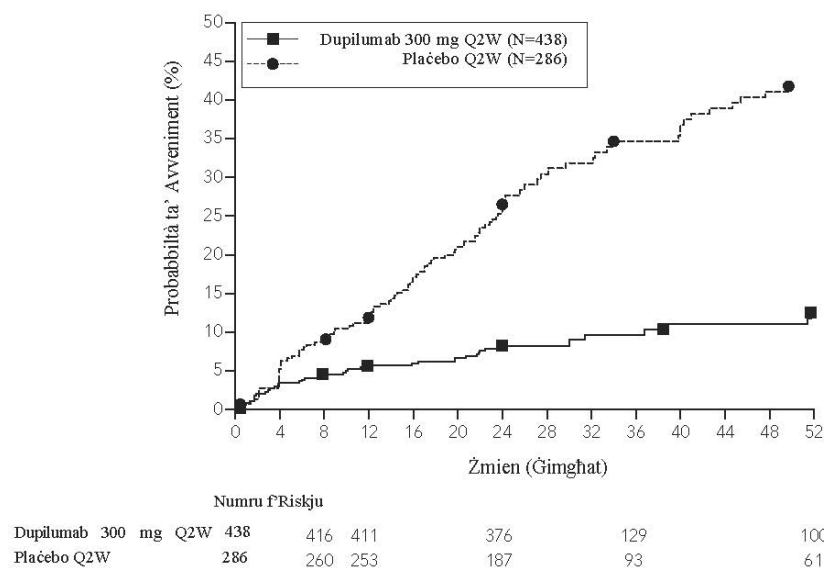


Fiz-żewġ studji, titjib sinifikanti f'NC u fis-severità tan-nuqqas ta' xamm ta' kuljum ġie osservat kmieni mill-ewwel evalwazzjoni f'gimgha 4. Id-differenza medja f'LS għal NC f'gimgha 4 fil-grupp ta' dupilumab kontra placebo kien -0.41 (95% CI: -0.52, -0.30) f'SINUS-24 u -0.37 (95% CI: -0.46, -0.27) f'SINUS-52. Id-differenza medja f'LS għan-nuqqas ta' xamm f'gimgha 4 fil-grupp ta' dupilumab kontra placebo kien -0.34 (95% CI: -0.44, -0.25) f'SINUS-24 u -0.31 (95% CI: -0.41, -0.22) f'SINUS-52. Ġie osservat tnaqqis fil-proporzjon ta' pazjenti b'anosmja f'SINUS-24 u SINUS-52. Fil-linja bażi, 74 % sa 79 % tal-pazjenti kellhom anosmja, li tnaqqas għal 24 % f'SINUS-24 u 30 % f'SINUS-52 f'gimgha 24, meta mqabbel ma ebda bidla f'placebo. Ġie osservat titjib fil-fluss inspiratorju qawwi nażali (NPIF - nasal peak inspiratory flow) f'SINUS-24 u SINUS-52 f'gimgha 24. Id-differenza medja f'LS fil-grupp ta' dupilumab kontra placebo kien ta' 40.4 L/min (95% CI: 30.4, 50.4) u 36.6 L/min (95% CI: 28.0, 45.3), rispettivament.

Fost il-pazjenti b'rhinosinusite b'puntegġ VAS >7 fil-linja bażi, persentaġġ aktar għoli ta' pazjenti kisebVAS ≤7 fil-grupp ta' dupilumab meta mqabbel mal-grupp ta' placebo (83.3 % kontra 39.4 % f'SINUS-24 u 75.0 % kontra 39.3 % f'SINUS-52) f'gimgha 24.

Fil-ġabra t'analizi speċifikata minn qabel taż-żewġ studji u aġġustati għal multipliċità, it-trattament b'dupilumab irriżulta f'tnaqqis sinifikanti fl-użu ta' kortikosteroidi sistemici u fil-bżonn ta' kirurġija sino-nażali kontra placebo (HR ta' 0.24; 95% CI: 0.17, 0.35) (ara Figura 6). Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn ta' kortikosteroidi sistemici tnaqqas b'74 % (HR ta' 0.26; 95% CI: 0.18, 0.38). In-numru totali ta' korsijiet ta' kortikosteroidi sistemici kull sena tnaqqas b'75 % (RR ta' 0.25; 95% CI: 0.17, 0.37). Il-medja tad-doża totali individwali ta' kortikosteroidi sistemici preskritti f'sena (f'mg) matul il-perjodu ta' trattament kien 71 % inqas fil-grupp miġbur kollu ta' dupilumab meta mqabbel mal-grupp miġbur kollu ta' placebo (60.5 [531.3] mg kontra 209.5 [497.2] mg, rispettivament). Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn ta' operazzjoni tnaqqas b'83 % (HR of 0.17; 95% CI: 0.07, 0.46).

Figura 6. Dijagramma Kaplan Meier għal żmien sal-ewwel użu ta' kortikosterojdi sistemiku u/jew kirurġija sino-nażali matul il-perjodu ta' trattament – popolazzjoni ITT [SINUS-24 u SINUS-52 miġbura]



L-effetti ta' dupilumab fuq il-punti finali primarji ta' NPS u kongestjoni nażali u l-punt finali ewlieni sekondarju tal-punteġġ ta' LMK sinus CT scan kienu konsistenti f'pazjenti b'kirurġija preċedenti u mingħajr kirurġija preċedenti.

F'pazjenti li għandhom ukoll l-ażma, ġie osservat titjib sinifikanti fl-FEV₁ u ACQ-6 f'gimgha 24 irrISPettivament mil-livelli ta' eosinofili fid-demem fil-linja bażi. Il-ġabra tal-bidla medja f'LS mil-linja bażi f'FEV₁ f'gimgha 24 għal dupilumab 300 mg Q2W kien ta' 0.14 vs -0.07 L għal placebo, għal differenza ta' 0.21 L (95% CI: 0.13, 0.29). Barra minn hekk, titjib fl-FEV₁ kienu nnotati mill-ewwel evalwazzjoni wara l-linja bażi, f'gimgha 8 f'SINUS-24 u f'gimgha 4 f'SINUS-52. Fiż-żewġ studji ġie osservat titjib fl-ACQ-6 f'pazjenti li għandhom ukoll l-ażma. Rispons ġie definit bħala titjib fil-punteġġ ta' 0.5 jew iżjed. Id-differenza medja LS fil-grupp ta' dupilumab kontra placebo f'gimgha 24 kienet ta' -0.76 (95% CI: -1.00 to -0.51) f'SINUS-24 u -0.94 (95% CI: -1.19, -0.69) f'SINUS-52.

Ir-rata ta' rispons ACQ-6 għal dupilumab 300 mg Q2W għal SINUS-24 f'gimgha 24 kienet ta' 56 % kontra 28 % f'placebo (odds ratio 3.17; 95% CI: 1.65, 6.09). Ir-rata ta' rispons ACQ-6 għal dupilumab 300 mg Q2W għal SINUS-52 kienet ta' 46 % kontra 14 % placebo f'gimgha 52 (odds ratio 7.02; 95% CI: 3.10, 15.90).

F'pazjenti b'NSAID-ERD, l-effetti ta' dupilumab fuq il-punti finali primarji ta' NPS u NC u l-punt finali sekondarju ewlieni tal-punteġġ ta' LMK sinus CT scan kienu konsistenti ma' dawk osservati fil-popolazzjoni CRSwNP in generali.

Effikaċja klinika fi prurigo nodularis (PN)

Il-programm ta' żvilupp ta' prurigo nodularis (PN) kien jinkludi żewġ studji arbitrarji ta' 24 gimgha, b'hafna ċentri, ikkontrollati bi placebo, bi grupp parallell, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (PRIME u PRIME2) fi 311-il pazjent b'età ta' 18-il sena u aktar b'PN minn moderat sa sever, iddefinit bħala prurite severa (WI-NRS ≥ 7 fuq skala minn 0 sa 10) u ta' 20 ferita nodulari jew aktar, li l-marda tagħhom ma kinitx ikkontrollata tajjeb b'terapiji topikali ordnati b'riċetta jew meta dawk it-terapiji ma kinux xierqa. PRIME u PRIME2 evalwaw l-effetti ta' dupilumab fuq it-titjib tal-hakk kif ukoll l-effett tiegħu fuq il-feriti PN, l-Indiċi Dermatoloġiċi dwar il-Kwalità tal-Hajja (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*), Skala ta' Ansjetà u Depressjoni tal-Isptar (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) u wġiġh fil-ġilda.

F'dawn iż-żewġ studji, il-pazjenti jew irċiew dupilumab 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) taħt il-ġilda f'jum 1, segwit minn 300 mg darba fil-ġimgħa ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W) għal 24 ġimgħa, jew inkella placebo pariġġ.

F'dawn l-istudji, il-medjan tal-età kien 49.5 snin, il-medjan tal-piż kien 71.3 kg, 65.3% tal-pazjenti kienu nisa, 56.6% kienu Bojod, 6.1% kienu Suwed, u 34.1% kienu Asjatiċi. Fil-linja bażi, il-medja ta' WI-NRS kienet 8.5, 66.3% kellhom minn 20 sa 100 nodula (moderat), 33.7% kellhom aktar minn 100 nodula (sever), 99.7% rċiew terapiji topikali preċedenti, 12.5% irċiew kortikosteroidi sistemici preċedenti, 20.6% rċiew immunosoppressanti sistemici mhux steroidi preċedenti, u 4.5% gabapentinoids preċedenti. Hdax fil-mija tal-pazjenti kienu qed jiehdu dożi stabbli ta' antidepressanti fil-linja bażi u ntalbu jkomplu jiehdu dawn il-medicini matul l-istudju. 43.4 % kellhom storja medika ta' atopija (ddefinita bħala storja medika ta' AD, rinite/rinokonguntivite allergika, aźma jew allergija għal xi ikel).

Il-WI-NRS huwa magħmul minn oġġett wiehed, ikklassifikat fuq rata minn 0 ("l-ebda ħakk") sa 10 ("l-iktar ħakk gravi immaġinabbli"). Il-parteciċipanti ġew mitluba jikklassifikaw ir-rata tal-aġar prurite (ħakk) fl-aħħar 24 siegħa permezz ta' din l-iskala. L-IGA PN-S hija skala li tkejjel in-numru apossimattiv ta' noduli permezz ta' skala ta' 5 stadji minn 0 (ċar) sa 4 (sever).

L-iskop finali ta' effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib (tnaqqis) fil-WI-NRS $b' \geq 4$. Skopijiet finali sekondarji importanti kienu jinkludu l-proporzjon ta' parteciċipanti b'IGA PN-S 0 jew 1 (l-ekwivalenti ta' 0-5 noduli).

Ir-riżultati ta' effikaċja għal PRIME u PRIME2 huma ppreżentati f'Tabella 27 u Figuri 7 u 8.

Tabella 27: Riżultati tal-Iskopijiet Finali Primarji u Sekondarji fi PRIME u PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Plaċebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo	Plaċebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo
Proporzjon ta' pazjenti b'titjib (tnaqqis) f'WI-NRS b'≥4 punti mil- linja bażi f'ġimgħa 24 (Skop finali primarju fi PRIME) ^b	18.4%	60.0%	42.7% (27.76, 57.72)	19.5%	57.7%	42.6% (29.06, 56.08)
Proporzjon ta' pazjenti b'titjib (tnaqqis) f'WI-NRS b'≥4 punti mil- linja bażi f'ġimgħa 12. (Skop finali primarju fi 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)
Proporzjon ta' pazjenti b'IGA PN-S 0 jew 1 f'ġimgħa 24. ^b	18.4%	48.0%	28.3% (13.41, 43.16)	15.9%	44.9%	30.8% (16.37, 45.22)
Proporzjon ta' pazjenti kemm b'titjib (tnaqqis) f'WI-NRS b'≥4 punti mil-linja bażi sa Ġimgħa 24 kif ukoll IGA PN-S 0 jew 1 f'Ġimgħa 24 ^b	9.2%	38.7%	29.6% (16.42, 42.81)	8.5%	32.1%	25.5% (13.09, 37.86)
% ta' bidla mil-linja bażi f'WI- NRS f'ġimgħa 24 (SE)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, - 14.90)	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)
Bidla mil-linja bażi f'DLQI f'ġimgħa 24 (SE)	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)
Bidla mil-linja bażi fil-NRS ta' uġiġh fil-ġilda f'ġimgħa 24 (SE) ^c	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)
Bidla mil-linja bażi f'HADS f'ġimgħa 24 (SE) ^c	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)

^a Mhux aġġustat għal multipliċità fi PRIME.

^b Indivdwi li rċewwew trattament ta' salvataġġ aktar kmieni jew kellhom *data* nieqsa ġew meqjusa bħala individwi li ma rrispondewx għat trattament.

^c Indivdwi li rċewwew trattament ta' salvataġġ aktar kmieni jew waqfu minhabba nuqqas ta' effikaċja ngħataw valur bl-użu tal-aġġar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem; *data* nieqsa oħra ngħatat valur bl-użu ta' għoti ta' diversi valuri.

SE=*secondary endpoint* (punt finali sekondarju)

Il-bidu tal-azzjoni tal-bidla mil-linja bażi f'WI-NRS, iddefinita bħala l-ewwel punt ta' żmien fejn id-differenza mill-plaċebo kienet u baqgħet sinifikanti (p nominali <0.05) fil-medja ta' darba fil-ġimgħa ta' WI-NRS kuljum, ġie osservat sa minn Ġimgħa 3 fi PRIME (Figura 7a) u Ġimgħa 4 fi PRIME2 (Figura 7b).

Fig 7a. PRIME

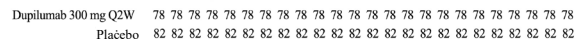
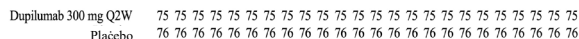
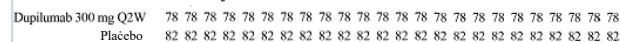
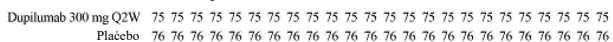


Figura 8. Proporzion ta' pazjenti b'titjib f'WI-NRS ≥ 4 maż-żmien fi PRIME u PRIME2



Ladarba t-trattament twaqqaf għal 24 ġimgha, kien hemm indikazzjoni lejn rikorrenza tas-sinjali u s-sintomi fi żmien il-perjodu ta' 12-il ġimgha ta' segwitu.

Pazjenti Adulti u Pedjatriči minn 12 sa 17-il sena b'EoE

47

(kortikosteroidi topikali li jinbelghu)) qabel ma ġew inklużi. F'TREET Parti B, 49% tal-pazjenti ma kienux ikkontrollati b'mod adegwat, kienu intolleranti jew kellhom xi kontraindikazzjoni għall-kortikosteroidi topikali li jinbelghu. Fiż-żewġ partijiet, il-pazjenti kien meħtieġ li jkollhom ≥ 15 -il eosinofil intraepiteljali għal kull kamp b'qawwa għolja (eos/hpf *high-power field*) segwit minn kors ta' mill-inqas 8 ġimghat b'doża għolja ta' *proton pump inhibitors* (PPI) jew qabel jew waqt il-perjodu tal-ewwel viżta ta' eżaminazzjoni u punteġġ tal-Kwestjonarju dwar is-Sintomi tad-Disfagja (DSQ-*Dysphagia Symptom Questionnaire*) ta' ≥ 10 fuq skala ta' 0 sa 84. Il-pazjenti ġew imqassma skont l-età ta' meta marru għall-ewwel viżta ta' eżaminazzjoni (12 sa 17-il sena kontra 18-il sena jew iżjed) u l-użu ta' PPI meta saret l-għażla b'mod arbitrarju. TREET Parti A saret l-ewwel. TREET Parti B fethet meta r-registrazzjoni għal TREET Parti A kienet intemmet. Il-pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament *double-blind* ta' 24 ġimgha f'Partijiet A jew B ingħataw il-possibbiltà li jirregistraw f'studju ta' estensjoni ta' trattament attiv ta' 28 ġimgha (TREET Parti Ċ).

F'Parti A, total ta' 81 pazjent, li minnhom 61 kienu adulti u 20 kienu pazjenti pedjatriċi ta' 12 sa 17-il sena, ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jirċievu jew 300 mg dupilumab kull ġimgha (N=42) jew placebo (N=39). F'Parti B, total ta' 240 pazjent, li minnhom 161 kienu adulti u 79 kienu pazjenti pedjatriċi ta' 12 sa 17-il sena, ġew magħżula b'mod arbitrarju biex jirċievu jew 300 mg dupilumab kull ġimgha (N=80), 300 mg dupilumab ġimgha iva u ġimgha le (N=81; l-iskeda ta' dożaġġ ta' 300 mg ġimgha iva u ġimgha le mhijiex approvata għal EoE) jew placebo (N=79). F'Parti Ċ, il-pazjenti kollha li pparteċipaw preċedentement f'Parti A rċewu 300 mg dupilumab (N=77) kull ġimgha. Mill-pazjenti li pparteċipaw preċedentement f'Parti B, 111 irċewu dupilumab 300 mg kull ġimgha f'Parti Ċ. Is-salvataġġ b'kortikosteroidi sistemiċi u/jew topikali li jinbelghu jew dilatazzjoni esofagali ta' emerġenza thallew waqt l-istudju skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

F'Parti A, total ta' 74.1% tal-pazjenti li rregistraw kellhom passat mediku ta' użu preċedenti ta' kortikosteroidi topikali li jinbelghu għat-trattament ta' EoE u 43.2% kellhom passat mediku ta' dilatazzjoni preċedenti tal-esofagu. F'Parti B, total ta' 73.3% tal-pazjenti li rregistraw kellhom passat mediku ta' użu preċedenti ta' kortikosteroidi topikali li jinbelghu għat-trattament ta' EoE u 35.4% kellhom passat mediku ta' dilatazzjoni preċedenti tal-esofagu.

Il-punti finali ko-primarji ta' effikaċja fiż-żewġ provi kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni istoloġika definita bħala l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ta' ≤ 6 eos/hpf f'ġimgha 24 u l-bidla assoluta fil-punteġġ DSQ irrapportat mill-pazjent mil-linja bażi sa ġimgha 24. Punti finali sekondarji kienu jinkludu bidla mil-linja bażi f'dawn li ġejjin: bidla perċentwali fl-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu (eos/hpf), bidla assoluta fil-Punteġġ Medju ta' Grad mill-*Histology Scoring System* (EoEHSS), bidla assoluta fil-Punteġġ Medju ta' Stadju mill-EoEHSS, bidla assoluta fl-*EoE-Endoscopic Reference Score* (EoE-ERES), u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ta' < 15 eos/hpf.

Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' TREET Partijiet A u B huma pprovduti f'Tabella 28.

Tabella 28: Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi (TREET Partijiet A u B)

Parametru	TREET Parti A (N=81)	TREET Parti B (N=240)
Età (snin), medja (SD)	31.5 (14.3)	28.1 (13.1)
% Irġiel	60.5	63.8
% Bojod	96.3	90.4
Piż (kg), medja (SD)	77.8 (21.0)	76.2 (20.6)
BMI (kg/m ²), medja (SD)	26.1 (6.3)	25.7 (6.2)
Tul ta' żmien ta' EoE (snin), medja (SD)	5.01 (4.3)	5.57 (4.8)
Użu preċedenti ta' steroidi topikali li jinbelghu (%)	74.1	73.3
Dilatazzjonijiet preċedenti tal-esofagu (%)	43.2	35.4
Użu ta' PPI mal-għażla b'mod arbitrarju (%)	67.9	72.5
Tneħħija ta' ikel mid-dieta waqt l-ewwel viżta ta' eżaminazzjoni (%)	40.7	37.1

DSQ (0-84 ^a), medja (SD)	33.6 (12.4)	36.7 (11.2)
L-oghla għadd ta' EOS intraepitiljali fl-esofagu minn 3 postijiet, medja (SD)	89.3 (48.3)	87.1 (45.8)
Għadd medju ta' EOS intraepitiljali fl-esofagu minn 3 postijiet, medja (SD)	64.3 (37.6)	60.5 (32.9)
Puntegġ ta' grad ta' EoEHSS [0-3 ^a], medja (SD)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Puntegġ ta' stadju ta' EoEHSS [0-3 ^a], medja (SD)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)
Puntegġ totali EREFS [0-18 ^a], medja (SD)	6.3 (2.8)	7.2 (3.2)

^aPuntegġi oghla jindikaw aktar severità ta' mard

SD = *standard deviation*

Ir-riżultati għal TREET Partijiet A u B huma murija f'Tabella 29.

Tabella 29: Riżultati tal-effikaċja ta' dupilumab f'gimgha 24 f'pazjenti ta' 12-il sena u iżjed b'EoE (TREET Partijiet A u B)

	TREET Parti A			TREET Parti B		
	Dupilumab 300 mg QW N=42	Plaċebo N=39	Differenza vs. plaċebo (95% CI) ^d	Dupilumab 300 mg QW N=80	Plaċebo N=79	Differenza vs. plaċebo (95% CI) ^d
Punti finali ko-primarji						
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni istoloġika (l-oghla għadd ta' eosinofili intraepitiljali fl-esofagu ≤6 eos/hpf), n (%)	25 (59.5)	2 (5.1)	55.3 (39.58, 71.04)	47 (58.8)	5 (6.3)	53.5 (41.20, 65.79)
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-puntegġ DSQ (0-84 ^a), medja LS (SE)	-21.92 (2.53)	-9.60 (2.79)	-12.32 (-19.11, -5.54)	-23.78 (1.86)	-13.86 (1.91)	-9.92 (-14.81, -5.02)
Punti finali sekondarji						
Bidla perċentwali mil-linja bażi fl-oghla għadd ta' eosinofili intraepitiljali fl-esofagu, medja LS (SE)	-71.24 (6.95)	-2.98 (7.60)	-68.26 (-86.90, -49.62)	-80.24 (8.34)	8.38 (10.09)	-88.62 (-112.19, 65.05)
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-puntegġ medju ta' grad ta' EoEHSS (0-3 ^b), medja LS (SE)	-0.76 (0.06)	-0.00 (0.06)	-0.76 (-0.91, -0.61)	-0.83 (0.04)	-0.15 (0.05)	-0.682 (-0.79, -0.57)
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-puntegġ medju tal-istadju ta' EoEHSS (0-3 ^b), medja LS (SE)	-0.75 (0.06)	-0.01 (0.06)	-0.74 (-0.88, -0.60)	-0.80 (0.04)	-0.13 (0.04)	-0.672 (-0.78, -0.57)
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-EoE-EREFS (0-18 ^c), medja LS (SE)	-3.2 (0.41)	-0.3 (0.41)	-2.9 (-3.91, -1.84)	-4.5 (0.36)	-0.6 (0.38)	-3.8 (-4.77, -2.93)
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-oghla għadd ta' eosinofili intraepitiljali fl-esofagu ta' <15 eos/hpf, n (%)	27 (64.3)	3 (7.7)	57 (41.69, 73.33)	66 (82.5)	6 (7.6)	74.9 (64.25, 85.5)

^aPuntegġi totali ta' DSQ darbtajn fil-gimgha jvarjaw minn 0 sa 84; puntegġi oghla jindikaw frekwenza u severità akbar ta' disfaġġa

^bPuntegġi EoEHSS ivarjaw minn 0 sa 3; puntegġi oghla jindikaw ammont u severità akbar ta' anormalitajiet istoloġiċi

^cPuntegġi totali ta' EoE-EREFS ivarjaw minn 0 sa 18; puntegġi oghla jindikaw sejbiet endoskopici infjammatorji u ta' rimudellar li marru għall-agħar

^ddifferenza medja LS għal punti finali kontinwi u differenza assoluta f'proporzjonijiet għal punti finali kategorici

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-punti finali ko-primarji u dawk sekondarji prinċipali fis-sottogrupp li preċedement hadu kortikosterojdi topikali li jinbelgħu u f'pazjenti li ma kienux ikkontrollati b'mod

adegwat, intolleranti jew kellihom xi kontraindikazzjoni għal kortikosteroidi topikali li jinbelgħu kienu konsistenti mal-popolazzjoni in ġenerali.

F'Partijiet A u B, proporzjon akbar ta' pazjenti li b'mod arbitraju ntgħażlu għal dupilumab kisbu remissjoni istoloġika (l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepitiljali fl-esofagu ≤ 6 eos/hpf) meta mqabbel ma' placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti b'remissjoni istoloġika osservati wara 24 ġimgħa ta' trattament f'Partijiet A u B ġie mantnut għal 52 ġimgħa f'Parti Ċ. Bl-istess mod, it-titjib istoloġiku u endoskopiku inżamm sat-52 ġimgħa.

It-trattament b'dupilumab irriżulta wkoll f'titjib sinifikanti fil-bidla medja LS fil-punteġġ DSQ meta mqabbel ma' placebo minn kmieni minn ġimgħa 4 u nżamm sal-24 ġimgħa. L-effikaċja f'Parti Ċ kienet simili għar-riżultati f'Partijiet A u B, b'titjib kontinwu għal DSQ sat-52 (TREET Partijiet A u Ċ Figura 9 u TREET Partijiet B u C Figura 10).

Figura 9: Bidla medja LS mil-linja bażi fil-punteġġ DSQ maż-żmien f'pazjenti ta' 12-il sena u iżjed b'EoE (TREET Partijiet A u Ċ)

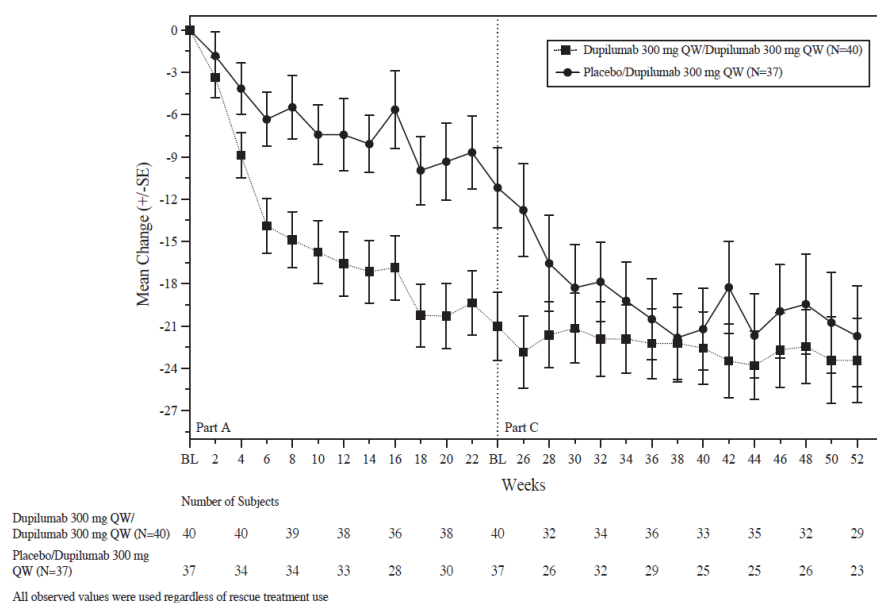
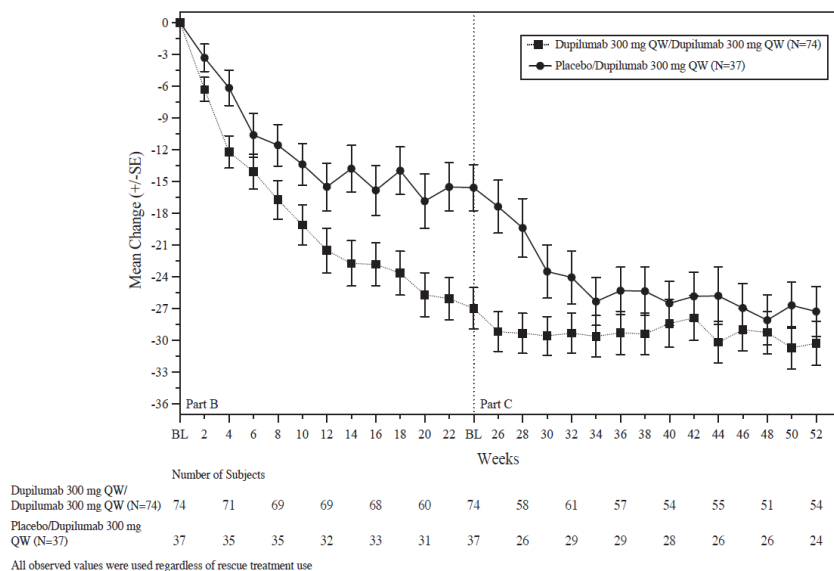


Figura 10: Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ DSQ maż-żmien f'pazjenti ta' 12-il sena u iżjed b'EoE (TREET Partijiet B u Ċ)



Konsistenti mat-titjib fil-puntegġ totali DSQ f'TREET Partijiet A u B, ġie osservat titjib nominali sinifikanti f'ġimgha 24 meta mqabbel ma' placebo f'uġigh relatat mad-disfaġja (puntegġ ta' uġigh DSQ), QoL relatat mas-saħħa (EoE-IQ), u l-frekwenza ta' sintomi oħra mhux tad-disfaġja (EoE-SQ).

Pazjenti Pedjatriċi b'Età minn 1 sa 11-il sena b'EoE

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab kienu evalwati f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 1 sa 11-il sena b'EoE fi studju b'żewġ partijiet sa 52 ġimgha (EoE KIDS Parti A u Parti B). Il-pazjenti kollha li rreġistraw fl-istudju kellhom ikollhom terapija mediċinali konvenzjonali li ma ħadmitx (*proton pump inhibitors*), 77.5% kienu trattati b'terapija mediċinali konvenzjonali oħra (kortikosteroidi topikali li jinbelgħu) qabel ma ġew inklużi, u 53.5% tal-pazjenti ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat, kienu intolleranti jew kellhom xi kontraindikazzjoni għat-trattament b'kortikosteroidi topikali li jinbelgħu. Pazjenti eligibbli kellhom ≥ 15 -il eosinofil intraepiteljali għal kull kamp b'qawwa għolja (eos/hpf) minkejja kors ta' trattament b'*proton pump inhibitors* (PPI) qabel jew inkella matul il-perjodu ta' screening u storja ta' sinjali u sintomi ta' EoE. Parti A kienet prova ta' 16-il ġimgha b'għażla arbitrarja, *double-blind*, bi grupp parallell, b'ħafna ċentri, ikkontrollata bil-placebo. Parti B kien perjodu ta' estensjoni bi trattament attiv li evalwa skedi ta' dozi ta' dupilumab għal 36 ġimgha addizzjonali.

Parti A evalwat dupilumab versus placebo mqabbel miegħu bi skedi ta' dozi abbażi tal-piż tal-ġisem (≥ 5 sa <15 -il kg (100 mg Q2W), ≥ 15 sa <30 kg (200 mg Q2W) u ≥ 30 sa <60 kg (300 mg Q2W). L-iskeda tad-doża irrakkomandata ta' dupilumab intgħażlet għal pazjenti pedjatriċi b'età ta' 1 sa 11-il sena li kienu jiżnu ≥ 40 kg (300 mg QW) abbażi ta' simulazzjonijiet b'mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni biex jitqabblu l-esponimenti tal-adulti u l-pazjenti pedjatriċi b'età ta' 12 sa 17-il sena b'EoE li kienu qed jirċievu 300 mg QW li għalihom kienu ġew osservati effikaċja istologika u sintomatika [ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2].

Total ta' 71 pazjent ġew irreġistrati f'Parti A. L-età medja kienet 7 snin (firxa minn 1 sa 11-il sena), il-medjan tal-piż kien 24.8 kg, 74.6% tal-pazjenti kienu rġiel, 87.3% kienu Bojod, 9.9% kienu Suwed, u 1.4% kienu Asjatiċi. Total ta' 55 pazjent minn Parti A komplew f'Parti B.

Il-punt finali ta' effikaċja primarja f'Parti A kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni istologika iddefinita b'ħala l-oghla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali ta' ≤ 6 eos/hpf f'Ġimgha 16. Punti finali sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-oghla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali ta' <15 -il eos/hpf u l-bidla mil-linja bażi f'dawn li ġejjin: l-oghla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali (eos/hpf), bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Grad mis-Sistema ta' Kisba ta' Puntegġi Istologiċi (EoEHSS), bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Istadju mill-EoEHSS, u bidla assoluta fil-Puntegġ Endoskopiku ta' Riferenza ta' EoE (EoE-EREFS).

L-impatt fuq is-sinjali ta' EoE tkejjel bl-użu tar-rizultati rappuratati mill-osservatur; Il-Kwestjonarju tas-Sinjali u s-Sintomi ta' EoE Pedjatrika – għall-Persuna li tiegħu hsieb il-pazjent (PESQ-C) stima l-proporzjon ta' granet b'sinjal wiehed jew aktar ta' EoE u l-Puntegġ tas-Sintomi ta' Esofagite Eosinofilika Pedjatrika (PEESS) stima l-frekwenza u s-severità tas-sinjali ta' EoE.

Ir-rizultati tal-effikaċja għal Parti A huma pprezentati fit-Tabella 30 u taħt.

Tabella 30: Rizultati tal-Effikaċja ta' dupilumab f'Gimha 16 f'Individwi b'Età ta' 1 sa 11-il sena b'EoE (EoE KIDS Parti A)

	Dupilumab ^a N=37	Plaċebo N=34	Differenza vs Plaċebo (95% CI)
Punt Finali Primarju			
Proporzjon ta' individwi li kisbu remissjoni istoloġika (l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67.6)	1 (2.9)	64.5 (48.19, 80.85)
Punti Finali Sekondarji			
Proporzjon ta' individwi li kisbu l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ta' <15-il eos/hpf, n (%) ^b	31 (83.8)	1 (2.9)	81 (68.07, 94.10)
Perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fl-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu (eos/hpf), medja ta' LS (SE) ^c	-86.09 (11.84)	20.98 (12.23)	-107.07 (-139.25, -74.90)
Bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Grad (0-3 ^d) mis-Sistema tal-Kisba ta' Puntegġ Istoloġiku (EoEHSS) mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)	-0.879 (0.05)	0.023 (0.05)	-0.902 (-1.03, -0.77)
Bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Istadju (0-3 ^d) mill-EoEHSS mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)	-0.835 (0.05)	0.048 (0.05)	-0.883 (-1.01, -0.76)
Bidla assoluta fil-Puntegġ Endoskopiku ta' Riferenza ta' EoE (EoE-EREFS) (0-18 ^e) mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)	-3.5 (0.42)	0.3 (0.45)	-3.8 (-4.94, -2.63)

^a DUPIXENT gie evalwat bi skedi ta' livelli ta' doži abbażi tal-piż tal-gisem: ≥ 5 sa <15-il kg (100 mg Q2W), ≥ 15 sa <30 kg (200 mg Q2W), u ≥ 30 sa <60 kg (300 mg Q2W).

^b Għal remissjoni istoloġika, id-differenza fil-persentaġġi hija stmata bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel, bl-aġġustament għall-grupp tal-piż fil-linja bażi (≥ 5 sa <15-il kg, ≥ 15 sa <30 kg, u ≥ 30 sa <60 kg).

^c Id-differenza fil-bidla assoluta jew fil-bidla perċentwali hija stmata bl-użu tal-mudell ANCOVA bil-kejl fil-linja bażi bħala kovariant u l-istrata tat-trattament u l-grupp tal-piż fil-linja bażi (≥ 5 sa <15 kg, ≥ 15 sa <30 kg, u ≥ 30 sa <60 kg) bħala fatturi fissi.

^d Il-puntegġi ta' EoEHSS ivarjaw minn 0 sa 3; puntegġi oghla jindikaw severità akbar u aktar anormalitajiet istoloġiċi.

^e Puntegġi totali ta' EoE-EREFS ivarjaw minn 0 sa 18; puntegġi oghla jindikaw sejbiet endoskopici infjammatorji u ta' mmudellar mill-ġdid aghar.

F'Parti A, proporzjon akbar ta' pazjenti li ntgħazlu b'mod arbitrarju għal dupilumab kisbu remissjoni istoloġika (l-ogħla għadd tal-eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ≤ 6 eos/hpf) meta mqabbel mal-

placebo. Il-proporzjon ta' individwi b'remissjoni istologika osservati wara 16-il ġimgħa ta' trattament f'Parti A inżamm għal 52 ġimgħa f'Parti B.

Titjib numeriku fil-proporzjon ta'jiem b'sinjal wiehed jew aktar ta' EoE (PESQ-C) ġie osservat wara 16-il ġimgħa ta' trattament b'dupilumab f'Parti A u nżamm għal 52 ġimgħa f'Parti B.

Titjib nominali sinifikanti fil-frekwenza u s-severità tas-sinjali ta' EoE (PEESS-Persuna li tiehu ħsieb il-pazjent) ġie osservat wara 16-il ġimgħa ta' trattament f'Parti A. PEESS- Persuna li tiehu ħsieb il-pazjent ma tkejjilx f'Parti B.

Effikaċja klinika f'mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD)

Il-programm dwar il-mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD) kien jinkludi żewġ provi kkontrollati bil-placebo, b'grupp parallel, multicentriċi, *double-blind* u li saru b'mod arbitrarju (BOREAS u NOTUS) b'tul ta' żmien ta' trattament ta' 52 ġimgħa li rreġistraw total ta' 1874 pazjent adult b'COPD sabiex jiġi evalwat dupilumab bħala żieda ma' terapija ta' manteniment.

Iż-żewġ provi rreġistraw pazjenti b'dijanjozi ta' COPD b'limitazzjoni moderata għal severa fil-fluss tal-arja (proporzjon FEV_1/FVC wara l-bronkodilatatur ta' < 0.7 u FEV_1 wara l-bronkodilatatur ta' 30 % għal 70 % imbassar), sogħla kronika produttiva għal mill-inqas 3 xhur fl-aħħar sena, u għadd minimu ta' eosinofili fid-demm ta' 300 ċellula/mcL fl-iskrining. Il-pazjenti ma kinux ikkontrollati b'punteġġ ta' qtugħ ta' nifs mill-Kunsill tar-Riċerka Medika (MRC-*Medical Research Council*) ta' ≥ 2 (medda 0-4) u passat mediku ta' taħrix ta' mill-inqas 2 taħrixiet moderati u każ 1 sever ta' taħrix fis-sena preċedenti minkejja t-teħid ta' terapija tripla ta' manteniment li kienet tikkonsisti minn anatagonist muskariniku li jaħdem fit-tul (LAMA), agonist beta li jaħdem fit-tul (LABA), u kortikosteroidje li jittiehed man-nifs (ICS). Il-pazjenti thallew jirċievu terapija ta' manteniment li tikkonsisti minn LAMA u LABA jekk ICS ma kienx xieraq. It-taħrix kien definit bħala ta' severità moderata jekk kien meħtieġ trattament b'kortikosteroidi sistemici u/jew antibijotiċi u sever jekk irriżulta f'teħid l-isptar jew osservazzjoni għal iktar minn 24 siegħa fid-dipartiment tal-emergenza jew go faċilità ta' kura immedjata.

Fiz-żewġ provi, b'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħażlu biex jirċievu dupilumab 300 mg kull ġimagħtejn (Q2W) jew placebo minbarra t-terapija ta' manteniment bażika tagħhom għal 52 ġimgħa.

Fiz-żewġ provi, il-punt finali primarju kienet ir-rata annwalizzata ta' taħrix moderat jew sever ta' COPD matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa. Punti finali sekondarji kienu jinkludu l-bidla mil-linja bażi fl- FEV_1 qabel il-bronkodilatatur fil-popolazzjoni iġenerali u fis-sottogrupp ta' pazjenti b' $FeNO \geq 20$ ppb fil-linja bażi fit-12 u 52 Ġimgħa, il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tas-St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) fit-52 Ġimgħa, u r-rata annwalizzata ta' taħrix moderat jew sever ta' COPD fis-sottogrupp ta' pazjenti b' $FeNO \geq 20$ ppb fil-linja bażi matul il-perjodu ta' 52 ġimgħa ta' trattament.

Id-demografika u l-karattistiki fil-linja bażi ta' BOREAS u NOTUS huma pprovduti f'Tabella 31.

Tabella 31: Id-Demografika u l-karattistiki fil-linja bażi (BOREAS u NOTUS)

Parametru	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Età medja (snin) ($\pm$ SD)	65.1 (8.1)	65.0 (8.3)
Irgiel (%)	66.0	67.6
Bojod (%) ^c	84.1	89.6
Passat medju ta' tipjip (pakkett-snin) ($\pm$ SD)	40.48 (23.35)	40.3 (27.2)
Dawk li bħalissa jpejpu (%)	30	29.5
Emfisema (%)	32.6	30.4
Tul medju ta' żmien ta' COPD (snin) ($\pm$ SD)	8.8 (6.0)	9.3 (6.4)

Medja tan-numru ta' taħrix moderat ^a jew sever ^b fis-sena preċedenti (± SD)	2.3 (1.0)	2.1 (0.9)
Medja tan-numru ta' taħrix sever ^b fis-sena preċedenti (± SD)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)
Il-medikazzjonijiet COPD bażiċi meta saret l-għażla b'mod arbitrarju: ICS/LAMA/LABA (%)	97.6	98.8
Medja tal-proporzjon FEV ₁ /FVC wara l-bronkodilatatur (± SD)	0.49 (0.12)	0.50 (0.12)
Medja tal-FEV ₁ (L) qabel il-bronkodilatatur (± SD)	1.30 (0.46)	1.36 (0.50)
Medja tal-FEV ₁ (L) wara l-bronkodilatatur (± SD)	1.40 (0.47)	1.45 (0.49)
Medja perċentwali mbassra tal-FEV ₁ wara l-bronkodilatatur(%) (± SD)	50.6 (13.1)	50.1 (12.6)
Medja perċentwali mbassra tal-FEV ₁ <50% wara l-bronkodilatatur(%) (± SD)	467 (49.7)	478 (51.3)
Punteġġ Totali medju SGRQ (± SD)	48.42 (17.42)	51.5 (17.0)
E-RS:COPD medju [punteġġ totali] (± SD)	12.9 (7.1)	13.3 (7.0)
Punteġġ medju tal-indiċi BODE (± SD)	4.06 (1.66)	4.0 (1.6)
FeNO ppb medju (± SD)	24.3 (22.4)	24.6 (26.0)
L-għadd medju fil-linja bażi tal-eosinofili fid-demm (ċelluli/mcL) (± SD)	401 (298)	407 (336)
L-għadd medjan fil-linja bażi tal-eosinofili fid-demm (ċelluli/mcL) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

ICS = *inhaled corticosteroid*; LAMA = *long acting muscarinic antagonist*; LABA = *long acting beta agonist*, FEV₁= *forced expiratory volume in 1 second*; FVC = *forced vital capacity*; FeNO = *fraction of exhaled nitric oxide*; BODE = *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity*

^a Taħrixiet ittrattati jew b'kortikosterojdi sistemici u/jew antibijotiċi

^b Taħrixiet li kellhom bżonn ta' teħid l-isptar jew osservazzjoni ta' aktar minn 24 siegħa fid-dipartiment tal-emergenza jew ġo faċilità ta' kura immedjata.

^c F'BOREAS, 0.5% tal-parteeċipanti kienu Suwed Black u 14.3% kienu Asjatiċi. F'NOTUS, 1.3% tal-parteeċipanti kienu Suwed u 1.1% kienu Asjatiċi.

Taħrixiet

Fiz-żewġ provi, dupilumab wera tnaqqis statistikament sinifikanti fir-rata annwalizzata ta' taħrixiet moderati jew severi ta' COPD meta mqabbel ma' placebo meta jiżdied mat-terapija bażika ta' manteniment (ara Tabella 32).

Tabella 32: Rata annwalizzata ta' taħrixiet moderati^a jew severi^b ta' COPD f'BOREAS u NOTUS

Prova	Trattament (N)	Rata (taħrixiet/sena)	Proporzjon ta' Rata vs. Placebo (95% CI)	% ta' Tnaqqis fir-Rata ta' Taħrix vs. Placebo
Punt finali Primarju: Taħrixiet Moderati ^a jew Severi ^b ta' COPD				
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=468)	0.78	0.705 (0.581, 0.857) ^c	30%

BOREAS	Plaċebo (N=471)	1.10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=470)	0.86	0.664 (0.535, 0.823) ^d	34%
	Plaċebo (N=465)	1.30		
Komponent Miġbur tal-Punt finali Primarju ^e : Tahrixiet severi ^b ta' COPD				
BOREAS u NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=938)	0.08	0.674 (0.438 to 1.037)	33%
	Plaċebo (N=936)	0.12		

^a Tahrixiet ittrattati jew b'kortikosteroidi sistemici u/jew antibijotiċi

^b Tahrixiet li jkollhom bżonn ta' tehid l-isptar jew osservazzjoni għal >24 siegħa f'dipartiment tal-emergenza/faċilità ta' kura immedjata jew li jirriżultaw f'mewt.

^c valur p = 0.0005

^d valur p = 0.0002

^e L-analiżi tal-komponent tal-punt finali primarju ma kinitx aġġustata għall-multipliċità

Fiz-żewġ provi, in-numru medju kumulattiv ta' tahrixiet moderati jew severi osservati fuq 52 ġimgha kien inqas fil-pazjenti li rċewew dupilumab meta mqabbel ma' plaċebo (ara Figura 11a u 11b).

Figura 11: Numru medju kumulattiv ta' tahrixiet moderati jew severi ta' COPD fuq 52 ġimgha f'BOREAS u NOTUS

Fig 11a. BOREAS

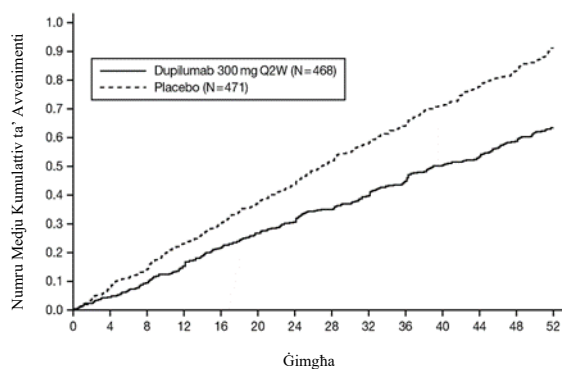
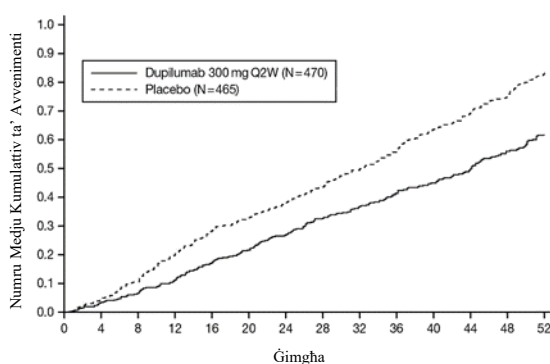


Fig 11b. NOTUS



Iż-żmien sal-ewwel taħrix moderat jew sever ta' COPD kien itwal għal pazjenti li qed jirċievu dupilumab meta mqabbel ma' plaċebo f'BOREAS (HR: 0.803; 95% CI: 0.658, 0.980) u NOTUS (HR: 0.71.; 95% CI: 0.57, 0.889).

F'analizi ta' sottogrupp ta' pazjenti b'FeNO oghla fil-linja baži (≥ 20 ppb) f'BOREAS (N=383), it-trattament b'dupilumab naqqas b'mod statistikament sinifikanti r-rata annwalizzata ta' tahraxiet moderati jew severi ta' COPD meta mqabbel ma' placebo (Proporzjon ta' Rata: 0.625; 95% CI: 0.45, 0.869; $p=0.005$). F'NOTUS, it-trattament b'dupilumab wera tnaqqis nominalment sinifikanti fir-rata annwalizzata ta' tahraxiet moderati jew severi ta' COPD fis-sottogrupp ta' pazjenti b'FeNO oghla fil-linja baži (≥ 20 ppb) (N=355) meta mqabbel ma' placebo (Proporzjon ta' Rata: 0.471; 95% CI: 0.328, 0.675; $p<0.0001$)

It-tnaqqis fir-rata annwalizzata ta' tahraxiet moderati jew severi kien osservat fost kull sottogrupp definit minn qabel li kienu jinkludu l-età, sess, razza, stat ta' tipjip, l-ghadd tal-eosinofili fid-dem, numru ta' tahraxiet fis-sena preċedenti (≤ 2 , 3, u ≥ 4), doża għolja ta' ICS fil-linja baži, u perċentwal ta' FEV₁ imbassar wara l-bronkodilatatur fil-linja baži ($<50\%$, $\geq 50\%$). F'pazjenti b'emfisema, it-tnaqqis fir-rata ta' tahraxiet moderati jew severi kienet konsistenti mal-popolazzjoni iġenerali.

Funzjoni tal-pulmun

Fiz-żewġ provi, dupilumab wera titjib statistikament sinifikanti fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur fit-12 u t-52 Ġimgħa meta mqabbel ma' placebo meta miżjud ma' terapija bażika ta' manteniment (ara Tabella 33). Titjib akbar fil-funzjoni tal-pulmun (bidla medja LS mil-linja baži fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur) kien osservat f'pazjenti ttrattati b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo kmieni mit-2 Ġimgħa (BOREAS) (l-ewwel evalwazzjoni) u r-4 Ġimgħa (NOTUS) u nżammu sat-52 Ġimgħa (ara Figuri 12a u 12b).

F'BOREAS, ġie osservat titjib ta' malajr fl-FEV₁ wara l-bronkodilatatur, fil-proporzjon FEV₁/FVC wara l-bronkodilatatur, u fl-FVC qabel il-bronkodilatatur b'trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo kmieni mit-2 Ġimgħa (l-ewwel evalwazzjoni) u nżamm sat-52 Ġimgħa. F'NOTUS, ġie osservat titjib ta' malajr fl-FEV₁, wara l-bronkodilatatur u fil-proporzjon FEV₁/FVC wara l-bronkodilatatur b'trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo kmieni mit-8 Ġimgħa u t-2 Ġimgħa, rispettivament, u nżamm sat-52 Ġimgħa.

Tabella 33: Bidla medja mil-linja baži għall-punti finali tal-funzjoni tal-pulmun f'BOREAS u NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=468)	Placebo (N=471)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Placebo	Dupilumab (N=470)	Placebo (N=465)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Placebo
Bidla mil-linja baži fl-FEV ₁ qabel il-bronkodilatatur fit-12-il Ġimgħa, Medja LS (SE)	0.160 (0.018)	0.077 (0.018)	0.083 (0.042 to 0.125) ^a	0.139 (0.017)	0.057 (0.017)	0.082 (0.040 to 0.124) ^f
Bidla mil-linja baži fl-FEV ₁ qabel il-bronkodilatatur fit-52 Ġimgħa, Medja LS (SE) ^k	0.153 (0.019)	0.070 (0.019)	0.083 (0.038 to 0.128) ^b	0.115 (0.021)	0.054 (0.020)	0.062 (0.011 to 0.113) ^g
Bidla mil-linja baži fl-FEV ₁ wara l-bronkodilatatur fit-12-il Ġimgħa, Medja LS (SE)	0.156 (0.018)	0.084 (0.018)	0.072 (0.030 to 0.115) ^c	0.136 (0.020)	0.064 (0.020)	0.072 (0.023 to 0.121) ^h
Bidla mil-linja baži fil-proporzjoni FEV ₁ /FVC wara l-bronkodilatatur fit-12-il Ġimgħa, Medja LS (SE)	0.037 (0.004)	0.023 (0.004)	0.014 (0.005 to 0.023) ^d	0.030 (0.004)	0.013 (0.004)	0.017 (0.006 to 0.028) ⁱ
Bidla mil-linja baži fl-FVC qabel il-bronkodilatatur fit-12-il Ġimgħa, Medja LS (SE)	0.098 (0.022)	0.029 (0.022)	0.069 (0.016 to 0.121) ^e	0.083 (0.024)	0.018 (0.024)	0.066 (0.005 to 0.126) ^j

LS = least squares, SE = standard error, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, FVC = forced vital capacity

^avalur-p < 0.0001, ^bvalur-p = 0.0003 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agğustament għall-multipliċità)

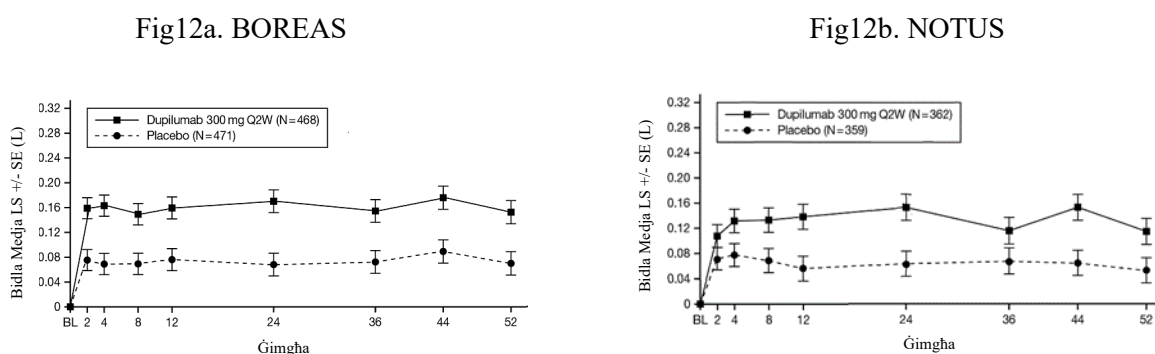
^cvalur-p nominali = 0.0010, ^dvalur-p nominali = 0.0016 ^evalur-p nominali = 0.0103

^fvalur-p=0.0001, ^gvalur-p=0.0182 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agğustament għall-multipliċità)

^hvalur-p nominali=0.0042, ⁱvalur-p nominali=0.0020, ^jvalur-p nominali=0.0327

^k Ir-rizultati tal-effikaċja għall-bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur fit-52 Ġimgha huma ppreżentati għas-721 mid-935 pazjent li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha jew li kienu waqfu mill-prova fiż-żmien tal-analiżi tad-data.

Figura 12: Bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ (L) qabel il-bronkodilatatur maż-żmien f'BOREAS u NOTUS^a



^a Ir-rizultati tal-effikaċja għall-bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur maż-żmien huma ppreżentati għas-721 mid-935 pazjent li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha jew li kienu waqfu mill-prova fiż-żmien tal-analiżi tad-data.

F'analizi ta' sottogrupp ta' pazjenti b'FeNO oghla fil-linja bażi (≥ 20 ppb) f'BOREAS (N=383), it-trattament b'dupilumab tejjeb b'mod statistikament sinifikanti l-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur mil-linja bażi fit-12-il Ġimgha (bidla medja LS: 0.232 dupilumab vs 0.108 placebo; differenza medja LS: 0.124 [95% CI: 0.045, 0.203]; p=0.002) u fit-52 Ġimgha (bidla medja LS: 0.247 dupilumab vs 0.120 placebo; differenza medja LS: 0.127 [95% CI: 0.042, 0.212]; p=0.003) meta mqabbel ma' placebo. F'NOTUS, għe osservat titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'FeNO oghla fil-linja bażi (≥ 20 ppb) fit-12-il Ġimgha (N=355; bidla medja LS: 0.221 dupilumab vs 0.081 placebo; differenza medja LS: 0.141 [95% CI: 0.058, 0.223]; p=0.001). It-trattament b'dupilumab tejjeb l-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur fit-52 Ġimgha fis-sottogrupp ta' pazjenti b'FeNO oghla fil-linja bażi (≥ 20 ppb) meta mqabbel ma' placebo f'NOTUS (N=264; bidla medja LS: 0.176 dupilumab vs 0.095 placebo; differenza medja LS: 0.081 [95% CI: -0.019, 0.181]) iżda ma laħaqx sinifikanza statistika.

Għe osservat titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif ikkalkulat skont l-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur fost kull sottogrupp definit minn qabel li kienu jinkludu l-età, sess, razza, stat ta' tipjip, l-għadd tal-eosinofili fid-demm, numru ta' tahraxiet fis-sena preċedenti (≤ 2 , 3, u ≥ 4), doża għolja ta' ICS fil-linja bażi, u perċentwal ta' FEV₁ imbassar wara l-bronkodilatatur fil-linja bażi ($< 50\%$, $\geq 50\%$). F'pazjenti b'emfisema, it-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif ikkalkulat skont l-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur kien konsistenti mal-popolazzjoni ingenerali.

Il-Kwalità tal-Ħajja Marbuta mas-Saħħa

F'BOREAS, għe osservat titjib statistikament sinifikanti fil-puntegġ totali SGRQ f'pazjenti ttrattati b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo (bidla medja LS: -9.73 dupilumab vs -6.37 placebo; differenza medja LS: -3.36 [95% CI: -5.46, -1.27]; p=0.0017). F'NOTUS, dupilumab tejjeb b'mod nominali l-puntegġ totali SGRQ fit-52 Ġimgha meta mqabbel ma' placebo (bidla medja LS: -9.82 dupilumab vs -6.44 placebo; differenza medja LS: -3.37; 95% CI: -5.81, -0.93]; p=0.007).

Pazjenti b'FEV₁ <30% jew >70% wara l-bronkodilatatur

Pazjenti b'FEV₁ <30% jew >70% wara l-bronkodilatatur fl-iskrining kienu esklużi minn BOREAS u NOTUS. Madankollu, hemm data limitata f'pazjenti b'FEV₁ <30% jew >70% wara l-bronkodilatatur fil-linja bażi.

L-Effikaċja Klinika f'Urtikarja Kronika Spontanja (CSU)

Il-programm ta' żvilupp ta' urtikarja kronika spontanja (CSU) kien jinkludi tliet studji ta' trattament multicentriċi, magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind*, b'grupp parallel, ikkontrollati bil-plaċebo u li damu 24 ġimgħa (Studju CUPID A, Studju CUPID B u Studju CUPID Ċ). Fl-istudji kliniċi kollha dwar CSU, dupilumab intuża flimkien ma' antiistaminiċi H1. L-effikaċja ta' dupilumab f'pazjenti b'CSU hija stabbilita mill-Istudju CUPID A u Ċ li rreġistra pazjenti adulti u pedjatriċi (b'etajiet minn 6 sa 17-il sena) li kienu sintomatiċi minkejja l-użu ta' antiistaminiċi H1 u qatt ma kienu rċevew terapija kontra IgE. Is-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti b'CSU hija stabbilita mill-Istudju CUPID A, B u Ċ. Fl-Istudji CUPID, il-pazjenti fil-grupp ta' dupilumab irċevew injezzjonijiet minn taht il-ġilda ta' dupilumab 600 mg f'Jum 1, segwit minn 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W). Pazjenti adolexxenti i jiżnu < 60 kg irċevew dupilumab 400 mg f'Jum 1, segwit minn 200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W).

CUPID Studju A u Studju Ċ

L-istudji CUPID A u Ċ evalwaw l-effikaċja ta' dupilumab f'parteċipanti b'CSU li kienu sintomatiċi minkejja l-użu tal-antiistaminiċi H1 u li qatt ma kienu rċevew terapija ta' anti-IgE. F'dawn l-istudji rreġistraw 289 pazjent ta' 6 snin u iktar li b'mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu dupilumab kull ġimagħtejn (N=144) jew plaċebo (N=145) bhala żieda ma' terapija bażika antiistaminika.

Il-punt finali primarju ta' effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-puntegġ tal-attività tal-urtikarja fuq 7 ijiem (UAS7) fl-24 Ġimgħa. Is-severità tal-marda ġiet imkejja permezz ta' puntegġ ta' kull ġimgħa fl-attività tal-urtikarja (UAS7-*urticaria activity score*, margni 0–42), li hija magħmula mill-puntegġ ta' kull ġimgħa fis-severità tal-ħakk (ISS7-*itch severity score*, margni 0–21) u l-puntegġ ta' kull ġimgħa fl-ghadd tal-ħorriqija (HSS7-*hive count score*, margni 0–21).

Il-punt finali ewlieni sekondarju kien il-bidla mil-linja bażi fil-puntegġ tas-severità tal-ħakk fuq 7 ijiem (ISS7) fl-24 Ġimgħa. Il-puntegġ ISS7 kien definit bhala s-somma tal-puntegġi ta' kuljum fis-severità tal-ħakk (ISS) meħuda fl-istess hin tal-ġurnata fuq perjodu ta' 7 ijiem, b'margni minn 0 sa 21. Punti finali sekondarji oħra kienu jinkludu l-bidla mil-linja bażi fil-puntegġ tas-severità tal-ħorriqija fuq 7 ijiem (HSS7) fl-24 Ġimgħa u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu UAS7≤6 u UAS7=0 fl-24 Ġimgħa.

Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-Istudju CUPID A u Ċ huma mogħtija f'Tabella 34 hawn taht.

Tabella 34: Id-Demografika u l-Karatteristiċi fil-Linja bażi ta' CUPID Studju A u Studju Ċ

Parametru	CUPID Studju A (N=138)	CUPID Studju Ċ (N=151)	Miġbura flimkien (N=289)
Età (snin), medja (SD)	41.3 (15.5)	44.7 (16.9)	43.1 (16.3)
% Irgiel	34.1	29.8	31.8
BMI (kg/m ²), medja (SD)	27.67 (6.47)	26.81 (6.16)	27.22 (6.31)
Tul ta' żmien tal-Marda, medja (SD)	5.7 (8.5)	6.5 (9.8)	6.1 (9.2)
Puntegġ UAS7 fil-linja bażi, medja (SD)	31.3 (7.7)	28.3 (7.5)	29.8 (7.7)

Attività severa tal-marda ta' CSU (UAS7 $\geq$ 28)	70.3	59.6	64.7
Punteġġ ta' ISS7 fil-linja bażi, medja (SD)	15.9 (4.0)	15.1 (3.8)	15.5 (3.9)
Punteġġ ta' HSS7 fil-linja bażi, medja (SD)	15.4 (4.3)	13.2 (4.7)	14.2 (4.7)
Punteġġ ta' UCT fil-linja bażi, medja (SD)	3.7 (2.3)	5.2 (3.2)	4.5 (2.9)
Total ta' IgE fil-linja bażi(IU/mL,) medjan	101.0	107.3	103.0

Ir-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji f' CUPID Studju A u Studju Ċ huma murija f' Tabella 35.

Tabella 35: Ir-riżultati tal-Punti finali Primarji u Sekondarji f' CUPID Studju A u Studju Ċ

	CUPID STUDJU A			CUPID Studju Ċ		
	Dupilumab (N=70)	Plaċebo (N=68)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b	Dupilumab (N=74)	Plaċebo (N=77)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b
Punt finali Primarju						
Bidla mil-linja bażi f' UAS7 fl-24 Ġimgħa ^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)
Punti finali Sekondarji						
Bidla mil-linja bażi f' ISS7 fl-24 Ġimgħa ^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)
Bidla mil-linja bażi f' HSS7 fl-24 Ġimgħa ^a	-10.28 (0.91)	-5.90 (0.93)	-4.38 (-6.78, -1.98)	-7.27 (1.32)	-5.11 (1.31)	-2.17 (-4.15, -0.19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Proporzjon ta' Probabbiltà (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Proporzjon ta' Probabbiltà (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b
Proporzjon ta' pazjenti b' UAS7 $\leq$ 6 fl-24 Ġimgħa ^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)
Proporzjon ta' pazjenti b' UAS7 = 0 fl-24 Ġimgħa ^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 Il-valuri ppreżentati huma l-bidla medja LS mil-linja bażi (SE) għall-varjanti kontinwi u numru u perċentwal ta' dawk li rrispondev għall-varjanti binarji

^b Id-differenza hija d-differenza medja LS għall-varjanti kontinwi u l-proporzjon ta' probabbiltà għall-varjanti binarji.

Maz-żmien it-trattament b' dupilumab wassal għal titjib fil-UAS7 matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgħa (Figura 13).

Figura 13: Bidla medja LS mil-linja bażi f' UAS7 sal-24 Ġimgħa f' CUPID Studju A u Studju Ċ popolazzjoni ITT

Fig 13a. Studju A

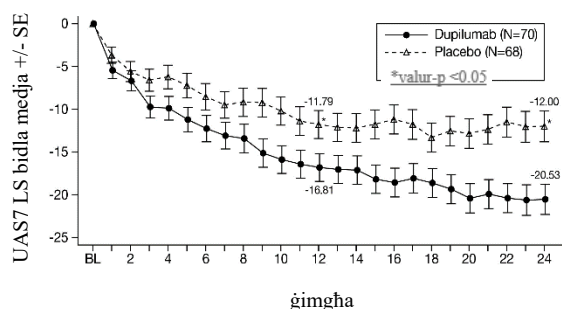
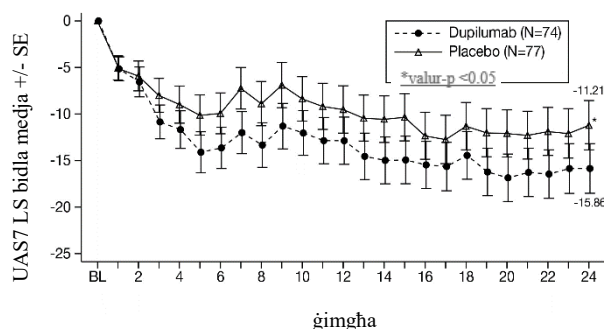


Fig 13b. Studju Ċ



Ġie osservat titjib simili f'ISS7 u ISS7 matul 1-24 ġimgħa.

Popolazzjoni pedjatrika

Dermatite atopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab ġiet iddeterminata f'pazjenti pedjatriċi ta' 6 xhur u aktar b' dermatite atopika. L-użu ta' dupilumab f'dan il-grupp t'età huwa sostnut mill-istudju AD-1526 li kien jinkludi 251 adolexxent t'età ta' 12 sa 17-il sena b' dermatite atopika moderata għal severa, mill-istudju AD-1652 li kien jinkludi 367 pazjent pedjatriku t'età ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika severa u l-istudju AD-1539 li kien jinkludi 162 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika moderata għal severa (125 minnhom kellhom dermatite atopika severa). L-użu fit-tul huwa sostnut mill-istudju AD-1434 li rreġistra 823 pazjent pedjatriku t'etajiet ta' 6 xhur sa 17-il sena, dawn kienu jinkludu 275 adolexxent, 368 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 sa 11-il sena, u 180 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 xhur sa 5 snin. Is-sigurtà u l-effikaċja kienu ġeneralment konsistenti bejn tfal ta' 6 xhur sa 5 snin, 6 sa 11-il sena, adolexxenti (12 sa 17-il sena), u pazjenti adulti b' dermatite atopika (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi t'età < 6 xhur b' dermatite atopika ma ġewx stabbiliti.

Ażma

Total ta' 107 adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena b'ażma minn moderata sa severa ġew irreġistrati fl-istudju QUEST u rċewew 200 mg (N=21) jew 300 mg (N=18) dupilumab (jew placebo jaqbel mat-200 mg [N=34] jew mat-300 mg [N=34]) darba kull ġimgħa. L-effikaċja dwar it-taħrix sever tal-ażma u l-funzjoni tal-pulmuni ġiet osservata kemm fl-adolexxenti kif ukoll fl-adulti. Kemm għad-doża ta' 200 mg kif ukoll għad-doża ta' 300 mg darba kull ġimgħa, ġie osservat titjib sinifikanti fl-FEV₁ (bidla medja ta' LS mil-linja bażi f'ġimgħa 12) (0.36 L u 0.27 L, rispettivament). Għad-doża ta' 200 mg darba kull ġimgħa, il-pazjenti kellhom tnaqqis fir-rata ta' taħrix sever li kienet konsistenti ma' tal-adulti. Il-profil ta' sigurtà fl-adolexxenti kien ġeneralment jixbah dak fl-adulti.

Total ta' 89 adolexxent t'età bejn 12-17-il sena b'ażma moderata għal severa rreġistraw fl-istudju fit-tul *open-label* (TRAVERSE). F'dan l-istudju, l-effikaċja kienet ikkalkulata bħala punt finali sekondarja, kienet simili għar-riżultati osservati fl-istudji prinċipali u ġiet miżmuma sa 96 ġimgħa.

Total ta' 408 itfal li kellhom minn 6 sa 11-il sena b'ażma minn moderata sa severa ġew irreġistrati fl-istudju VOYAGE, li evalwa d-doži ta' 100 mg Q2W and 200 mg Q2W. L-effikaċja ta' dupilumab 300 mg Q4W fit-tfal li għandhom minn 6 sa 11-il sena hija estrapolata mill-effikaċja ta' 100 mg u 200 mg Q2W f'VOYAGE u 200 mg u 300 mg Q2W fl-adulti u fl-adolexxenti (QUEST). Il-pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament tal-istudju VOYAGE setgħu jipparteċipaw fl-istudju t'estensjoni *open label* (EXCURSION). Tmintax-il pazjent (≥ 15 kg sa < 30 kg) minn 365 pazjent ġew esposti għal 300 mg

Q4W f'dan l-istudju, u l-profil ta' sigurtà kien simili għal dak li deher fi VOYAGE. Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi < 6 snin bl-ażma ma ġewx stabbiliti.

Esofaġite eosinofilika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-trattament ta' EoE ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sena sa 17-il sena. L-użu ta' dupilumab f'din il-popolazzjoni huwa sostnut permezz ta' studji adegwati u kkontrollati sew u data addizzjonali farmakokinetika. Total ta' 72 pazjent pedjatriku minn 12 sa 17-il sena rċevew dupilumab 300 mg QW jew placebo għal 24 ġimgħa (TREET Partijiet A u B). Minn dawn kien hemm 37 pazjent ittrattati b'dupilumab f'Partijiet A u B; 34 baqgħu bit-trattament ta' 300 mg QW għal 28 ġimgħa oħra (TREET Parti Ċ). Total ta' 71 pazjent pedjatriku minn sena sa 11-il sena rċevew dupilumab 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W, jew placebo għal 16-il ġimgħa (EoE KIDS Parti A). Minn dawn, kien hemm 37 pazjent ittrattati b'dupilumab f'Parti A li kollha baqgħu jiehdu t-trattament b'dawn l-iskedi ta' dupilumab għal 36 ġimgħa oħra (EoE KIDS Parti B). L-użu ta' dupilumab 300 mg QW f'pazjenti minn sena sa 11-il sena b'EoE u b'piż tal-ġisem ≥ 40 kg huwa sostnut ukoll b'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni [ara sezzjoni 5.1]. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab f'pazjenti adulti u pedjatriċi kienu simili [ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1].

Urtikarja Kronika Spontanja

Total ta' 12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU ġew irregistrati fl-Istudju CUPID A, B u Ċ u rċevew dupilumab 200 mg Q2W (30 kg sa <60 kg), 300 mg Q2W (≥ 60 kg) jew placebo. L-effettività ta' dupilumab għat-trattament ta' CSU fl-adolexxenti hija bbażata fuq l-estrapolazzjoni tal-effikaċja fl-adulti b'din il-kondizzjoni. Id-dożaġġ irrakkomandat fl-adolexxenti huwa bbażat fuq il-piż tal-ġisem.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'dupilumab f'wiehed jew iktar mis-sottokategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-ażma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu ppreżentati ir-riżultati tal-istudji b'dupilumab f'kull kategorija tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' polipożi nażali, prurigo nodularis u mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). L-obbligazzjonijiet relatati mal-pjanijiet tal-investigazzjoni pedjatrika għal dermatite atopika u EoE ġew imwettqa.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' dupilumab tixxiebah f'pazjenti b'dermatite atopika, bl-ażma, b'CRSwNP, PN, EoE u COPD.

Assorbiment

Wara doża wahda taħt il-ġilda (SC – *subcutaneous*) ta' 75-600 mg dupilumab għall-adulti, iż-żmien medjani għall-koncentrazzjoni massima fis-serum (t_{max}) kien ta' 3-7 ijiem. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dupilumab wara doża SC tixxiebah bejn pazjenti b'AD, ażma, CRSwNP, EoE, COPD u CSU li tvarja bejn 61 % u 64 %, kif determinat minn analizi tal-farmakokinetika (PK - *pharmacokinetics*) tal-popolazzjoni.

Koncentrazzjonijiet fi stat fiss inkisbu sa ġimgħa 16 wara l-ghoti ta' doża tal-bidju ta' 600 mg u doża ta' 300 mg darba kull ġimgħa jew 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mingħajr doża ta' kkargar. Tul il-provi kliniċi, il-medja $\pm$ SD tal-koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi fi stat fiss varjat minn 55.3 $\pm$ 34.3 mcg/mL sa 81.5 $\pm$ 43.9 mcg/mL għad-doża ta' 300 mg mogħtija Q2W, minn 172 $\pm$ 76.6 mcg/mL sa 195 $\pm$ 71.7 mcg/mL għad-doża ta' 300 mg mogħtija darba fil-ġimgħa u minn 29.2 $\pm$ 18.7 sa 36.5 $\pm$ 22.2 mcg/mL għad-doża ta' 200 mg mogħtija Q2W.

Distribuzzjoni

Volum ta' distribuzzjoni għal dupilumab ta' madwar 4.6 L ġie stmat permezz ta' analizi tal-PK tal-popolazzjoni, li jindika li dupilumab huwa primarjament distribwit fis-sistema vaskulari.

Bijotrasformazzjoni

Ma twettqux studji speċifiċi dwar il-metaboliżmu peress li dupilumab huwa proteina. Dupilumab huwa mistenni li jiddegrada għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi individwali.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' Dupilumab hija medjata minn rotot paralleli lineari u mhux lineari.

F'konċentrazzjonijiet oġġla, l-eliminazzjoni ta' dupilumab hija primarjament permezz ta' passaġġ proteolitiku mhux saturabbli, filwaqt li f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi, tippredomina l-eliminazzjoni mhux lineari u saturabbli li timmira għal IL-4R α .

Wara l-aħħar doża fi stat fiss ta' 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, jew 200 mg Q4W dupilumab, il-hinijiet medjani għall-konċentrazzjonijiet ta' dupilumab biex jonqsu taht il-limitu l-aktar baxx biex jiġu osservati, stmat permess tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, varjaw minn 9 - 13- il ġimgħa fl-adulti u fl-adolesxenti u huma madwar 1.5 darbiet u 2.5 darbiet itwal f'pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 11 -il sena u individwi pedjatriċi inqas minn 6 snin, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Minhabba tnehhija mhux lineari, l-esponiment għal dupilumab, kif imkejjel mill-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin, jiżdied mad-doża f'mod akbar minn proporzjonali wara doži SC waħdanin minn 75-600 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Is-sess ma nstabx li huwa assoċjati ma' l-ebda impatt klinikament sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab determinat permezz tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Anzjani

Minn 1,539 pazjent b' dermatite atopika, inklużi pazjenti b' dermatite atopika tal-idejn u s-saqajn, esposti għal dupilumab fi studju ta' fażi 2 b'firxa ta' doži jew studji ta' fażi 3 ikkontrollati bil-plaċebo, total ta' 71 kellhom 65 sena jew aktar. Għalkemm ma kienu osservati l-ebda differenzi fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti adulti ikbar jew iżgħar b' dermatite atopika, in-numru ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar mhux biżżejjed sabiex jiġi determinat jekk dawn irrispondewx b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

L-età ma nstabix li hija assoċjata ma' xi impatt kliniku sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab determinat mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. Madankollu, kien hemm biss 61 pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena inklużi f'din l-analiżi.

Mill-1,977 pazjent bl-ażma esposti għal dupilumab, total ta' 240 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 39 pazjent kellhom 75 sena jew aktar. L-effikaċja u s-sigurtà f'dan il-grupp ta' età kien jixbah il-popolazzjoni totali tal-istudju.

Kien hemm biss 79 pazjent ikbar minn 65 sena b'CRSwNP esposti għal dupilumab fosthom 11-il pazjent kellhom 75 sena jew iżjed.

Mill-152 pazjent b'PN esposti għal dupilumab, total ta' 37 kellhom età ta' 65 sena jew aktar. Total ta' 8 pazjenti kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Is-sigurtà u l-effikaċja f'dawn il-gruppi ta' etajiet kienu jixbhu tal-popolazzjoni globali tal-istudju.

Kien hemm 2 pazjenti biss ikbar minn 65 sena b'EoE esposti għal dupilumab.

Mid-938 pazjent b'COPD esposti għal dupilumab, total ta' 551 kellhom età ta' 65 sena jew aktar inklużi 116-il pazjent li kellhom 75 sena jew aktar. L-effikaċja u s-sigurtà f'dan il-grupp ta' età kien jixbah il-popolazzjoni totali tal-istudju.

Mill-198 pazjent b'CSU esposti għal dupilumab, total ta' 30 kellhom età ta' 65 sena jew aktar inklużi 7 pazjent li kellhom 75 sena jew aktar. L-effikaċja u s-sigurtà f'dan il-grupp ta' età kienu jixbhu l-popolazzjoni ingenerali tal-istudju.

Razza

Ir-razza ma nstabitx li hija assoċjata ma' xi impatt kliniku sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Dupilumab, bħala antikorp monoklonali, mhux mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni sinifikanti mill-fwied. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġi evalwat l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' dupilumab.

Indeboliment tal-kliewi

Dupilumab, bħala antikorp monoklonali, mhux mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni sinifikanti mill-kliewi. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġi evalwat l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' dupilumab. Analizi tal-PK tal-popolazzjoni ma wrietx li indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi għandu influwenza klinikament sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab. Hemm disponibbli *data* limitati hafna f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Piż tal-ġisem

Il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' dupilumab kienu aktar baxxi f'individwi b'piż tal-ġisem oġġla bl-ebda impatt sinifikanti fuq l-effikaċja. Kien hemm biss 6 pazjenti esposti għal dupilumab b'piż tal-ġisem ≥ 130 kg fl-istudji kliniċi CRSwNP.

Pazjenti pedjatriċi

Dermatite atopika

Abbażi ta' analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-età ma affettwatx it-tneħħija ta' dupilumab fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 17-il sena f'pazjenti pedjatriċi minn 6 xhur sa 5 snin, it-tneħħija żdiedet mal-età iżda din hija maħsuba għaliha fl-iskeda tad-doża rrakkomandata.

Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (età < 6 xhur) jew piż tal-ġisem < 5 kg b'dermatite atopika ma ġietx studjata.

Għall-adolexxenti minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika li qed jirċievu ġimġha iva u ġimġha le (Q2W) dożaġġ jew ta' 200 mg (< 60 kg) jew 300 mg (≥ 60 kg), il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni ta' dupilumab fl-istat fiss kien 54.5 ± 27.0 mcg/ml.

Għal tfal minn 6 sa 11-il sena b'dermatite atopika li qed jirċievu dożaġġ kull 4 ġimġhat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 kg) f'AD-1652, il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 76.3 ± 37.2 mcg/ml. F'ġimġha 16 f'AD-1434 fit-tfal minn 6 sa 11-il sena li bdew b'dożaġġ ta' kull erba' ġimġhat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 kg), u li kellhom id-doża miżjuda għal dożaġġ ta' ġimġha iva u ġimġha le (Q2W) b'200 mg (≥ 15 to < 60 kg) jew 300 mg (≥ 60 kg), il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 108 ± 53.8 mcg/ml. Għal tfal minn 6 sa 11-il sena li jirċievu 300 mg Q4W, doži fil-bidu ta' 300 mg f'Jum 1 u 15 jipproduċu espożizzjonijiet fl-istat fiss li jkunu simili għal doża fil-bidu ta' 600 mg f'Jum 1, ibbażati fuq simulazzjonijiet PK.

Għal tfal minn 6 xhur sa inqas minn 5 snin b'dermatite atopika li qed jirċievu dożaġġ kull 4 ġimġhat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 sa < 30 kg) jew 200 mg (≥ 5 sa < 15 kg), il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 110 ± 42.8 mcg/mL u 109 ± 50.8 mcg/mL, rispettivament.

Ażma

Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (< 6 snin) bl-ażma ma ġietx studjata.

Total ta' 107 adolexxenti bl-ażma li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew irregistrati fl-istudju QUEST. Il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjonijiet ta' dupilumab fl-istat fiss kienu 107 ± 51.6 mcg/ml u 46.7 ± 26.9 mcg/ml, rispettivament, għal 300 mg jew 200 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le. Ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika marbuta mal-età f'pazjenti adolexxenti wara korrezzjoni għall-piż tal-ġisem.

Fl-istudju VOYAGE, il-farmakokinetika ta' dupilumab ġiet investigata f'270 pazjent b'ażma moderata għal severa wara t-teħid minn taħt il-ġilda ta' jew 100 mg Q2W (għal 91 tifel u tifla b'piż < 30 kg) jew 200 mg Q2W (għal 179 tifel u tifla b'piż $\geq$ 30 kg). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' dupilumab ta' madwar 3.7 L ġiet stmata permezz t'analizi PK tal-popolazzjoni. Il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss inkisbu mit-12-il ġimgha. Il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kienet 58.4 ± 28.0 mcg/mL u 85.1 ± 44.9 mcg/mL, rispettivament. Simulazzjoni ta' doża minn taħt il-ġilda ta' 300 mg Q4W fit-tfal b'etajiet minn 6 sa 11-il sena b'piż tal-ġisem ta' $\geq$ 15 kg sa < 30 kg u $\geq$ 30 kg sa < 60 kg irriżultat f'tbassir tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss li kien simili għall-inqas konċentrazzjonijiet osservati għal 200 mg Q2W ($\geq$ 30 kg) u 100 mg Q2W (< 30 kg), rispettivament. Barra minn hekk, simulazzjoni ta' doża minn taħt il-ġilda ta' 300 mg Q4W fit-tfal b'etajiet minn 6 sa 11-il sena b'piż tal-ġisem ta' $\geq$ 15 kg sa < 60 kg irriżultat f'tbassir tal-inqas konċentrazzjonijiet fl-istat fiss li kienu simili għal dawk li ntwerew li kienu effikaċji fl-adulti u fl-adolexxenti. Wara l-aħħar doża fl-istat fiss, iż-żmien medjan għall-konċentrazzjonijiet ta' dupilumab sabiex jonqsu sa taħt l-iktar limitu baxx ta' sejbien, stmat permezz t'analizi PK tal-popolazzjoni, kien ta' 14 sa 18-il ġimgha għal 100 mg Q2W, 200 mg Q2W jew 300 mg Q4W.

CRSwNP

Normalment CRSwNP ma sseħħ fit-tfal. Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (<18-il sena ta' età) b'CRSwNP ma ġietx studjata.

PN

Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (b'età < 18-il sena) b'PN ma ġietx studjata.

Esofaġite eosinofilika

Total ta' 35 adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'esofaġite eosinofilika li jiżnu $\geq$ 40 kg ġew irregistrati f'TREET Partijiet A u B, li rċewew dożaġġ ta' 300 mg kull ġimgha (QW). Il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss ta' dupilumab kien 227 ± 95.3 mcg/mL.

F'studju kliniku (EoE KIDS Part A), il-farmakokinetika ta' dupilumab ġiet investigata f'36 tifel u tifla b'etajiet minn sena sa 11-il sena b'EoE li rċewew dupilumab [$\geq$ 5 sa <15 kg (100 mg Q2W), $\geq$ 15 sa <30 kg (200 mg Q2W), u $\geq$ 30 sa <60 kg (300 mg Q2W)], il-medja tal-inqas konċentrazzjoni ta' dupilumab fl-istat fiss $\pm$ SD kienet ta' 163 ± 60.8 mcg/mL.

Saru simulazzjonijiet għal pazjenti pedjatriċi b'etajiet minn sena sa 11-il sena b'mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni biex jiġu mbassra l-inqas konċentrazzjonijiet ta' dupilumab fl-istat fiss kif ġej: $\geq$ 15 sa <30 kg li kienu qed jirċievu 200 mg Q2W (170 ± 78 mcg/mL); $\geq$ 30 sa <40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg Q2W (158 ± 63 mcg/mL); jew $\geq$ 40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg QW (276 ± 99 mcg/mL). Ġew ukoll simulati l-inqas konċentrazzjonijiet fl-istat fiss għal pazjenti adulti u pedjatriċi minn 12 sa 17-il sena u pazjenti minn $\geq$ 30 sa <40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg Q2W (159 ± 61 mcg/mL).

COPD

Normalment COPD ma sseħħ fit-tfal. Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (<18-il sena ta' età) b'COPD ma ġietx studjata.

Urtikarja Kronika Spontanja

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi (<12-il sena t'età) b'CSU ma ġietx stabbilita.

Total ta' 12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU ġew irregistrati fl-Istudju CUPID A, B u Ċ. L-inqas konċentrazzjonijiet osservati fl-istat fiss tal-5 pazjenti adolexxenti b'CSU li rċewew dupilumab 300 mg Q2W jew 200 mg Q2W għal 24 ġimgha kienu fil-limiti tal-inqas

konċentrazzjonijiet individwali fl-istat fiss f'pazjenti adulti b'CSU li rċevew dupilumab 300 mg Q2W għal 24 ġimgha.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dożi ripetuti (inklużi punti finali ta' sigurtà farmakoloġika), u effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin

Il-potenzjal mutageniku ta' dupilumab ma ġiex evalwat; madankollu antikorpi monoklonali mhux mistennija li jbiddu d-DNA jew il-kromosomi.

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'dupilumab. Valutazzjoni tal-evidenza disponibbli relatata ma' inibizzjoni ta' IL-4R α u *data* tossikoloġika mill-annimali b'antikorpi sostituti ma jissuggerux zieda fil-potenzjal karċinoġeniku għal dupilumab.

Waqt studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva li twettaq fix-xadini, bl-użu ta' antikorp sostitut speċifiku għal IL-4R α tax-xadini, ma kinux osservati anormalitajiet fil-fetu b'dożi li ssaturaw IL-4R α .

Studju msaħħaħ dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma wera l-ebda effetti avversi f'annimali materni jew il-frieħ tagħhom sa 6 xhur wara l-ħlas/wara t-twelid.

Studji dwar il-fertilità li twettqu fi ġrieden irġiel u nisa bl-użu ta' antikorp sostitut kontra IL-4R α ma wrew l-ebda indeboliment fil-fertilità (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Arginine monohydrochloride
L-Histidine
L-Histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid, glacial (E 260)
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Jekk meħtieġ, is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-friġġ u miżmuma fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' mhux iżjed minn 25 °C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-friġġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-friġġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta' 2 mL f'siringa mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ċar tat-tip 1 silikonizzata bi protezzjoni tal-labra, b'labra fissa b'qoxra irqiqa maħduma b'azzar li ma jissaddadx, ta' 27 gauge 12.7mm ($\frac{1}{2}$ pulzier).

Daqs tal-pakkett:

- Siringa mimlija għal-lest waħda
- 2 siringi mimlijin għal-lest
- Pakkett multiplu li fih 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta' 2 mL f'pinna mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ċar tat-tip 1 silikonizzata, b'labra fissa b'qoxra irqiqa maħduma b'azzar li ma jissaddadx, ta' 27 gauge 12.7mm ($\frac{1}{2}$ pulzier).

Il-pinna mimlija għal-lest hija disponibbli jew b'tapp tond u tieqa għall-osservazzjoni ovali mdawra b'vleġġa jew b'tapp kwadru b'xfarijiet u tieqa għall-osservazzjoni ovali mingħajr vleġġa.

Daqs tal-pakkett:

- Pinna waħda mimlija għal-lest
- 2 pinen mimlijin għal-lest
- 6 pinen mimlijin għal-lest
- Pakkett multiplu li fih 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet eżawrjenti għall-ghoti ta' Dupixent f'siringa mimlija għal-lest jew f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif.

Is-soluzzjoni għandha tkun ċara għal daqsxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar. Jekk is-soluzzjoni hija opaka, b'tibdil fil-kulur jew fiha xi frak viżibbli, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża.

Wara li tneħhi s-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest ta' 300 mg mill-frigġ, hija għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra sa 25°C billi tistenna 45 minuta qabel ma tinjetta Dupixent.

Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tiġi esposta għas-shana jew għal dawl tax-xemx dirett u m'għandhiex tithawwad.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Wara l-użu, poġġi s-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u armi kif jitolbu l-liġijiet lokali. Tirriċiklax il-kontenitur.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta 'Settembru 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 02 Settembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba fiha 200 mg ta' dupilumab f'soluzzjoni ta' 1.14 mL (175 mg/mL).

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Kull pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba fiha 200 mg ta' dupilumab f'soluzzjoni ta' 1.14 mL (175 mg/mL).

Dupilumab huwa antikorp monoklonali kompletament uman magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 2.28 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 200 mg (1.14mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni sterili ċara sa kemmxejn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara, li hija ħielsa minn frak viżibbli, b'pH ta' madwar 5.9.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dermatite atopika

Adulti u adolexxenti

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika moderata sa severa f'adulti u f'adolexxenti ta' 12-il sena u 'l fuq li huma kandidati għal terapija sistemika.

Tfal minn 6 xhur sa 11-il sena

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika severa fit-tfal minn 6 xhur sa 11-il sena li huma kandidati għal terapija sistemika.

Ażma

Adulti u adolexxenti

Dupixent huwa indikat fl-adulti u fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar bħala żieda mat-trattament ta' manteniment għal ażma severa b'infjammazzjoni tat-tip 2 karatterizzata minn żieda fl-eosinofili fid-demem u/jew żieda fil-frazzjoni ta' nitric oxide li titnefaħ 'il barra (FeNO- *fraction of*

exhaled nitric oxide) ara sezzjoni 5.1, li mhumie x ikkontrollati b' mod adegwat b' doża għolja ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (*ICS-inhaled corticosteroids*) flimkien ma' prodott mediċinali ieħor għat-trattament ta' manteniment.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Dupixent huwa indikat fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bħala żieda mat-trattament ta' manteniment għal ażma severa b'infjammazzjoni ta' tip 2 ikkaratterizzata minn żieda fl-eosinofili fid-demm u/jew żieda fil-frazzjoni ta' nitric oxide li titnefah 'il barra (FeNO), ara sezzjoni 5.1, li mhumie x ikkontrollati b' mod adegwat b' doża medja għal għolja ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (ICS) flimkien ma' prodott mediċinali ieħor għat-trattament ta' manteniment.

Esofaġite eosinofilika (EoE - *Eosinophilic esophagitis*)

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' esofaġite eosinofilika fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal mill-età ta' sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15 kg, li mhumie x ikkontrollati b' mod adegwat, huma intolleranti għal jew li mhumie x kandidati għat-terapija mediċinali konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Urtikarja Kronika Spontanja (CSU- *Chronic Spontaneous Urticaria*)

Dupixent huwa indikat għat-trattament ta' urtikarja kronika spontanja moderata għal severa f'pazjenti adulti u adolesxenti (12-il sena u 'l fuq), li ma kellhomx rispons adegwat bl-antiistaminiċi H1 u li qatt ma rċewew terapija kontra IgE għal CSU.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanżosi u t-trattament ta' kondizzjonijiet li huwa indikat għalihom dupilumab (ara sezzjoni 4.1).

Pożoloġija

Dermatite atopika

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg ġimgha iva u ġimgha le mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Adolesxenti (12 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adolesxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena hija speċifikata f'Tabella 1.

Tabella 1: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taħt il-ġilda f'pazjenti adolesxenti ta' età minn 12-il sena sa 17-il sena b' dermatite atopika

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti (ġimgha iva u ġimgha le)
inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Tfal 6 sa 11-il sena

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għal tfal ta' 6 sa 11-il sena hija speċifikata f'Tabella 2.

Tabella 2: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taħt il-ġilda fi tfal ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
---------------------------	---------------	------------------

15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) f' Jum 1, segwita minn 300 mg f' Jum 15	300 mg kull 4 ġimgħat (Q4W)*, li jibdw 4 ġimgħat wara d-doża f' Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

*id- doża tista' tiżdied sa 200 mg Q2W f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 15 kg sa inqas minn 60 kg skont l-evalwazzjoni tat-tabib.

Tfal minn età ta' 6 xhur sa 5 snin

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għal tfal minn età ta' 6 xhur sa 5 snin hija speċifikata f'Tabella 3.

Tabella 3: Doża ta' dupilumab għall-ġhoti minn taht il-ġilda fi tfal minn 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15-il kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 ġimgħat (Q4W)
15-il kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 ġimgħat (Q4W)

Dupilumab jista' jintuża flimkien ma' jew mingħajr kortikosteroidi topiċi. Jistgħu jintużaw inibituri topiċi ta' calcineurin, iżda għandhom ikunu riservati għal żoni problematiċi biss, bħall-wiċċ, l-ghonq, żoni intertriginużi u l-ġenitali.

Għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 16-il ġimgħa ta' trattament għal dermatite atopika. Xi pazjenti b'rispons parzjali fil-bidu jistgħu sussegwentement imorru għall-aħjar b'terapija kontinwa għal aktar minn 16-il ġimgħa. Jekk ikun hemm il-bżonn li t-trattament b'dupilumab jiġi interrott, il-pazjenti xorta jistgħu jerġgħu jiġu ttrattati b'suċċess.

Ażma

Adulti u adolexxenti

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti adulti u adolexxenti (12-il sena u aktar) hija:

- Doża inizjali ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg), segwita minn 200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija bħala injezzjoni taht il-ġilda.
- Għall-pazjenti b'ażma severa u li qegħdin fuq kortikosteroidi mill-ħalq jew għall-pazjenti b'ażma severa u flimkien magħha dermatite atopika minn moderata sa severa, jew adulti li qed ibatu wkoll minn rinosinusite kronika severa b'polipozi nażali, doża inizjali ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwiti minn 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija bħala injezzjoni taht il-ġilda.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Id-doża rakkomandata ta' dupilumab għall-pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 11-il sena hija speċifikata f'Tabella 4.

Tabella 4: Id-doża ta' dupilumab għall-ġhoti minn taht il-ġilda fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Piż tal-ġisem	Doži tal-bidu u sussegwenti
15 sa inqas minn 30 kg	300 mg kull erba' ġimgħat (Q4W)
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W) jew 300 mg kull erba' ġimgħat (Q4W)
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Għal pazjenti pedjatriċi (6 sa 11-il sena) bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess hin, skont l-indikazzjoni approvata, id-doża rrakkomandata hija mogħtija f'Tabella 2.

Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu kortikosteroidi mill-halq fl-istess waqt jistgħu jnaqqsu d-doża tal-isteroid ladarba jkun jsehh titjib kliniku b'dupilumab (ara sezzjoni 5.1). Huwa rrakkomandat li t-naqqis fl-isteroidi jsir bil-mod il-mod (ara sezzjoni 4.4).

Dupilumab huwa intenzjonat għal trattament fit-tul. Il-bżonn tat-tkomplija tat-terapija għandu jitqies mill-inqas kull sena skont kif tabib jistma l-livell tal-kontroll tal-ażma tal-pazjent.

Esofaġite eosinofilika (EoE)

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għall-adulti, l-adolessenti u t-tfal mill-età ta' sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15 kg, hija speċifikata f'Tabella 5.

Tabella 5: Id-doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda fl-adulti, fl-adolessenti u fit-tfal mill-età ta' sena u 'l fuq b'EoE

Piż tal-Ġisem	Doża
15 sa inqas minn 30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
30 sa inqas minn 40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
40 kg jew iżjed	300 mg kull ġimgħa (QW)

Dupilumab huwa intenzjonat għat-trattament fit-tul.

Urtikarja Kronika Spontanja (CSU)

Adulti

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adulti hija li l-ewwel doża tkun ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adolexxenti (12 sa 17-il sena t'età)

Id-doża rrakkomandata ta' dupilumab għal pazjenti adolexxenti 12 sa 17-il sena t'età hija speċifikata f'Tabella 6.

Tabella 6: Doża ta' dupilumab għall-ghoti minn taht il-ġilda f'pazjenti adolexxenti 12 sa 17-il sena t'età b'CSU

Piż tal-Ġisem	Doża tal-Bidu	Doži Sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Dożaġġ għal aktar minn 24 ġimgħa ma ġiex studjat f'CSU. Wara 24 ġimgħa, il-htieġa ta' terapija kontinwa għandha tiġi evalwata perġodikament. Wiehed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda rispons wara 24 ġimgħa ta' trattament għal CSU.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' kull ġimgħa, agħti d-doża mill-aktar fis possibbli u tinbeda skeda ġdida abbażi ta' din id-data.

Jekk tinqabeż doża li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, agħti l-injezzjoni fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża mbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tal-pazjent. Jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża li jmiss fuq l-iskeda oriġinali.

Jekk tinqabeż doża li tinghata kull 4 ġimgħat, agħti l-injezzjoni fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tal-pazjent. Jekk id-doża maqbuża ma tinghatax fi żmien 7 ijiem, agħti d-doża, filwaqt li tibda skeda ġdida bbażata fuq din id-data.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Hija disponibbli *data* limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Piż tal-ġisem

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża minhabba l-piż tal-ġisem għal pazjenti b'ażma ta' 12-il sena jew iżjed jew f'adulti b'dermatite atopika jew CSU (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'dermatite atopika ta' età inqas minn 6 xhur ma ġewx determinati. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'piż tal-ġisem < 5 kg għadhom ma ġewx determinati. M'hemmx *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'ażma severa ta' età inqas minn 6 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fi tfal b'EoE taħt l-età ta' sena, jew b'piż tal-ġisem < 15 kg ma ġewx determinati.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-tfal b'CSU ta' età inqas minn 12-il sena ma ġewx determinati.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal taħt il-ġilda

Il-pinna mimlija għal-lest ta' dupilumab hija għall-użu f'pazjenti adulti u pedjatriċi mill-età ta' sentejn u 'l fuq.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' dupilumab hija għall-użu f'pazjenti adulti u pedjatriċi mill-età ta' 6 xhur u 'l fuq. Il-pinna mimlija għal-lest ta' dupilumab mhijiex intenzjonata għall-użu fit-tfal taħt l-età ta' sentejn.

Dupilumab jinghata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda fil-koxxa jew fl-addome, minbarra iż-żona ta' 5 cm madwar iż-żokkra. Jekk xi hadd ieħor jgħati l-injezzjoni, tista' tintuża wkoll il-parti ta' fuq tad-driegħ.

Kull siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss.

Għal indikazzjonijiet li jeħtieġu doża fil-bidu ta' 400 mg (ara Pożoloġija f'sezzjoni 4.2), agħti żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg b'mod konsekuttiv f'siti ta' injezzjoni differenti.

Huwa rakkomandat li tibdel il-post tal-injezzjoni ma' kull injezzjoni. Evita li tinjetta dupilumab f'ġilda li tuġġha, fiha xi ferita jew li tkun imbenġla jew b'xi ċikatriċi.

Il-pazjent jista' jinjetta dupilumab huwa stess jew il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent tista' tagħti dupilumab jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Ipprovdi

tahriġ xieraq għall-pazjenti u/jew persuni li jieħdu ħsiebhom dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' dupilumab qabel l-użu skont is-sezzjoni Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU - *Instructions for Use*) fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif. Fit-tfal ta' 12-il sena u 'l fuq, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata minn jew taht is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal ta' 6 xhur sa inqas minn 12-il sena, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata mill-persuna li qeda tiegħu ħsieb il-kura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Tahrix akut tal-Ażma jew COPD

Dupilumab ma jridx jintuża biex jitratta sintomi akuti jew tahrix akut tal-ażma jew COPD. Dupilumab ma jridx jintuża biex jitratta bonkospażmu akut jew status asthmaticus.

Kortikosteroidi

Huwa rrakkomandat li kortikosteroidi sistemici, topikali jew li jingibdu man-nifs m'għandhomx jitwaqqfu f'daqqa malli tinbeda t-terapija b'dupilumab. Tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi, jekk ikun xieraq, għadha ssir bil-mod il-mod taht is-superviżjoni diretta ta' tabib. Tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroid tista' tkun assoċjata ma' sintomi sistemici ta' waqfien ta' mediċina li tivvizzja u/jew tixxef kundizzjonijiet li qabel ikunu soppressi bit-terapija tal-kortikosteroidi sistemici.

Bijomarkaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2 jistgħu jiġu soppressi permezz tal-użu ta' kortikosteroidi sistemici. Dan għandu jittqies biex jiġi determinat l-istat tat-tip 2 f'pazjenti li jkunu qed jieħdu l-kortikosteroidi mill-ħalq (ara sezzjoni 5.1).

Sensittività eċċessiva

Jekk isseħħ reazzjoni sistemika ta' sensittività eċċessiva (immedjata jew ittardjata), waqqaf l-ġhoti ta' dupilumab minnufih u ibda terapija xierqa. Ġew irrapportati każijiet ta' reazzjoni anafilattika, angioedima u marda tas-serum/reazzjoni li tixbah il-marda tas-serum. Ir-reazzjonijiet anafilattiċi u angioedima seħħew minn minuti sa sebat ijiem wara l-injezzjoni ta' dupilumab (ara sezzjoni 4.8).

Kondizzjonijiet eosinofilici

Ġew irrapportati każijiet ta' pulmonite eosinofilika u każijiet ta' vaskulite konsistenti ma' granulomatozi eosinofilika b'poliangite (EGPA- *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*) b'dupilumab f'pazjenti adulti li pparteċipaw fl-iżvilupp ta' programm għall-ażma. Ġew irrapportati każijiet ta' vaskulite konsistenti ma' EGPA b'dupilumab u placebo f'pazjenti adulti li għandhom ukoll l-ażma fl-iżvilupp ta' programm għal CRSwNP. It-tobba għandhom joqgħodu attenti għal raxx vaskulitiku, sintomi fil-pulmuni li jmorru għall-aġġar, kumplikazzjonijiet fil-qalb, u/jew newropatija li jseħħu fil-pazjenti tagħhom b'eosinofilja. Il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati għall-ażma jista' jkollhom eosinofilja sistemika serja li xi drabi tidher b'karatteristiċi klinici ta' pulmonite eosinofilika jew vaskulite konsistenti ma' granulomatozi eosinofilika b'poliangite, kundizzjonijiet li ħafna drabi jiġu ttrattati b'terapija ta' kortikosteroidi sistemici. Dawn l-avvenimenti s-soltu, iżda mhux dejjem, jistgħu jkunu assoċjati mat-tnaqqis fit-terapija ta' kortikosteroidi mill-ħalq.

Infezzjoni mill-elminti

Pazjenti li jafu li għandhom infezzjonijiet mill-elminti kienu esklużi mill-partecipazzjoni fl-istudji kliniċi. Dupilumab jista' jinfluwenza r-rispons immuni kontra infezzjonijiet mill-elminti billi jinibixxi s-sinjalar ta' IL-4/IL-13. Pazjenti b'infezzjonijiet mill-elminti eżistenti minn qabel għandhom jiġu ttrattati qabel ma jinbeda dupilumab. Jekk il-pazjenti jiġu infetti waqt li jkunu qed jirċievu trattament b'dupilumab u ma jirrispondux għat-trattament kontra l-elminti, it-trattament b'dupilumab għandu jitwaqqaf sakemm tgħaddi l-infezzjoni. Ġew irrapportati każijiet ta' enterobiasis fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena li pparteċipaw fil-programm pedjatriku ta' żvilupp tal-ażma (ara sezzjoni 4.8).

Avvenimenti relatati mal-konguntivite u l-keratite

Avvenimenti relatati ma' konguntivite u keratite ġew irrapportati b'dupilumab, l-aktar f'pazjenti b'dermatite atopika. Xi pazjenti rrapportaw disturbi fil-vista (eż. viżta mċajpra) assoċjati ma' konguntivite jew keratite (ara sezzjoni 4.8).

Agħti parir lill-pazjenti biex jirrapportaw sintomi godda fl-għajnejn jew sintomi li jmorru għall-aġġar lil min qiegħed jipprovdi lhom il-kura tas-saħħa. Pazjenti ttrattati b'dupilumab li jiżviluppaw konguntivite li ma tfieqx wara trattament standard jew sinjali u sintomi li jissuġġerixxu keratite għandhom jagħmlu eżami oftalmologiku, kif xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'ażma fl-istess waqt

Agħti parir lill-pazjenti fuq dupilumab b'ażma fl-istess waqt m'għandhomx jaġġustaw jew iwaqqfu t-trattamenti tal-ażma tagħhom mingħajr konsultazzjoni mat-tobba tagħhom. Iċċekkja l-pazjenti b'ażma fl-istess waqt b'attenzjoni wara l-waqfien ta' dupilumab.

Tilqim

L-użu fl-istess hin ta' tilqim ħaj u ħaj attenwat ma' dupilumab għandu jiġi evitat minhabba li ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja klinika. Huwa rrakkomandat li qabel it-trattament b'dupilumab il-pazjenti huma aġġornati bit-tilqim ħaj u ħaj attenwat skont il-linji gwida kurrenti ta' tilqim. M'hemmx *data* klinika disponibbli biex issostni gwida aktar speċifika għall-ġħoti ta' tilqim ħaj u ħaj attenwat f'pazjenti ttrattati b' dupilumab. Ġew stmati r-risponsi immuni għat-tilqima Tdap u għat-tilqima tal-polisakkarid meningokokkali (ara sezzjoni 4.5).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 200 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Polysorbate 80 (E433)

Din il-mediċina fiha 2.28 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 200 mg (1.14 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ir-rispons immuni għat-tilqim ġie evalwat fi studju li fih pazjenti b'dermatite atopika kienu ttrattati darba fil-ġimgħa għal 16-il ġimgħa b'300 mg ta' dupilumab. Wara 12-il ġimgħa ta' għoti ta' dupilumab, il-pazjenti kienu mlaqqma b'vaċċin Tdap (dipendenti fuq iċ-ċellula T), u vaċċin ta' polisakkarid meningokokkali (indipendenti miċ-ċellula T) u r-rispons immuni kien evalwat 4 ġimgħat wara. Ir-rispons tal-antikorpi kemm għall-vaċċin tat-tetnu kif ukoll għall-vaċċin ta' polisakkarid meningokokkali kien simili f'pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'pazjenti ttrattati bil-placebo. Fl-istudju ma kinux innotati interazzjonijiet avversi bejn l-ebda wiehed mill-vaċċini mhux ħajjin u dupilumab.

Għalhekk, pazjenti li qed jirċievu dupilumab jistgħu jirċievu vaċċini inattivati jew mhux haġġin fl-istess waqt. Għal tagħrif dwar tilqim haġ ara sezzjoni 4.4

Fi studju kliniku ta' pazjenti b' dermatite atopika, ġew evalwati l-effetti ta' dupilumab fuq il-farmakokinetika (PK) tas-sustrati ta' CYP. Id-*data* miġbura minn dan l-istudju ma indikatx effetti klinikament rilevanti ta' dupilumab fuq l-attività ta' CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2C9.

Mhuwiewx mistenni effett fuq il-PK ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt. Abbażi tal-analizi ta' popolazzjoni, prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt b'mod komuni ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti b'ażma moderata sa severa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* dwar l-użu ta' dupilumab f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Dupilumab għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk dupilumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem jew jiġix assorbit b'mod sistemiku wara l-iġestjoni. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'dupilumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrew l-ebda indeboliment fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dupilumab m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u tuża magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f' dermatite akuta, ażma u CRSwNP huma reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludi eritema, edima, ħakk, uġiġ u nefħa), konguntivite, konguntivite allergika, artralġja, herpes orali u eosinofilja. Ġiet irrapportata reazzjoni avversa addizzjonali ta' tbenġil fis-sit tal-injezzjoni f'EoE u COPD. F'COPD u CSU, ġew irrapportati reazzjonijiet avversi addizzjonali ta' ebusija fis-sit tal-injezzjoni u dermatite fis-sit tal-injezzjoni. Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi addizzjonali ta' raxx fis-sit tal-injezzjoni f'COPD u ematoma fis-sit tal-injezzjoni ġiet irrapportata f'CSU. Ġew irrapportati każijiet rari ta' marda tas-serum, reazzjoni li tixbah il-marda tas-serum, reazzjoni anafilattika u keratite ulċerativa (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Id-*data* dwar is-sigurtà ta' dupilumab ipprezentata f'Tabella 7 ġejja l-iżjed minn 12-il prova kkontrollati bi placebo u magħmula b'mod arbitrarju, li inkludew pazjenti b' dermatite atopika, b'ażma u b'CRSwNP. Dawn l-istudji involvew 4,206 pazjenti li rċevew dupilumab u 2,326 pazjent li rċevew placebo matul il-perjodu kkontrollat u huma rappreżentattivi tal-profil ta' sigurtà in ġenerali ta' dupilumab.

Elenkati fit-Tabella 7 hemm reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u/jew f'ambjent wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza, bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serju l-ewwel.

Tabella 7: Lista ta' reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Komuni	Konguntivite* Herpes orali*
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni	Eosinofilja
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux komuni Rari	Anġjoedima# Reazzjoni anafilattika Reazzjoni ta' marda tas-serum Reazzjoni li tixbah il-marda tas-serum
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Komuni Mhux komuni Rari	Konguntivite allergika* Keratite*# Blefarite*† Ħakk fl-ġhajnejn*† Ġhajnejn xotti*† Keratite ulċerativa*†#
<i>Disturbi fil ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda-</i>	Mhux komuni	Raxx fil-wieċ#
<i>Disturbi muskolo-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni	Artralġja#
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni	Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludi eritema, edima, ħakk, uġiġħ, nefha u tbenġil)

*disturbi fl-ġhajnejn u herpes orali seħħew l-iżjed fl-istudji ta' dermatite atopika.

†il-frekwenzi għal ħakk fl-ġhajnejn, blefarite, u ġhajnejn xotti kienu komuni u keratite ulċerativa kienet mhux komuni fl-istudji ta' dermatite atopika.

#minn rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva

Ġew irrapportati każijiet ta' reazzjoni anafilattika, anġjoedima u marda tas-serum/reazzjoni li tixbah marda tas-serum wara l-ġhoti ta' dupilumab (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti marbuta ma' konguntivite u keratite

F'studji ta' dermatite atopika, konguntivite u keratite seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti b' dermatite atopika li rċewew dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Il-parti l-kbira tal-pazjenti b'konguntivite jew keratite fiequ jew kienu qed ifiequ matul il-perjodu tat-trattament. Wara 5 snin, fl-istudju fit-tul ta' dermatite atopika OLE (AD-1225), ir-rati rispettivi ta' konguntivite u keratite baqgħu simili għal dawk fil-fergħa ta' dupilumab fl-istudji ta' dermatite atopika kkontrollati bi placebo. Fost il-pazjenti bl-ażma u COPD, il-frekwenza ta' konguntivite u keratite kienet baxxa u kienet tixxiebah bejn dupilumab u l-placebo. Fost il-pazjenti b'CRSwNP u Prurigo Nodularis (PN) il-frekwenza ta'

konguntivite kienet oghla f' dupilumab milli f' placebo għalkemm inqas minn dik osservata f' pazjenti b' dermatite atopika. Fost il-pazjenti b' EoE u CSU, il-frekwenza ta' konguntivite kienet baxxa u simili bejn il-gruppi ta' dupilumab u placebo. Ma kien hemm ebda każ ta' keratite fil-programm ta' żvilupp ta' CRSwNP, PN, EoE u CSU (ara sezzjoni 4.4).

Ekżema herpeticum

Ekżema herpeticum kienet irrappurtata f' <1 % tal-gruppi ta' dupilumab u f' <1 % tal-grupp tal-placebo fl-istudji fl-adulti b' monoterapija ta' 16-il ġimgħa ta' dermatite atopika. Fl-istudju ta' 52 ġimgħa ta' dermatite atopika fl-adulti b' dupilumab + TCS, ekżema herpeticum kienet irrappurtata f' 0.2 % tal-grupp ta' dupilumab + TCS u f' 1.9 % tal-grupp ta' placebo + TCS. Ir-rati baqgħu stabbli wara 5 snin fl-istudju fit-tul ta' dermatite atopika OLE (AD-1225).

Eosinofilja

Pazjenti ttrattati b' dupilumab fil-bidu kellhom żieda medja akbar fl-għadd tal-eosinofili mil-linja bażi meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo fl-indikazzjonijiet ta' dermatite atopika, ażma, CRSwNP, COPD u CSU. L-għadd tal-eosinofili naqas sa qrib il-linja bażi matul it-trattament tal-istudju u reġgħu marru għal-livell tal-linja bażi matul l-istudju ta' sigurtà t'estensjoni *open-label* tal-ażma (TRAVERSE). Fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225), il-livelli medji ta' eosinofili fid-demmm naqsu għal taħt il-livell tal-linja bażi mal-20 ġimgħa u nżammu hekk għal 5 snin. Meta mqabbel mal-placebo, ma giet osservata l-ebda żieda fil-medja tal-għadd tal-eosinofili fid-demmm (PRIME u PRIME2). L-għadd medju u medjan tal-eosinofili fid-demmm naqas sa qrib il-linja bażi jew baqa' taħt il-livelli tal-linja bażi f' EoE u COPD (BOREAS u NOTUS) waqt it-trattament tal-istudju.

Giet osservata eosinofilja li feġġet minhabba t-trattament ($\geq 5,000$ ċellula/mcL) f' < 3 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u < 0.5 % f' pazjenti ttrattati bi placebo (l-istudji SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST u VOYAGE; SINUS-24 u SINUS-52, PRIME u PRIME2; Partijiet A u B TREET; BOREAS u NOTUS u l-Istudju CUPID A, B, u Ċ).

Giet ossrvata eosinofilja li feġġet waqt it-trattament ($\geq 5,000$ ċellula/mcL) f' 8.4 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f' 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo fl-istudju AD-1539, bl-għadd medjan tal-eosinofili jonqos għal taħt il-linja bażi fit-tmiem tal-perjodu ta' trattament.

Infezzjonijiet

Fl-istudji kliniċi fl-adulti b' monoterapija ta' 16-il ġimgħa għal dermatite atopika, infezzjonijiet serji kienu irrappurtati f' 1.0 % tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u f' 0.5 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab. Fl-istudju fl-adulti CHRONOS ta' 52 ġimgħa ta' dermatite atopika, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f' 0.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u f' 0.2 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab. Ir-rati ta' infezzjonijiet serji baqgħu stabbli wara 5 snin fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225).

Fil-gabra tal-istudji kliniċi tal-ażma dwar is-sigurtà, ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b' dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Fil-gabra ta' sigurtà ta' 24 ġimgħa, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f' 1.0 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f' 1.1 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fl-istudju QUEST li dam 52 ġimgħa, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f' 1.3 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f' 1.4 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet b' dupilumab meta mqabbel ma' placebo fil-gabra ta' sigurtà għall-istudji kliniċi ta' CRSwNP. Fl-istudju li dam 52 ġimgħa SINUS-52, infezzjonijiet serji ġew irrappurtati f' 1.3 % tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f' 1.3 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-gabra tal-istudji kliniċi ta' PN dwar is-sigurtà, ma giet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b' dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Fil-gabra ta' sigurtà, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f' 1.3% tal-pazjenti ttrattati b' dupilumab u f' 1.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-gabra tal-istudji kliniċi għal EoE dwar is-sigurtà TREET (Partijiet A u B) li damu 24 ġimgħa, l-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet kienet numerikament oghla b' dupilumab (32.0%) meta mqabbla ma' placebo (24.8%). L-inċidenza in ġenerali ta' infezzjonijiet kienet numerikament oghla fil-placebo (41.2 %) meta mqabbla ma' dupilumab (35.8 %) fl-istudju EoE KIDS (Parti A). Fil-gabra ta' sigurtà ta'

24 ġimgħa għall-istudji EoE TREET (Partijiet A u B), infezzjonijiet serji kienu rrapportati f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Ma ġew irrapportati ebda infezzjonijiet serji fl-istudju EoE KIDS (Parti A). Infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, li jikkonsistu minn ħafna termini, li jinkludu iżda mhux limitati għal COVID-19, sinusite, u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju kienu numerikament oġġla b'dupilumab (17.2%) meta mqabbel ma' placebo (10.3%) f'EoE TREET (Partijiet A u B), u b'dupilumab (26.9%) meta mqabbel ma' placebo (20.6%) fl-istudju EoE KIDS (Parti A).

Meta tħares lejn l-istudji kliniċi għal COPD dwar is-sigurtà b'mod globali, ma ġiet osservata ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati f'4.9% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'4.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Fil-ġabra tal-istudji kliniċi ta' CSU dwar is-sigurtà, ma ġiet osservata ebda żieda ingenerali fl-inċidenza ta' infezzjonijiet b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo. Mill-ġabra tal-istudji dwar is-sigurtà, infezzjonijiet serji kienu osservati f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'dupilumab u f'0.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Immunogeniċità

Bħal ma' jiġri bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'dupilumab.

Rispons ta' Antikorpi kontra l-Medicina (ADA-*Antidrug-Antibodies*) ġeneralment ma kienx assoċjat ma' impatt fuq l-esponiment, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' dupilumab.

Madwar 5 % tal-pazjenti b'dermatite atopika, aźma jew CRSwNP li rċewew dupilumab 300 mg Q2W għal 52 ġimgħa żviluppaw ADA għal dupilumab; madwar 2 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 2 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw. Ġew osservati riżultati simili f'pazjenti adulti b'PN li rċewew dupilumab 300 mg Q2W għal 24 ġimgħa, f'pazjenti pedjatriċi (6 xhur sa 11-il sena) b'dermatite atopika li rċewew jew dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W jew 300 mg Q4W għal 16-il ġimgħa u pazjenti (6 sa 11-il sena) bl-aźma li rċewew dupilumab 100 mg Q2W jew 200 mg Q2W għal 52 ġimgħa. Ġie osservat rispons simili għall-ADA f'pazjenti adulti b'dermatite atopika ttrattati b'dupilumab għal 5 snin fl-istudju fit-tul OLE (AD-1225).

Madwar 16 % ta' pazjenti adolexxenti b'dermatite atopika li rċewew dupilumab 300 mg jew 200 mg Q2W għal 16-il ġimgħa żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 5 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 9 % tal-pazjenti bl-aźma li rċewew dupilumab 200 mg Q2W għal 52 ġimgħa żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 4 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 4 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 1% tal-pazjenti ta' sena u iżjed b'EoE li rċewew dupilumab 300 mg QW (≥ 40 kg), 300 mg Q2W (≥ 30 sa < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 sa < 30 kg), jew 100 mg Q2W (≥ 5 sa < 15 kg) għal 52 ġimgħa żviluppaw antikorpi għal dupilumab; ir-rispons tal-ADA la kien persistenti u lanqas newtralizzanti.

Madwar 8 % tal-pazjenti b'COPD li rċewew dupilumab 300 mg Q2W għal 52 ġimgħa żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 3 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Madwar 4.7 % tal-pazjenti adulti b'CSU li rċewew dupilumab 300 mg Q2W u pazjenti adolexxenti b'CSU li rċewew dupilumab 300 mg jew 200 mg Q2W għal 24 ġimgħa żviluppaw antikorpi għal dupilumab; madwar 0.5 % urew rispons persistenti ta' ADA u madwar 1 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Irrispettivament mill-età jew popolazzjoni, sa 7 % tal-pazjenti fil-gruppi tal-placebo kienu pożittivi għal antikorpi għal dupilumab; sa 3 % urew rispons persistenti ta' ADA u sa 2 % kellhom antikorpi li jinnewtralizzaw.

Inqas minn 1 % tal-pazjenti li rċevew dupilumab fi skedi ta' dożaġġi approvati urew ammont għoli ta' rispons ta' ADA assoċjat ma' esponiment u effikaċja imnaqqsa. Barra dan, kien hemm pazjent wiehed b'marda tas-serum u wiehed b'reazzjoni li tixbaħ il-marda tas-serum ($< 0.1\%$) assoċjati ma' ammonti għolja ta' ADA (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dermatite atopika

Adolexxenti (12 sa 17-il sena)

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'studju ta' 250 pazjent ta' età minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa (AD-1526). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti li ġew segwiti għal 16-il ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti b'dermatite atopika.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'studju ta' 367 pazjent ta' età minn 6 sa 11-il sena b'dermatite atopika severa (AD-1652). F'dawn il-pazjenti, il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS sa ġimgħa 16 kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti u fl-adolexxenti b'dermatite atopika.

Tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin

Is-sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS ġiet evalwata f'studju ta' 161 pazjent minn 6 xhur sa 5 snin b'dermatite atopika moderata għal severa, li kienet tinkludi sottogrupp ta' 124 pazjent b'dermatite atopika severa (AD-1539). F'dawn il-pazjenti, il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab flimkien mat-tehid fl-istess hin ta' TCS sa ġimgħa 16 kien simili għall-profil ta' sigurtà minn studji fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 17-il sena b'dermatite atopika.

Dermatite Atopika tal-Idejn u s-Saqajn

Is-sigurtà ta' dupilumab ġiet evalwata f'27 pazjent pedjatriku b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa tal-idejn u s-saqajn (AD-1924). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti sa ġimgħa 16 kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà mill-istudji f'pazjenti adulti u pedjatriċi t'età ta' 6 xhur u iżjed b'AD moderata għal severa.

Ażma

Adolexxenti (12 sa 17-il sena)

Total ta' 107 adolexxenti bl-ażma b'etajiet minn 12 sa 17-il sena ġew imdahhla fl-istudju QUEST li dam 52 ġimgħa. Ġie osservat li l-profil ta' sigurtà kien simili għal dak li deher fl-adulti.

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab ġiet evalwata f'89 pazjent adolexxenti li rreġistraw f'studju t'estensjoni *open-label* f'ażma moderata għal severa (TRAVERSE). F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew segwiti għal 96 ġimgħa. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'TRAVERSE kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudji prinċipali tal-ażma għal 52 ġimgħa ta' trattament.

Tfal ta' 6 sa 11-il sena

Fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa (VOYAGE), ġiet irrapportata r-reazzjoni avversa addizzjonali ta' enterobiasis f'1.8 % (5 pazjenti) fil-gruppi ta' dupilumab groups u xejn fil-grupp ta' placebo. Il-każijiet kollha ta' enterobiasis kienu ħfief għal moderati u l-pazjenti rkupraw bi trattament kontra l-elminti mingħajr ma twaqqaf it-trattament b'dupilumab.

Fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa, eosinofilja (eosinofili fid-dem $\geq 3,000$ cellula/mcL jew li deher lill-investigatur li kien avveniment avvers) kien irrapportat f'6.6 % tal-gruppi ta' dupilumab u f'0.7% fil-grupp ta' placebo. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' eosinofilja kienu ħfief għal moderati u mhux assoċjati ma' sintomi kliniċi. Dawn il-każijiet kienu tranzitorji, naqsu maż-żmien u ma waslux sabiex jitwaqqaf it-trattament b'dupilumab.

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab giet evalwata f' studju ta' estensjoni *open-label* (EXCURSION) fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena b'ażma moderata għal severa li precedentement kienu pparteċipaw fi VOYAGE. Fost it-365 pazjent li dahl fuq EXCURSION, 350 għamlu 52 ġimgħa ta' trattament u 228 pazjent għamlu tul kumulattiv ta' trattament ta' 104 ġimgħat (VOYAGE u EXCURSION). Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' dupilumab f'EXCURSION kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudju prinċipali tal-ażma (VOYAGE) għal 52 ġimgħa ta' trattament.

EoE

Adolexxenti (12 sa 17-il sena)

Total ta' 99 adolexxent ta' età bejn 12 sa 17-il sena b'EoE rreġistraw fl-istudji TREET (Partijiet A u B). Gie osservat profil ta' sigurtà li kien simili għal dak li deher fl-adulti.

Tfal minn sena sa 11-il sena

Is-sigurtà ta' dupilumab giet evalwata f'prova ta' 101 tifel u tifla minn sena sa 11-il sena b'EoE (EoE KIDS Parti A). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'dawn il-pazjenti sas-16-il Ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà li deher fil-pazjenti adulti u adolexxenti minn 12 sa 17-il sena b'EoE.

Total ta' 98 pazjent li temmew Parti A ngħataw l-għażla li jirreġistraw f'perjodu ta' estensjoni ta' trattament attiv ta' 36 ġimgħa (EoE KIDS Parti B). Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab sat-52 Ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà li gie osservat fis-16-il Ġimgħa.

Urtikarja Kronika Spontanja

Adolexxenti (12 sa 17-il sena t'età)

Is-sigurtà ta' dupilumab giet evalwata f'12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU li rreġistraw f'CUPID (Studju A, B u Ċ). Gie rrapportat avveniment avvers f'adolexxent wiehed ittrattat b'dupilumab.

Sigurtà fit-tul

Dermatite atopika

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab + TCS (CHRONOS) f'pazjenti adulti b'dermatite atopika sat-52 ġimgħa kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat f'ġimgħa 16. Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab giet evalwata f' studju t'estensjoni *open-label* f'pazjenti minn età ta' 6 xhur sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa (AD-1434). Il-profil ta' sigurtà f'pazjenti segwiti sat-52 ġimgħa kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'ġimgħa 16 fl-istudji AD-1526, AD-1652 u AD-1539. Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' dupilumab osservat fit-tfal u fl-adolexxenti kien konsistenti ma' dak li deher fl-adulti b'dermatite atopika.

F' studju (AD-1225) t'estensjoni, *open-label*, multicentriku, ta' fażi 3 (OLE) , giet evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dożi ripetuti ta' dupilumab f'2,667 adult b'AD moderata għal severa esposti għal dożaġġ ta' 300 mg fil-ġimgħa (99.7 %), inklużi 179 li lestew mill-inqas 260 ġimgħa tal-istudju. Il-profil ta' sigurtà fit-tul osservat f'dan l-istudju għal 5 snin kien, b'mod ġenerali, konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' dupilumab osservat fl-istudji kkontrollati.

Ażma

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab fl-istudju ta' sigurtà fit-tul ta' 96 ġimgħa (TRAVERSE) kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudji prinċipali tal-ażma għal 52 ġimgħa ta' trattament.

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab fit-tfal bl-ażma ta' 6 sa 11-il sena li pparteċipaw fl-istudju ta' sigurtà fit-tul ta' 52 ġimgħa (EXCURSION) kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-istudju prinċipali tal-ażma (VOYAGE) għal 52 ġimgħa ta' trattament.

CRSwNP

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'adulti b'CRSwNP sat-52 ġimgha kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-24 ġimgha.

Esofagite eosinofilika

Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab sat-52 ġimgha f'pazjenti adulti u adolexxenti ta' 12-il sena u l'1 fuq (TREET Parti Ċ) u fit-tfal minn sena sa 11-il sena (EoE KIDS Parti B) kien ġeneralment konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat fl-24 ġimgha f'TREET Partijiet A u B u fis-16-il Ġimgha f'EoE KIDS Parti A.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' dupilumab. F'każ ta' doża eċċessiva, iċċekkja l-pazjent għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u istitwixxi trattament sintomatiku xieraq immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet dermatoloġiċi oħra, sustanzi għad-dermatite, li mhumix kortikosteroidi, Kodiċi ATC: D11AH05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dupilumab huwa antikorp monoklonali IgG4 rikombinanti uman li jinibixxi s-sinjalar ta' interleukin-4 u interleukin-13. Dupilumab jinibixxi s-sinjalar ta' IL-4 permezz tar-riċettur tat-Tip I (IL-4R α / γ c), u s-sinjalar ta' IL-4 kif ukoll ta' IL-13 permezz tar-riċettur tat-Tip II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 u IL-13 huma stimulatori prinċipali fl-iżvilupp ta' mard infjammatorju tat-tip 2 fil-bniedem, bħal ma huma d-dermatite atopika, l-ażma, EoE u CSU. L-imblukkar tas-sensiela ta' reazzjonijiet ta' IL-4/IL-13 b'dupilumab fil-pazjenti jnaqqas bosta mill-medjaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2.

Effetti farmakodinamiċi

Fi provi kliniċi tad-dermatite atopika, trattament b'dupilumab kien assoċjat ma' tnaqqis mil-linja bażi fil-konċentrazzjonijiet ta' biomarkaturi tal-immunità tat-tip 2, bħal kimokina regolata mit-timu u minn attivazzjoni (TARC - *thymus and activation-regulated chemokine*/CCL17), IgE totali fis-serum u IgE speċifika għall-allergeni fis-serum. Kien osservat tnaqqis ta' lactate dehydrogenase (LDH), biomarkatur assoċjat mal-attività u s-severità tal-marda ta' AD, bi trattament ta' dupilumab fl-adulti u fl-adolexxenti b'dermatite atopika.

F'pazjenti adulti u adolexxenti bl-ażma, it-trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo naqqas b'mod sinifikanti l-FeNO u l-konċentrazzjonijiet fiċ-ċirkolazzjoni ta' eotaxin-3, IgE totali, IgE speċifiku għall-allergeni, TARC u periostin, il-biomarkaturi tat-tip 2 evalwati fil-provi kliniċi. Dan it-tnaqqis fil-biomarkaturi tal-infjammazzjoni tat-tip 2 kien kumparabbli għall-iskedi ta' 200 mg Q2W u 300 mg Q2W. F'pazjenti pedjatriċi (6 sa 11-il sena) bl-ażma, it-trattament b'dupilumab meta mqabbel ma' placebo naqqas b'mod sinifikanti l-FeNO u l-konċentrazzjonijiet fiċ-ċirkolazzjoni ta' IgE totali,

IgE speċifiku għall-allergeni u TARC, il-bijomarkaturi tat-tip 2 evalwati fil-provi kliniċi. Dawn il-markaturi kienu qrib is-soppressjoni massima tagħhom wara ġimagħtejn ta' trattament, hlief għal IgE li naqas aktar bil-mod. Dawn l-effetti nżammu matul it-trattament kollu.

Effikaċja klinika u sigurtà f' dermatite atopika

Adolexxenti b' dermatite atopika (12 sa 17-il sena)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab bħala monoterapija f' pazjenti adolexxenti kienu evalwati f' studju multicentriku, kkontrollat bil-plaċebo, double-blind u magħmul b' mod arbitrarju (AD-1526) f' 251 pazjent adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena b' dermatite atopika (AD - *atopic dermatitis*) moderata għal severa definita minn punteġġ tal-Valutazzjoni Globali tal-Investigatur (IGA - *Investigator's Global Assessment*) ta' ≥ 3 fl-evalwazzjoni totali ta' leżjonijiet AD fuq skala ta' severità ta' 0 sa 4, punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI - *Eczema Area and Severity Index*) ta' ≥ 16 fuq skala ta' 0 sa 72, u involviment minimu tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) ta' ≥ 10 %. Pazjenti eliġibbli rreġistrati f' dan l-istudju kellhom rispons preċedenti mhux adegwat għall-medikazzjoni topika.

Il-pazjenti irċewew dupilumab mogħti permezz ta' injezzjonijiet taħt il-ġilda (SC-*subcutaneous*) jew bħala: 1) doża inizjali ta' 400 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg) f' jum 1, segwit minn 200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W) għal pazjenti b' piż fil-linja bażi ta' < 60 kg jew doża inizjali ta' 600 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) f' jum 1, segwit minn 300 mg Q2W għal pazjenti b' piż fil-linja bażi ta' ≥ 60 kg ; jew 2) doża inizjali ta' 600 mg dupilumab (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg) f' jum 1, segwit minn 300 mg kull 4 ġimgħat (Q4W) irrISPettivament mill-piż tal-ġisem fil-linja bażi; jew 3) plaċebo li jaqbel. Jekk meħtieġ biex jiġu kkontrollati sintomi intollerabbli, il-pazjenti kienu permessi jirċievu trattament ta' salvataġġ bid-diskrezzjoni tal-investigatur. Il-pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

F' dan l-istudju, l-età medja kienet ta' 14.5 snin, il-piż medjan kien ta' 59.4 kg, 41.0 % kienu nisa, 62.5 % kienu Bojod, 15.1 % kienu Asjatiċi, u 12.0 % kienu Suwed. Fil-linja bażi 46.2 % tal-pazjenti kellhom punteġġ IGA fil-linja bażi ta' 3 (AD moderata), 53.8 % tal-pazjenti kellhom IGA fil-linja bażi ta' 4 (AD severa), il-medja tal-involvement BSA kien ta' 56.5 %, u 42.4 % tal-pazjenti rċewew preċedentement immunosuppressanti sistemiċi. Ukoll fil-linja bażi, l-medja ta' punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI) kien ta' 35.5, il-medja ta' ġimgħa tal-Iskala ta' Ikklassifikar Numeriku (NRS - *Numerical Rating Scale*) ta' pruritu fil-linja bażi kien ta' 7.6, il-medja fil-linja bażi tal-Kejl tal-Ekżema Orjentat lejn il-Pazjent (POEM - *Patient Oriented Eczema Measure*) kien ta' 21.0, u l-medja fil-linja bażi tal-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja tad-Dermatoloġija fit-Tfal (CDLQI- *Children Dermatology Life Quality Index*) kien ta' 13.6. B' mod ġenerali, 92.0 % tal-pazjenti kellhom mill-inqas kondizzjoni waħda allergika ta' mard fl-istess waqt; 65.6 % kellhom rinite allergika, 53.6 % kellhom l-ażma u 60.8 % kellhom allergija għal xi ikel.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b' IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") b' mill-inqas titjib ta' 2 punti u l-proporzjon ta' pazjenti b' EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75 % f' EASI) fil-linja bażi sa ġimgħa 16.

Rispons Kliniku

Ir-riżultati ta' effikaċja f' ġimgħa 16 tal-istudju ta' dermatite atopika fl-adolexxenti huma murija f' Tabella 8.

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja ta' dupilumab fl-istudju ta' dermatite atopika fl-adolexxenti f' ġimgħa 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Plaċebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) u 300 mg (≥60 kg) Q2W
Pazjenti magħżula b'mod arbitrarju	85^a	82^a
IGA 0 jew 1 ^b , % li rrispondew ^c	2.4 %	24.4 % ^d
EASI-50, % li rrispondew ^c	12.9 %	61.0 % ^d
EASI-75, % li rrispondew ^c	8.2 %	41.5 % ^d
EASI-90, % li rrispondew ^c	2.4 %	23.2 % ^d
EASI, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-23.6 % (5.49)	-65.9 % ^d (3.99)
Pruritus NRS, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-19.0 % (4.09)	-47.9 % ^d (3.43)
Pruritus NRS (≥4-punti ta' titjib), % li rrispondew ^c	4.8 %	36.6 % ^d
CDLQI, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-5.1 (0.62)	-8.5 ^d (0.50)
CDLQI, (≥6- punti ta' titjib), % li rrispondew	19.7 %	60.6 % ^e
POEM, LS bidla medja mil-linja bażi (+/- SE)	-3.8 (0.96)	-10.1 ^d (0.76)
POEM, (≥6- punti ta' titjib), % li rrispondew	9.5 %	63.4 % ^e

^a sett shiħ ta' analiżi-(FAS-Full Analysis Set) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^b li rrispondew kienu definiti bħala suġġetti b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") b'tnaqqis ta' ≥2 punti fuq skala IGA 0-4.

^c pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom *data* nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx (58.8% u 20.7% fil-fergħat ta' plaċebo u dupilumab, rispettivament).

^dvalur-p < 0.0001 (statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multipliċità);

^e valur-p nominali < 0.0001

Persentaġġ ikbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal plaċebo kellhom bżonn ta' trattament ta' salvataġġ (kortikosteroidi topiċi, kortikosteroidi sistemiċi, jew immunosuppressanti sistemiċi li mhumiex steroidi) meta mqabbel mal-grupp ta' dupilumab (58.8 % u 20.7 %, rispettivament).

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal dupilumab kisbu titjib ta' malajr fl-NRS tal-pruritu meta mqabbel ma' plaċebo (definit bħala titjib ta' ≥4-punti kmieni mir-4 ġimgha; nominali p<0.001) u l-proporzjon ta' pazjenti li rrispondew fuq l-NRS tal-pruritu komplew jiżdiedu matul il-perjodu ta' trattament.

Il-grupp ta' dupilumab tejjeb b'mod sinifikanti s-sintomi rrapportati mill-pazjent, l-impatt ta' AD fuq l-irqad u l-kwalità tal-ħajja fir-rigward tas-saħħa kif imkejla mill-punteġġi POEM, u CDLQI wara 16-il ġimgha meta mqabbel ma' plaċebo.

L-effikaċja fit-tul ta' dupilumab f'pazjenti adolexxenti b'AD moderata għal severa li kienu pparteċipaw preċedentement f'provi kliniċi ta' dupilumab ġiet evalwata f'studju ta' estensjoni *open-label* (AD-1434). *Data* ta' effikaċja minn dan l-istudju jissuġġerixxi li l-benefiċċju kliniku pprovdut f'ġimgha 16 kien sostnut sa ġimgha 52.

Pedjatrija (6 sa 11-il sena)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi bit-teħid fl-istess hin ta' TCS ġew evalwati f'studju multicentriku, kkontrollat bil-plaċebo, double-blind u magħmul b'mod arbitrarju (AD-1652) f'367 suġġett ta' età minn 6 sa 11-il sena, b'AD severa definita minn punteġġ IGA ta' 4 (skala ta' 0 sa 4), punteġġ EASI ta' ≥21 (skala ta' 0 sa 72), u involviment minimu ta' BSA ta' ≥15 %. Pazjenti eliġibbli rreġistrati f'dan l-istudju kellhom rispons preċedenti mhux adegwat għall-medikazzjoni topika. Ir-reġistrazzjoni kienet separata skont il-piż tal-ġisem fil-linja bażi (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pazjenti fil-grupp ta' dupilumab Q2W + TCS b'piż tal-ġisem fil-linja bażi < 30 kg irċewew doża inizjali ta' 200 mg f'Jum 1, segwit minn 100 mg Q2W minn ġimgħa 2 sa ġimgħa 14 u pazjenti b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 30 kg irċewew doża inizjali ta' 400 mg f'Jum 1, segwit minn 200 mg Q2W minn ġimgħa 2 sa ġimgħa 14. Pazjenti fil-grupp ta' dupilumab Q4W + TCS irċewew doża inizjali ta' 600 mg f'Jum 1, segwit minn 300 mg Q4W minn ġimgħa 4 sa ġimgħa 12 irrISPettivament mill-piż.

F'dan l-istudju, l-età medja kienet ta' 8.5 snin, il-piż medjan kien ta' 29.8 kg, 50.1 % tal-pazjenti kienu nisa, 69.2 % kienu Bojod, 16.9% kienu Suwed, u 7.6 % kienu Asjatiċi. Fil-linja bażi, il-medja tal-involvement BSA kien ta' 57.6% u 16.9 % tal-pazjenti kienu rċewew preċedentement immunosuppressanti sistemiċi li ma kinux steroidi. Barra minn hekk, fil-linja bażi l-medja tal-punteġġ EASI kien ta' 37.9 u l-medja ta' ġimgħa ta' l-agħar punteġġ ta' pruritu ta' kuljum kien ta' 7.8 fuq skala ta' 0-10, il-medja fil-linja bażi tal-punteġġ ta' SCORAD kien ta' 73.6, il-punteġġ fil-linja bażi POEM kien ta' 20.9, u l-medja fil-linja bażi ta' CDLQI kien ta' 15.1. B'mod ġenerali, 91.7% tas-sugġetti kellhom mill-inqas kondizzjoni waħda allergika ta' mard fl-istess waqt; 64.4% allergija għal xi ikel, 62.7 % kellhom xi allergiji oħrajn, 60.2 % kellhom rinite allergika u 46.7 % kellhom l-ażma.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa") b'mill-inqas titjib ta' 2 punti u l-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75 % f'EASI) mil-linja bażi sa ġimgħa 16.

Rispons Klinik

Tabella 9 tippreżenta r-riżultati separati skont il-piż tal-ġisem għal skedi ta' dożaġġi approvati.

Tabella 9: Riżultati t'effikaċja ta' dupilumab flimkien ma' TCS f'AD-1652 f'ġimgħa 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + TCS	Plaċebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2W ^e + TCS	Plaċebo + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 jew 1 ^b , % li rrispondew ^c	32.8 % ^f	11.4 %	39.0 % ^h	9.7 %
EASI-50, % li rrispondew ^c	91.0 % ^f	43.1 %	86.4 % ^g	43.5 %
EASI-75, % li rrispondew ^c	69.7 % ^f	26.8%	74.6 % ^g	25.8 %
EASI-90, % li rrispondew ^c	41.8 % ^f	7.3%	35.6 % ^h	8.1 %
EASI, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-82.1 % ^f (2.37)	-48.6% (2.46)	-80.4 % ^g (3.61)	-48.3 % (3.63)
Pruritus NRS, LS bidla medja % mil-linja bażi (+/-SE)	-54.6 % ^f (2.89)	-25.9 % (2.90)	-58.2 % ^g (4.01)	-25.0 % (3.95)
Pruritus NRS (≥4-punti ta' titjib), % li rrispondew ^c	50.8 % ^f	12.3 %	61.4 % ^g	12.9 %
CDLQI, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-10.6 ^f (0.47)	-6.4 (0.51)	-9.8 ^g (0.63)	-5.6 (0.66)
CDLQI, (≥6-punti ta' titjib), % li rrispondew	77.3 % ^g	38.8 %	80.8 % ^g	35.8 %
POEM, LS bidla medja mil-linja bażi (+/-SE)	-13.6 ^f (0.65)	-5.3 (0.69)	-13.6 ^g (0.90)	-4.7 (0.91)
POEM, (≥6-punti ta' titjib), % li rrispondew	81.7 % ^g	32.0 %	79.3 % ^g	31.1 %

^asett shiħ ta' analiżi-(FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

^b li rrispondew kienu definiti bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa").

^c pazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom *data* nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx

^d f'Jum 1, il-pazjenti rċewew 600 mg ta' dupilumab (ara sezzjoni 5.2).

^e f'Jum 1, il-pazjenti rċewew 400 mg (piż fil-linja bażi ≥ 30 kg) ta' dupilumab.

^fvalur-p <0.0001(statistikament sinifikanti vs plaċebo b'aġġustament għall-multipliċità)

^g valur-p nominali < 0.0001

^h valur-p nominali = 0.0002

Proporzjon akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħazlu għal dupilumab + TCS kisbu titjib fl-NRS tal-pruritu fil-punt massimu meta mqabbel ma' placebo + TCS (definit bħala ≥ 4 punti ta' titjib f'gimgha 4).

Is-sintomi rrapportati mill-pazjent tjiebu b'mod sinifikanti fil-gruppi ta' dupilumab, l-impatt ta' AD fuq l-irquad u l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejjejl skont il-puntegġi POEM u CDLQI wara 16-il gimgha meta mqabbel ma' placebo.

L-effikaċja fit-tul ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi b'dermatite atopika li kienu pparteċipaw fil-provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab + TCS giet evalwata f'studju t'testensjoni open-label (AD-1434). Tagħrif t'effikaċja minn din il-prova tissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku pprovdut f'gimgha 16 nżamm sa gimgha 52. Xi pazjenti li kienu qed jirċievu dupilumab 300 mg Q4W + TCS kellhom aktar benefiċċju kliniku meta ždiedu għal dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti segwiti sa gimgha 52 kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'gimgha 16 fl-istudji AD-1526 u AD-1652.

Pedjatrija (6 Xhur sa 5 snin)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi ġew evalwati f'studju multicentriku, ikkontrollat bil-placebo, *double-blind*, u magħmul b'mod arbitrarju (AD-1539) f'162 pazjent ta' 6 xhur sa 5 snin, b'AD moderata għal severa (popolazzjoni ITT) definita permezz ta' puntegġ IGA ta' ≥ 3 (skala ta' 0 sa 4), puntegġ EASI ta' ≥ 16 (skala ta' 0 sa 72), u involviment minimu ta' BSA ta' ≥ 10 . Mill-162 pazjent, 125 pazjent kellhom AD severa definita permezz ta' puntegġ IGA ta' 4. Pazjenti eliġibbli li rreġistraw f'dan l-istudju kellhom preċedentement rispons mhux adegwat għall-medikazzjoni topika. Dawk li rreġistraw ġew ikklassifikati skont il-piż fil-linja bażi (≥ 5 sa < 15 kg u ≥ 15 sa < 30 kg).

Pazjenti fil-grupp dupilumab Q4W + TCS b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 5 sa < 15 kg irċeview l-ewwel doża ta' 200 mg f'Jum 1, segwit minn 200 mg Q4W mir-4 gimgha sat-12-il gimgha, u pazjenti b'piż fil-linja bażi ta' ≥ 15 sa < 30 kg irċeview l-ewwel doża ta' 300 mg f'Jum 1, segwit minn 300 mg Q4W mir-4 gimgha sat-12-il gimgha. Il-pazjenti thallew jirċievu trattament ta' salvatagġ skont il-ġudizzju tal-investigatur. Il-pazjenti li rċeview it-trattament ta' salvatagġ ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

F'AD-1539, l-età medja kienet ta' 3.8 snin, il-piż medjan kien ta' 16.5 kg, 38.9% tal-pazjenti kienu nisa, 68.5% kienu Bojod, 18.5% kienu Suwed, u 6.2% kienu Asjatiċi. Fil-linja bażi, l-involviment medju ta' BSA kien 58.4%, u 15.5% kienu rċeview preċedentement immunosuppressanti sistemici li ma kinux sterojdi. Barra minn hekk, fil-linja bażi, il-puntegġ medju EASI kien 34.1, u l-medja ta' gimgha tal-agħar puntegġ ta' ħakk ta' kuljum kien 7.6 fuq skala ta' 0-10. B'mod ġenerali, 81.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas kondizzjoni wahda allergika oħra ta' mard; 68.3% kellhom allergiji tal-ikel, 52.8% kellhom allergiji oħra, 44.1% kellhom rinite allergika, u 25.5% kellhom l-ażma.

Dawn il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-popolazzjonijiet ta' AD moderati għal severi u severi.

Il-punt finali ko-primarju kien l-proporzjon ta' pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi mfejqa", titjib ta' mill-inqas ta' 2 punti) u l-proporzjon ta' pazjenti b'EASI-75 (titjib ta' mill-inqas 75% f'EASI), mil-linja bażi sa gimgha 16. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'IGA 0 (imfejqa) jew 1 (kważi mfejqa) f'gimgha 16.

Rispons Klinik

Ir-riżultati ta' effikaċja fis-16-il gimgha għal AD-1539 huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10: Riżultati ta' effikaċja ta' dupilumab flimkien ma' TCS f'AD-1539 f'Ġimgha 16 (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 sa < 15kg) jew 300 mg (15 to < 30 kg) Q4W ^d + TCS (popolazzjoni ITT) (N=83) ^a	Plaċebo + TCS (popolazzjoni ITT) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 sa < 15kg) jew 300 mg (15 sa < 30 kg) Q4W ^d + TCS (popolazzjoni b'AD severa) (N=63)	Plaċebo + TCS (popolazzjoni b'AD severa) (N=62)
IGA 0 jew 1 ^{b,c}	27.7% ^e	3.9%	14.3% ^f	1.7%
EASI-50, % li rrispondew ^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, bidla medja % LS mil-linja bażi (+/-SE)	-70.0% ^e (4.85)	-19.6% (5.13)	-55.4% ^g (5.01)	-10.3% (5.16)
L-agħar grif/ħakk NRS, bidla medja % LS mil-linja bażi (+/- SE)*	-49.4% ^e (5.03)	-2.2% (5.22)	-41.8% ^g (5.35)	0.5 (5.40)
L-agħar Grif/ħakk NRS (≥4-punti ta' titjib) ^{c *}	48.1% ^e	8.9%	42.3% ⁱ	8.8%
Kwalità tal-irqad tal-pazjent NRS, bidla medja LS mil-linja bażi (+/-SE)*	2.0 ^e (0.25)	0.3 (0.26)	1.7% ^g (0.25)	0.2 (0.25)
Ugħiħ fil-ġilda tal-pazjent NRS, bidla medja LS mil-linja bażi (+/- SE)*	-3.9 ^e (0.30)	-0.6 (0.30)	-3.4% ^g (0.29)	-0.3 (0.29)
POEM, bidla medja LS mil-linja bażi (+/- SE)*	-12.9 ^e (0.89)	-3.8 (0.92)	-10.6% ^g (0.93)	-2.5 (0.95)

^aSett Shiħ ta' Analizi-(FAS) jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħazlu b'mod arbitrarju.

^bLi rrispondew kienu definiti bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("imfejqa" jew "kważi imfejqa").

^cPazjenti li rċewew trattament ta' salvataġġ (62% u 19% fil-fergħat ta' plaċebo u dupilumab, rispettivament) jew b'data nieqsa ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^dF'Jum 1, il-pazjenti rċewew 200 mg (5 sa <15kg) jew 300 mg (15 sa <30 kg) ta' dupilumab.

^evaluri-p < 0.0001, ^fvalur-p nominali < 0.05, ^gvalur-p nominali < 0.0001, ^hvalur-p nominali < 0.005, ⁱvalur-p nominali < 0.001

*Eżitu rrapportat minn min qed jiehu ħsieb il-pazjent

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għal dupilumab + TCS kisbu titjib aktar magħaġġel fl-NRS tal-Agħar Grif/ħakk meta mqabbel ma' plaċebo + TCS (definit bħala titjib ta' ≥ 4-punti minn kmieni mit-3 ġimgha, p nominali < 0.005) u l-proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jirrispondu fuq l-NRS tal-Agħar Grif/ħakk baqa' jiżdied tul il-perjodu ta' trattament.

F'dan l-istudju, dupilumab tejjeb b'mod sinifikanti l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejjel mis-CDLQI (f'85 pazjent 4 sa 5 snin) u l-IDQOL (f'77 pazjent 6 xhur sa 3 snin). Fil-popolazzjoni ITT, ġew osservati bidliet medji LS akbar fil-punteggi CDLQI u IDQOL mil-linja bażi sa ġimgha 16 fil-grupp dupilumab + TCS (-10.0 u -10.9) meta mqabbel mal-grupp plaċebo + TCS (-2.5 u -2.0), rispettivament (p< 0.0001). Titjib simili kemm fis-CDLQI u kemm fl-IDQOL ġie osservat fil-popolazzjoni b'AD severa.

L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' dupilumab + TCS f'pazjenti pedjatriċi b'dermatite atopika moderata għal severa li pparteċipaw f'provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab + TCS ġew evalwati f'studju ta' estensjoni *open-label* (AD-1434). Data ta' effikaċja minn din il-prova tissuggerixxi li l-benefiċċju

kliniku pprovdut f'gimgha 16 baqa' jinżamm sa gimgha 52. Il-profil ta' sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti segwiti sa gimgha 52 kien simili għall-profil ta' sigurtà osservat f'gimgha 16 fl-istudju AD-1539.

Dermatite Atopika tal-Idejn u s-Saqajn (adulti and adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab giet evalwata f'prova kkontrollata bil-plaċebo, b'grupp parallel, *double-blind*, magħmula b'mod arbitrarju, multiċentrika u li damet 16-il gimgha (AD-1924) f'133 pazjent adult u pedjatriku ta' 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika moderata għal severa tal-idejn u s-saqajn, definita minn puntegg IGA (idejn u saqajn) ta' ≥ 3 (skala ta' 0 sa 4) u puntegg tal-Iskala ta' Ikklassifikar Numeriku (NRS-*Numeric Rating Scale*) għall-Aghar Hakk (*Peak Pruritus*) għall-idejn u s-saqajn għall-aktar intensità ta' hakk ta' ≥ 4 (skala ta' 0 sa 10). Pazjenti eliġibbli kellhom rispons preċedenti li ma kienx adegwat jew kienu intollerenti għat-trattament ta' dermatite atopika tal-idejn u s-saqajn b'medikazzjonijiet topiċi għal AD.

F'AD-1924, 38% tal-pazjenti kienu irġiel, 80% kienu Bojod, 72% tas-suġġetti kellhom puntegg IGA fil-linja bażi (idejn u saqajn) ta' 3 (dermatite atopika moderata tal-idejn u s-saqajn), u 28% tal-pazjenti kellhom puntegg IGA fil-linja bażi (idejn u saqajn) ta' 4 (dermatite atopika severa tal-idejn u s-saqajn). Il-puntegg medju NRS fil-gimgha għall-Aghar Hakk għall-idejn u s-saqajn kien ta' 7.1.

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'puntegg IGA għall-idejn u s-saqajn ta' 0 (imfejqa) jew 1 (kważi mfejqa) f'Gimgha 16. Il-punt finali sekondarju prinċipali kien it-tnaqqis fil-hakk kif imkejjejl permezz tal-NRS għall-Aghar Hakk (titjib ta' ≥ 4 -punti). Riżultati ohra rrapportati mill-pazjent inkludew evalwazzjoni tal-uġiħ fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn NRS (0-10), il-kwalità tal-irqad NRS (0-10), il-kwalità tal-hajja fil-Kwestjonarju dwar l-Ekżema fl-Idejn (0-117) (QoLHEQ *quality of life in Hand Eczema Questionnaire*) u l-produttività u l-indeboliment fix-xogħol (WPAI - *work productivity and impairment*) (0-100%).

Il-proporzjon ta' pazjenti b'IGA (idejn u saqajn) 0 sa 1 f'Gimgha 16 kien ta' 40.3% għal dupilumab u ta' 16.7% għal plaċebo (differenza fit-trattament ta' 23.6, 95% CI: 8.84, 38.42). Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib (tnaqqis) fil-medja tal-NRS għall-Aghar Hakk fil-gimgha għall-idejn u s-saqajn ta' ≥ 4 f'Gimgha 16 kien ta' 52.2% għal dupilumab u ta' 13.6% għal plaċebo (differenza fit-trattament ta' 38.6, 95% CI: 24.06, 53.15).

Mil-linja bażi sas-16-il gimgha, deher titjib akbar fl-NRS għall-uġiħ fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn, fl-NRS tal-kwalità tal-irqad, fil-puntegg QoLHEQ u fl-indeboliment fix-xogħol iġenerali WPAI u fl-indeboliment tal-attività ta' rutina fil-grupp ta' dupilumab meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo (bidla medja LS ta' dupilumab vs plaċebo: -4.66 vs -1.93 [$p < 0.0001$], 0.88 vs -0.00 [$p < 0.05$], -40.28 vs -16.18 [$p < 0.0001$], -38.57% vs -22.83% [p nominali < 0.001] u -36.39% vs -21.26% [p nominali < 0.001] rispettivament).

Adulti b'dermatite atopika

Għal tagħrif kliniku fl-adulti b'dermatite atopika, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dupilumab 300 mg.

Effikaċja klinika u sigurtà fl-ażma

L-iżvilupp ta' programm għall-ażma kien jinkludi tliet studji (DRI12544, QUEST, u VENTURE) arbitrarji, b'hafna ċentri, ikkontrollati bi plaċebo, bi grupp parallell, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża b'tul ta' żmien tat-trattament ta' 24 sa 52 gimgha li rreġistraw fihom total ta' 2,888 pazjent (12-il sena jew aktar). Il-pazjenti ġew irreġistrati minghajr ma kellhom bżonn livell minimu ta' eosinofili fid-demmi jew ta' bijomarkatur ieħor ta' infjammazzjoni tat-tip 2 (eż. FeNO jew IgE) fil-linja bażi. Il-linji gwida tat-trattament tal-ażma jiddefinixxu infjammazzjoni tat-tip 2 bħala eosinofilja b' ≥ 150 ċellula/mcL u/jew FeNO ≥ 20 ppb. F'DRI12544 u QUEST, l-analiżi speċifikati minn qabel ta' sottogrupp kienu jinkludu eosinofili fid-demmi ≥ 150 u ≥ 300 ċelluli/mcL, FeNO ≥ 25 u ≥ 50 ppb.

DRI12544 kien studju ta' 24 ġimgħa ta' ttestjar ta' firxa ta' doži li inkluda 776 pazjent (età ta' 18-il sena u aktar). Dupilumab mqabbel ma placebo ġie evalwat f'pazjenti adulti b'ażma minn moderata sa severa fuq kortikosteroidi li jingibdu man-nifs b'doża medja sa għolja u agonist beta li jahdem fit-tul. L-iskop finali primarju kien bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 12 fl-FEV₁ (L). Ġiet determinata wkoll ir-rata annwalizzata ta' avvenimenti ta' tahrix sever ta' ażma matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgħa ikkontrollat bi placebo. Ir-risultati ġew evalwati fil-popolazzjoni totali (mhux ristretta mill-eosinofili jew bijomarkaturi infjammatorji oħra tat-tip 2 minimi fil-linja bażi) u sottogruppi abbażi tal-ġhadd tal-eosinofili fid-demmi fil-linja bażi.

QUEST kien studju konfermatorju ta' 52 ġimgħa li kien jinkludi 1,902 pazjenti (età ta' 12-il sena u aktar). Dupilumab imqabbel mal-placebo ġie evalwat f'107 pazjenti adolexxenti u 1,795 pazjent adult b'ażma persistenti b'doża medja sa għolja ta' kortikosteroidi li jingibed man-nifs (ICS, inhaled corticosteroid) u t-tieni mediċina li tikkontrolla l-ażma. Pazjenti li kienu jehtieġu t-tielet kontrollatur thallew jipparteċipaw fl-istudju. Il-punti finali primarji kienu r-rata annwalizzata ta' avvenimenti ta' tahrix sever matul il-perjodu ta' 52 ġimgħa ikkontrollat bil-placebo u bidla mil-linja bażi fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12 fil-popolazzjoni totali (mhux ristretta mill-eosinofili jew bijomarkaturi infjammatorji oħra tat-tip 2 minimi fil-linja bażi) u sottogruppi abbażi tal-eosinofili fid-demmi u l-FeNO fil-linja bażi.

VENTURE kien studju ta' 24 ġimgħa ta' tnaqqis tal-kortikosteroidi f'210 pazjenti b'ażma mhux ristretti mil-livelli ta' bijomarkaturi tat-tip 2 fil-linja bażi li kienu jehtieġu kortikosteroidi kuljum mill-halq apparti l-użu regolari ta' doża għolja ta' kortikosteroidi li jingibdu man-nifs flimkien ma' kontrollatur addizzjonali. L-aħjar doża tal-OCS ġiet ifformulata waqt il-perjodu tal-iscreening. Il-pazjenti komplew jirċievu l-mediċina li kellhom qabel tal-ażma matul l-istudju; madankollu d-doża tal-OCS tagħhom tnaqqset kull 4 ġimgħat matul il-perjodu ta' tnaqqis tal-OCS (ġimgħa 4-20), kemm il darba nżamm il-kontroll tal-ażma. Il-punt finali primarju kien il-perċentwal ta' tnaqqis tad-doża tal-kortikosteroidi mill-halq stmat fil-popolazzjoni totali, abbażi ta' tqabbil tad-doża tal-kortikosteroidi mill-halq fil-ġimgħat 20 sa 24 li żammet kontroll tal-ażma mad-doża tal-kortikosteroidi mill-halq li kienet instabet l-aħjar doża tiegħu qabel (fil-linja bażi).

Id-demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' dawn it-3 studji huma pprovduti f'Tabella 11 taht.

Tabella 11: Id-Demografiċi u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-provi tal-ażma

Parametru	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1,902)	VENTURE (n=210)
Età medja (snin) (SD)	48.6 (13.0)	47.9 (15.3)	51.3 (12.6)
% Nisa	63.1	62.9	60.5
% Bojod	78.2	82.9	93.8
Tul ta' Żmien tal-Ażma (snin), medja ± SD	22.03 (15.42)	20.94 (15.36)	19.95 (13.90)
Qatt ma pejpu, (%)	77.4	80.7	80.5
Medja tat-tahrix fis-sena ta' qabel ± SD	2.17 (2.14)	2.09 (2.15)	2.09 (2.16)
L-użu ta' doži għoljin ta' ICS (%) ^a	49.5	51.5	88.6
FEV ₁ (L) qabel id-doża fil-linja bażi ± SD	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Medja tal-perċentwal ta' FEV ₁ imbassar fil-linja bażi (%) (± SD)	60.77 (10.72)	58.43 (13.52)	52.18 (15.18)
% Riversibilità (± SD)	26.85 (15.43)	26.29 (21.73)	19.47 (23.25)
Medja tal-punteġġ ACQ-5 (± SD)	2.74 (0.81)	2.76 (0.77)	2.50 (1.16)

Medja tal-punteġġ AQLQ ($\pm$ SD)	4.02 (1.09)	4.29 (1.05)	4.35 (1.17)
Storja Medika Atopika % Totali (AD %, NP %, AR %)	72.9 (8.0, 10.6, 61.7)	77.7 (10.3, 12.7, 68.6)	72.4 (7.6, 21.0, 55.7)
Medja ta' FeNO ppb ($\pm$ SD)	39.10 (35.09)	34.97 (32.85)	37.61 (31.38)
% ta' pazjenti b'FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49.9 21.6	49.6 20.5	54.3 25.2
Medja tat-total ta' IgE IU/ml ($\pm$ SD)	435.05 (753.88)	432.40 (746.66)	430.58 (775.96)
Medja tal-ghadd tal-eosinofili fil-linja bażi ($\pm$ SD) ċelluli/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% ta' pazjenti b'EOS ≥ 150 ċellula/mcL ≥ 300 ċellula/mcL	77.8 41.9	71.4 43.7	71.4 42.4

ICS, inhaled corticosteroid = kortikosteroid li jinġibed man-nifs; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second = volum ta' arja sfurzata l-barra f'sekonda; ACQ-5, Asthma Control Questionnaire-5 = Kwestjonarju dwar il-Kontroll tal-Ażma 5; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire = Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja bl-Ażma; AD, atopic dermatitis = dermatite atopika; NP, nasal polyposis = polipozi fl-imnieher; AR, allergic rhinitis = rinite allergika; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide = porzjon ta' nitric oxide imneħhi man-nifs; EOS, blood eosinophil = eosinofil tad-demm

^ail-popolazzjoni fil-provi tal-ażma b'dupilumab kienet tinkludi pazjenti fuq dożi medji u għoljin ta' ICS. Id-doża medja ta' ICS giet definita bħala ugwali għal 500 mcg fluticasone jew ekwivalenti kuljum.

Tahrir

Fil-popolazzjoni totali f'DRI12544 u QUEST l-individwi li kienu qed jirċievu dupilumab 200 mg jew 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le kellhom tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' tahrir sever tal-ażma meta mqabbla ma' placebo. Kien hemm tnaqqis akbar fit-tahrir f'individwi b'livelli oġhla ta' bijomarkaturi infjammatorji tat-tip 2 fil-linja bażi bħal eosinofili fid-demm jew FeNO (Tabella 12 u Tabella 13).

Tabella 12: Rata ta' tahrir sever f'DRI12544 u QUEST (livelli tal-eosinofili fid-demm fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL)

Trattament	EOS fid-demm fil-linja baži							
	≥150 ċellula/mcL				≥300 ċellula/mcL			
	Drabi ta' Tahrir fis-Sena			% Tnaqqis	Drabi ta' Tahrir fis-Sena			% Tnaqqis
	N	Rata (95% CI)	Proporzjo n tar-rata (95%CI)		N	Rata (95% CI)	Proporzjo n tar-rata (95%CI)	
Id-Drabi Kollha ta' Tahrir Sever								
Studju DRI12544								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0.29 (0.16, 0.53)	0.28 ^a (0.14, 0.55)	72 %	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 ^c (0.11, 0.76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	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 %
Plaċebo	127	1.05 (0.69, 1.60)			68	1.04 (0.57, 1.90)		
Studju QUEST								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %
Plaċebo	232	1.01 (0.81, 1.25)			148	1.08 (0.85, 1.38)		

Dupilumab 300 mg Q2W	452	0.43 (0.36, 0.53)	0.40 ^c (0.31, 0.53)	60 %	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 ^c (0.23, 0.45)	67 %
Placebo	237	1.08 (0.88, 1.33)			142	1.24 (0.97, 1.57)		

^avalur p = 0.0003, ^bvalur p = 0.0001, ^cvalur p = 0.0116, ^dvalur p = 0.0024, ^evalur p < 0.0001 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agğustament għall-multipliċità); ^fvalur-p nominali < 0.0001

Tabella 13: Rata ta' tahrix sever fi QUEST definita mis-sottogruppi ta' FeNO fil-linja bażi

Trattament	Drabi ta' Tahrix f'Sena			% ta' tnaqqis
	N	Rata (95% CI)	Proporzjon tar-rata (95%CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0.35 (0.27, 0.45)	0.35 (0.25, 0.50) ^a	65 %
Plaċebo	162	1.00 (0.78, 1.30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0.43 (0.35, 0.54)	0.39 (0.28, 0.54) ^a	61 %
Plaċebo	172	1.12 (0.88, 1.43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0.33 (0.22, 0.48)	0.31 (0.18, 0.52) ^a	69 %
Plaċebo	71	1.057 (0.72, 1.55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0.39 (0.27, 0.558)	0.31 (0.19, 0.49) ^a	69 %
Plaċebo	75	1.27 (0.90, 1.80)		

^avalur p nominali < 0.0001

Fl-analiżi miġbura ta' DRI12544 u QUEST, rikoverar l-isptar u/jew visti l-emergenza minhabba tahrix sever naqsu b'25.5 % u 46.9 % b'dupilumab 200 mg jew 300 mg mogħti ġimġha iva u ġimġha le, rispettivament.

Funzjoni tal-pulmun

Židiet klinikament sinifikanti fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur ġew osservati f' ġimġha 12 għal DRI12544 u QUEST. Kien hemm titjib akbar fl-FEV₁ f' individwi b'livelli oġħla ta' bijomarkaturi ta' infjammazzjoni tat-tip 2 fil-linja bażi bħal eosinofili fid-demm jew FeNO (Tabella 14 u Tabella 15).

Titjib sinifikanti fl-FEV₁ ġie osservat sa minn ġimġha 2 wara l-ewwel doża ta' dupilumab kemm għall-qawwiet tad-doża ta' 200 mg u 300 mg u nżammu sa ġimġha 24 (DRI12544) u ġimġha 52 fi QUEST (ara Figura 1).

Figura 1: Bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ (L) qabel il-bronkodilatatur maż-żmien (eosinofili fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL u FeNO ≥ 25 ppb) fi QUEST

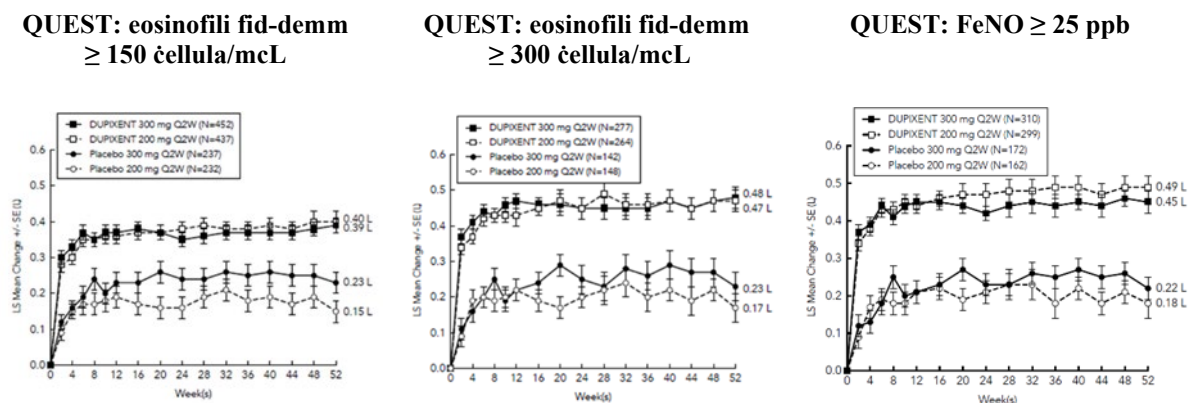


Tabella 14: Bidla medja mil-linja bażi fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f' ġimġha 12 f'DRI12544 u QUEST (livelli tal-eosinofili fid-demm fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mcL)

Trattament	EOS fid-demmm fil-linja baži					
	≥ 150 ċellula/mcL			≥ 300 ċellula/mcL		
	N	Medja ta' LS Δ mil-linja baži L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)	N	Medja ta' LS Δ mil-linja baži L (%)	Differenza medja ta' LS vs. placebo (95% CI)
Studju DRI12544						
Dupilumab20 0 mg Q2W	120	0.32 (18.25)	0.23 ^a (0.13, 0.33)	65	0.43 (25.9)	0.26 ^c (0.11, 0.40)
Dupilumab30 0 mg Q2W	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)	
Studju QUEST						
Dupilumab20 0 mg Q2W	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)	
Dupilumab30 0 mg Q2W	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)	

^avalur p < 0.0001, ^bvalur p = 0.0004, ^cvalur p = 0.0008, ^dvalur p = 0.0063, ^evalur p < 0.0001 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agġustament għall-multipliċità); ^fvalur-p nominali < 0.0001

Tabella 15: Bidla medja mil-linja baži fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12 u gimgha 52 fi QUEST skont is-sottogruppi ta' FeNO fil-linja baži

Trattament		F'Gimgha 12		F'Gimgha 52	
	N	Medja ta' LS Δ Mill-linja baži L (%)	Differenza Medja ta' LS vs. placebo (95% CI)	Medja ta' LS Δ Mill-linja baži L (%)	Differenza Medja ta' LS vs. placebo (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	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					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	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 %)	

^avalur p nominali < 0.0001

Kwalità tal-ħajja/riżultati rrappurtati mill-pazjenti fl-ażma

Il-punt finali sekondarju speċifikat minn qabel tar-rati ta' persuni li rrispondew ACQ-5 u AQLQ(S) ġie analizzat wara 24 ġimgha (DRI12544 u VENTURE) u 52 ġimgha (QUEST, Tabella 16). Ir-rata ta' persuni li rrispondew ġiet definita bħala titjib fil-punteġġ ta' 0.5 jew aktar (skala fuq firxa ta' 0-6 għal ACQ-5 u 1-7 għal AQLQ(S)). Titjib fl-ACQ-5 u fl-AQLQ(S) ġie osservat sa minn ġimgha 2 u nżamm għal 24 ġimgha f'1-istudju DRI12544 u 52 ġimgha fl-istudju QUEST. Riżultati jixxiebhu ġew osservati f'VENTURE.

Tabella 16: Rati ta' persuni li rrispondew ACQ-5 u AQLQ(S) f'ġimgha 52 fi QUEST

PRO	Trattament	EOS ≥150 ċellula /mL		EOS ≥300 ċellula/mL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Rata ta' Persuni li Rrisponde w %	N	Rata ta' Persuni li Rrispondew (%)	N	Rata ta' Persuni li Rrispondew (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	72.9	239	74.5	262	74.4
	Plaċebo	20 1	64.2	124	66.9	141	65.2
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	70.1	248	71.0	277	75.8
	Plaċebo	21 7	64.5	129	64.3	159	64.2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	66.6	239	71.1	262	67.6
	Plaċebo	20 1	53.2	124	54.8	141	54.6
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	62.0	248	64.5	277	65.3
	Plaċebo	21 7	53.9	129	55.0	159	58.5

Studju ta' tnaqqis tal-kortikosteroid mill-ħalq (VENTURE)

VENTURE evalwa l-effett ta' dupilumab fuq it-tnaqqis tal-użu tal-kortikosteroidi mill-ħalq għall-manteniment. Karatteristiċi tal-linja bażi huma ppreżentati f'Tabella 9. Il-pazjenti kienu ilhom fuq il-kortikosteroidi mill-ħalq għal mill-inqas 6 xhur qabel il-bidu tal-istudju. Il-medja tal-użu tal-kortikosteroidi mill-ħalq fil-linja bażi kien 11.75 mg fil-grupp tal-plaċebo u 10.75 mg fil-grupp li kien qed jirċievi dupilumab.

F'din il-prova ta' 24 ġimgha, it-taħrix tal-ażma (iddefinit bħala zieda temporanja fid-doża tal-kortikosteroid mill-ħalq għal mill-anqas 3 ijiem) naqas b'59 % f'individwi li kienu qed jirċievi dupilumab meta mqabbel ma daww li kieu qed jirċievu plaċebo (rata annwalizzata ta' 0.65 u 1.60 għal dupilumab u l-grupp tal-plaċebo, rispettivament; rata ta' proporzjon 0.41 [95% CI 0.26, 0.63]) u t-titjib fl-FEV₁ ta' qabel il-bronkodilatatur mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien akbar f'individwi li kieu qed jirċievu dupilumab meta mqabbel ma daww li kienu qed jirċievu plaċebo (differenza medja ta' LS għal dupilumab versus plaċebo ta' 0.22 L [95% CI: 0.09 to 0.34 L]). Effetti fuq il-funzjoni tal-pulmuni u fuq it-tnaqqis tal-isteroid mill-ħalq u t-taħrix kienu jixxiebhu irrispettivament mill-livelli tal-bijomarkaturi ta' infjammazzjoni tat-tip 2 fil-linja bażi (eż. eosinofili fid-dem, FeNO). L-ACQ-5 u l-AQLQ(S) ġew stmati wkoll f'VENTURE u wrew titjib jixbah lil dak fi QUEST.

Ir-riżultati għal VENTURE skont il-bijomarkaturi fil-linja bażi huma ppreżentati fit-Tabella 17.

Tabella 17: Effett ta' dupilumab fuq it-tnaqqis fid-doża ta' OCS, VENTURE (livelli tal-eosinofili fid-dem fil-linja bażi ≥ 150 u ≥ 300 ċellula/mL u FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS fid-dem fil-linja bażi	EOS fid-dem fil-linja bażi	FeNO ≥ 25 ppb
--	-------------------------------	-------------------------------	---------------

	≥ 150 ċellula/mcL		≥ 300 ċellula/mcL			
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Plaċebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Plaċebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Plaċebo N=57
Punt finali primarju (ġimgha 24)						
Perċentwal ta' tnaqqis fl-OCS mil-linja bażi						
Medja totali tal-perċentwal ta' tnaqqis mil-linja bażi (%)	75.91	46.51	79.54	42.71	77.46	42.93
Differenza (% [95% CI]) (Dupilumab vs. plaċebo)	29.39 ^b (15.67, 43.12)		36.83 ^b (18.94, 54.71)		34.53 ^b (19.08, 49.97)	
Medjan % ta' tnaqqis fid-doża ta' OCS ta' kuljum mil-linja bażi	100	50	100	50	100	50
Perċentwal ta' tnaqqis mil-linja bażi	54.3	33.3	60.4	31.7	52.6	28.1
100 %	58.0	34.8	66.7	34.1	54.4	29.8
≥ 90 %	72.8	44.9	77.1	41.5	73.7	36.8
≥ 75 %	82.7	55.1	85.4	53.7	86.0	50.9
≥ 50 %	87.7	66.7	85.4	63.4	89.5	66.7
> 0 %	12.3	33.3	14.6	36.6	10.5	33.3
L-ebda tnaqqis jew żieda fid-doża ta' OCS, jew waqfu mill-istudju						
Punt finali sekondarju (ġimgha 24)^a						
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis fid-doża ta' OCS sa < 5 mg/jum	77	44	84	40	79	34
Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI)	4.29 ^c (2.04, 9.04)		8.04 ^d (2.71, 23.82)		7.21 ^b (2.69, 19.28)	

^amodelli ta' stimi permezz ta' regressjoni loġistika, ^bvalur p nominali < 0.0001, ^cvalur p nominali = 0.0001, ^dvalur p nominali = 0.0002

Studju t'estensjoni fit-tul (TRAVERSE)

Is-sigurtà fit-tul ta' dupilumab f'2,193 adult u 89 adoloxxent b'ażma moderata għal severa, li jinkludu 185 adult b'ażma dipendenti fuq kortikosteroidi orali, li kienu pparteċipaw f'provi kliniċi preċedenti ta' dupilumab (DRI12544, QUEST, u VENTURE), giet evalwata f'studju t'estensjoni *open-label* (TRAVERSE) (ara sezzjoni 4.8). L-effikaċja giet ikkalkulata bħala punt finali sekondarja, kienet simili għar-riżultati osservati fl-istudji prinċipali u nżammet sa 96 ġimgha. Fl-adulti b'ażma dipendenti fuq kortikosteroidi orali, kien hemm tnaqqis sostnut f'episodji ta' aggravar tal-ażma u titjib fil-funzjoni tal-pulmun sa 96 ġimgha, minkejja tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' kortikosteroidi orali.

Studju pedjatriku (6 sa 11-il sena; VOYAGE)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi ġew evalwati f'studju multiċentriku, ikkontrollat bil-plaċebo, *double-blind*, magħmul b'mod arbitrarju u li dam 52 ġimgha (VOYAGE), f'408 pazjenti minn 6 sa 11-il sena, b'ażma moderata għal severa fuq doża medja jew għolja ta' ICS u medikazzjoni waħda ta' kontroll jew doża għolja ta' ICS waħdu. B'mod arbitrarju l-pazjenti ġew mogħtija dupilumab (N=273) jew plaċebo li jixbhu (N=135) ġimgha iva u ġimgha le skont il-piż tal-ġisem ≤ 30 kg jew > 30 kg, rispettivament. L-effikaċja giet evalwata f'popolazzjonijiet

b'infjammazzjoni tat-tip 2 iddefinita b'hala livelli ta' eosinofili fid-demm ta' ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb.

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwalizzata t'avvenimenti ta' tahrir sever matul il-perjodu kkontrollat bil-placebo ta' 52 ġimgħa u l-punt finali prinċipali sekondarju kien il-bidla mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bronkodilatatur f'ġimgħa 12. Punti finali sekondarji addizzjonali jinkludu l-bidla medja mil-linja bażi u fir-rati ta' persuni li rrispondew fil-punteġġi ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi għal VOYAGE huma pprovduti f'Tabella 18 hawn taħt.

Tabella 18. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi għal VOYAGE

Parametru	EOS ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellula/mcL (N = 259)
Età medja (snin) (SD)	8.9 (1.6)	9.0 (1.6)
% Nisa	34.3	32.8
% Bojod	88.6	87.3
Piż medju tal-ġisem (kg)	36.09	35.94
Tahririet medji fis-sena preċedenti ($\pm$ SD)	2.47 (2.30)	2.64 (2.58)
Doża ICS (%)		
Medja	55.7	54.4
Għolja	43.4	44.4
FEV ₁ (L) qabel id-doża fil-linja bażi ($\pm$ SD)	1.49 (0.41)	1.47 (0.42)
Perċentwal medju ta' FEV ₁ imbassar (%) ($\pm$ SD)	77.89 (14.40)	76.85 (14.78)
% medju ta' reversibilità ($\pm$ SD)	27.79 (19.34)	22.59 (20.78)
Punteġġ medju ACQ-7-IA ($\pm$ SD)	2.14 (0.72)	2.16 (0.75)
Punteġġ medju PAQLQ(S)-IA ($\pm$ SD)	4.94 (1.10)	4.93 (1.12)
Passat Mediku Atopiku % in Ġenerali (AD %, AR %)	94 (38.9, 82.6)	96.5 (44.4, 85.7)
Medjan tat-total ta' IgE IU/mL ($\pm$ SD)	905.52 (1140.41)	1077.00 (1230.83)
Medja ta' FeNO ppb ($\pm$ SD)	30.71 (24.42)	33.50 (25.11)
% ta' pazjenti b'FeNO ≥ 20 ppb	58	64.1
Medja ta' għadd ta' Eosinofili fil-linja bażi ($\pm$ SD) celluli/mcL	570 (380)	710 (360)
% ta' pazjenti b'EOS ≥ 150 cellula/mcL ≥ 300 cellula/mcL	94.6 74	0 100

ICS = *inhaled corticosteroid*; FEV₁ = *Forced expiratory volume in 1 second*; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; AD = *atopic dermatitis*; AR = *allergic rhinitis*; EOS = *blood eosinophil*; FeNO = *fraction of exhaled nitric oxide*

Dupilumab naqqas b'mod sinifikanti r-rata annwalizzata t'avvenimenti ta' tahrir t'ażma severa matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgħa meta mqabbel ma' placebo fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni

tat-tip 2 u fil-popolazzjoni ddefinita permezz ta' livell ta' eosinofili fid-demm ta' ≥ 300 celluli/mcL fil-linja bażi jew FeNO ≥ 20 ppb fil-linja bażi. Ġew osservati titjibiet klinikament sinifikanti fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12. Ġew osservati titjibiet ukoll għal ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA f'gimgha 24 u dawn inżammu f'gimgha 52. Ġew osservati rati akbar ta' persuni li rrispondew għal ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA meta mqabbel ma' placebo f'gimgha 24. Ir-risultati t'effikaċja għal VOYAGE huma pprezentati f'Tabella 19.

Fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni tat-tip 2, il-bidla medja LS mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12 kien 0.22 L fil-grupp ta' dupilumab u 0.12 L fil-grupp ta' placebo, b'differenza medja f'LS kontra placebo ta' 0.10 L (95% CI: 0.04, 0.16). L-effett tat-trattament inżamm tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 gimgha, b'differenza medja f'LS kontra placebo f'gimgha 52 ta' 0.17 L (95% CI: 0.09, 0.24).

Fil-popolazzjoni ddefinita permezz ta' livell ta' eosinofili fid-demm ta' ≥ 300 celluli/mcL fil-linja bażi, il-bidla medja LS mil-linja bażi fl-FEV₁ qabel il-bronkodilatatur f'gimgha 12 kien 0.22 L fil-grupp ta' dupilumab u 0.12 L fil-grupp ta' placebo, b'differenza medja f'LS kontra placebo ta' 0.10 L (95% CI: 0.03, 0.17). L-effett tat-trattament inżamm tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 gimgha, b'differenza medja f'LS kontra placebo f'gimgha 52 ta' 0.17 L (95% CI: 0.09, 0.26).

Fiz-żewġ popolazzjonijiet t'effikaċja primarja, kien hemm titjib ta' malajr fl-FEF25-75% u FEV₁/FVC (id-differenza bdiet tigi osservati minn kmieni mit-2 gimgha) u nżammet tul il-perjodu ta' trattament ta' 52 gimgha, ara Tabella 19.

Tabella 19: Rata ta' taħrixiet severi, bidla medja mil-linja bażi f'FEV₁, rati ta' persuni li rrispondew ACQ-7-IA u PAQLQ(S)-IA f'VOYAGE

Trattament	EOS ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 cellula/mcL			FeNO ≥20 ppb		
Rata ta' taħrixiet severi annwalizzati tul 52 ġimgha									
	N	Rata (95% CI)	Proporzjon ta' rata (95% CI)	N	Rata (95% CI)	Proporzjon ta' rata (95% CI)	N	Rata (95% CI)	Proporzj on ta' rata (95% CI)
Dupilumab 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)
Plaċebo	114	0.748 (0.542, 1.034)		84	0.665 (0.467, 0.949)		62	0.705 (0.421, 1.180)	
Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV1 imbassar f'ġimgha 12									
	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil-linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo (95% CI)
Dupilumab 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)
Plaċebo	110	5.32		80	4.83		62	4.62	
Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEF 25-75% imbassar f'ġimgha 12									
	N	Medja LS Δ mil- linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo	N	Medja LS Δ mil- linja bażi	Medja LS differenza vs. plaċebo	N	Medja LS Δ mil- linja bażi	Medja LS differenza vs.

			(95% CI)			(95% CI)			placebo (95% CI)
Dupilumab 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	
Bidla medja mil-linja baži f'FEV₁/FVC % f'gimgha 12									
	N	Medja LS Δ mil- linja baži	Medja LS differenza vs. placebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil- linja baži	Medja LS differenza vs. placebo (95% CI)	N	Medja LS Δ mil- linja baži	Medja LS differenza vs. placebo (95% CI)
Dupilumab 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 f'gimgha 24^a									
	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)
Dupilumab 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 f'gimgha 24^a									
	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)	N	Rata ta' persuni li rrispondev %	OR vs. placebo (95% CI)
Dupilumab 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	

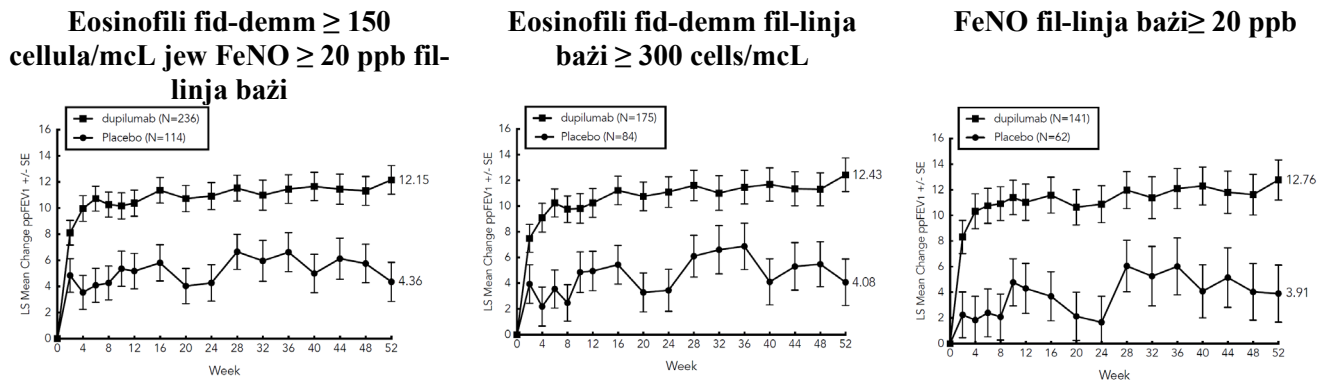
^air-rata ta' persuni li rrispondev kienet definita b'hal ta' titjib fil-punteġġ ta' 0.5 jew iżjed (marġni ta' skala 0-6 għal ACQ-7-IA u 1-7 għal PAQLQ(S))

^bvalur-p < 0.0001; ^cvalur-p < 0.001; ^dvalur-p < 0.01 (kollha statistikament sinifikanti vs placebo b'agġustament għall-multipliċità); ^e valur-p nominali < 0.0001, ^fvalur-p nominali < 0.01, ^gvalur-p nominali < 0.05

Gie osservat titjib sinifikanti fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar minn kmieni mit-2 ġimgha u nżamm tul it-52 ġimgha fl-istudju VOYAGE.

It-titjib maż-żmien fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar f'VOYAGE huwa muri f'Figura 2.

Figura 2: Bidla medja mil-linja bażi fil-perċentwal ta' FEV₁ imbassar qabel il-bronkodilatatur (L) maż-żmien f'VOYAGE (eosinofili fid-demm ≥ 150 cellula/mcL jew FeNO ≥ 20 ppb fil-linja bażi, eosinofili fil-linja bażi ≥ 300 cellula/mcL, u FeNO fil-linja bażi ≥ 20 ppb)



F'VOYAGE, fil-popolazzjoni bl-infjammazzjoni tat-tip 2, il-medja annwalizzata tat-total tan-numru ta' korsijiet ta' kortikosteroidi sistemici minhabba l-ażma tnaqset b'59.3% kontra placebo (0.350 [95% CI: 0.256, 0.477] kontra 0.860 [95% CI: 0.616, 1.200]). Fil-popolazzjoni definita permezz ta' eosinofili fid-demm fil-linja bażi ≥ 300 cellula/mcL, il-medja annwalizzata tat-total tan-numru ta' korsijiet ta' kortikosteroidi sistemici minhabba l-ażma tnaqset b'66.0% kontra placebo (0.274 [95% CI: 0.188, 0.399] kontra 0.806 [95% CI: 0.563, 1.154]).

Dupilumab tejjeb l-istat ta' saħħa in ġenerali kif imkejjel mill-*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale* (EQ-VAS) fiż-żewġ popolazzjonijiet tal-infjammazzjoni tat-tip 2 u tal-ghadd ta' eosinofili fid-demm fil-linja bażi ta' ≥ 300 cellula/mcL f'gimgha 52; id-differenza medja f'LS kontra placebo kienet 4.73 (95% CI: 1.18, 8.28), u 3.38 (95% CI: -0.66, 7.43), rispettivament.

Dupilumab naqqas l-impatt tal-ażma tal-pazjent pedjatriku fuq il-kwalità tal-ħajja tal-persuna li qiegħda tieħu ħsieb il-pazjent kif imkejjel mill-*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ) fiż-żewġ popolazzjonijiet tal-infjammazzjoni tat-tip 2 u tal-ghadd ta' eosinofili fid-demm fil-linja bażi ta' ≥ 300 cellula/mcL f'gimgha 52; id-differenza medja f'LS kontra placebo kienet 0.47 (95% CI: 0.22, 0.72), u 0.50 (95% CI: 0.21, 0.79), rispettivament.

Studju t'estensjoni fit-tul (EXCURSION)

L-effikaċja ta' dupilumab, imkejla bħala punt finali sekondarju, ġiet evalwata f'365 pazjent pedjatriku bl-ażma (6 sa 11-il sena) fl-istudju t'estensjoni fit-tul (EXCURSION). It-tnaqqis fit-taħrixiet li kellhom bżonn ta' dħul fl-isptar u/jew viżiti fil-kamra tal-emergenza nżammu u nżamm ukoll it-tnaqqis fl-espożizzjoni għall-kortikosteroidi sistemici orali. Inżamm it-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif osservat minn numru ta' parametri li jinkludu persentaġġ ta' FEV₁ imbassar, persentaġġ ta' FVC imbassar, proporzjon FEV₁/FVC u persentaġġ ta' FEF 25-75% imbassar. Barra minn hekk, 75% tal-pazjenti kisbu u/jew żammew funzjoni normali tal-pulmun b'persentaġġ ta' FEV₁ imbassar b'teħid ta' bronkodilatatur minn qabel ta' > 80% sa fl-aħħar ta' EXCURSION. L-effikaċja nżammet sa tul kumulattiv ta' trattament ta' 104 ġimghat (VOYAGE u EXCURSION).

Effikaċja klinika u sigurtà f'esofaġite eosinofilika

Pazjenti Pedjatriċi b'Età minn 1 sa 11-il sena b'EoE

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dupilumab kienu evalwati f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 1 sa 11-il sena b'EoE fi studju b'żewġ partijiet sa 52 ġimgha (EoE KIDS Parti A u Parti B). Il-pazjenti kollha li rreġistraw fl-istudju kellhom ikollhom terapija mediċinali konvenzjonali li ma ħadmitx (*proton pump inhibitors*), 77.5% kienu trattati b'terapija mediċinali konvenzjonali oħra (kortikosteroidi topikali li jinbelgħu) qabel ma ġew inkluzi, u 53.5% tal-pazjenti ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat, kienu intolleranti jew kellhom xi kontraindikazzjoni għat-trattament b'kortikosteroidi topikali li jinbelgħu. Pazjenti eliġibbli kellhom ≥15-il eosinofil intraepiteljali għal kull kamp b'qawwa għolja (eos/hpf)

minkejja kors ta' trattament b' *proton pump inhibitors* (PPI) qabel jew inkella matul il-perjodu ta' screening u storja ta' sinjali u sintomi ta' EoE. Parti A kienet prova ta' 16-il ġimgħa b' għażla arbitrarja, *double-blind*, bi grupp parallell, b' hafna ċentri, ikkontrollata bil-placebo. Parti B kien perjodu ta' estensjoni bi trattament attiv li evalwa skedi ta' dozi ta' dupilumab għal 36 ġimgħa addizzjonali.

Parti A evalwat dupilumab versus placebo mqabbel miegħu bi skedi ta' dozi abbażi tal-piż tal-ġisem (≥ 5 sa < 15 -il kg (100 mg Q2W), ≥ 15 sa < 30 kg (200 mg Q2W) u ≥ 30 sa < 60 kg (300 mg Q2W). L-iskeda tad-doża irrakkomandata ta' dupilumab intgħażlet għal pazjenti pedjatriċi b' età ta' 1 sa 11-il sena li kienu jiżnu ≥ 40 kg (300 mg QW) abbażi ta' simulazzjonijiet b' mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni biex jitqabblu l-esponimenti tal-adulti u l-pazjenti pedjatriċi b' età ta' 12 sa 17-il sena b' EoE li kienu qed jirċievu 300 mg QW li għalihom kienu ġew osservati effikaċja istoloġika u sintomatika [ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2].

Total ta' 71 pazjent ġew irreġistrati f' Parti A. L-età medja kienet 7 snin (firxa minn 1 sa 11-il sena), il-medjan tal-piż kien 24.8 kg, 74.6% tal-pazjenti kienu rġiel, 87.3% kienu Bojod, 9.9% kienu Suwed, u 1.4% kienu Asjatiċi. Total ta' 55 pazjent minn Parti A komplew f' Parti B.

Il-punt finali ta' effikaċja primarja f' Parti A kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni istoloġika iddefinita bħala l-ogħla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali ta' ≤ 6 eos/hpf f' Ġimgħa 16. Punti finali sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-ogħla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali ta' < 15 -il eos/hpf u l-bidla mil-linja bażi f' dawn li ġejjin: l-ogħla għadd ta' eosinofili esofagali intraepiteljali (eos/hpf), bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Grad mis-Sistema ta' Kisba ta' Puntegġi Istoloġiċi (EoEHSS), bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Istadju mill-EoEHSS, u bidla assoluta fil-Puntegġ Endoskopiku ta' Riferenza ta' EoE (EoE-EREFS). L-impatt fuq is-sinjali ta' EoE tkejjel bl-użu tar-riżultati rrapportati mill-osservatur; Il-Kwestjonarju tas-Sinjali u s-Sintomi ta' EoE Pedjatrika – għall-Persuna li tiegħu hsieb il-pazjent (PESQ-C) stima l-proporzjon ta' granet b' sinjal wiehed jew aktar ta' EoE u l-Puntegġ tas-Sintomi ta' Esofaġite Eosinofilika Pedjatrika (PEESS) stima l-frekwenza u s-severità tas-sinjali ta' EoE.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal Parti A huma ppreżentati fit-Tabella 20 u taħt.

Tabella 20: Riżultati tal-Effikaċja ta' dupilumab f' Ġimgħa 16 f' Individwi b' Età ta' 1 sa 11-il sena b' EoE (EoE KIDS Parti A)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Differenza vs Placebo (95% CI)
Punt Finali Primarju			
Proporzjon ta' individwi li kisbu remissjoni istoloġika (l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67.6)	1 (2.9)	64.5 (48.19, 80.85)
Punti Finali Sekondarji			
Proporzjon ta' individwi li kisbu l-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ta' < 15 -il eos/hpf, n (%) ^b	31 (83.8)	1 (2.9)	81 (68.07, 94.10)
Perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fl-ogħla għadd ta' eosinofili intraepiteljali fl-esofagu (eos/hpf), medja ta' LS (SE) ^c	-86.09 (11.84)	20.98 (12.23)	-107.07 (-139.25, -74.90)
Bidla assoluta fil-Medja tal-Puntegġ tal-Grad (0-3 ^d) mis-Sistema tal-Kisba ta' Puntegġ	-0.879 (0.05)	0.023 (0.05)	-0.902 (-1.03, -0.77)

	Dupilumab ^a N=37	Plaċebo N=34	Differenza vs Plaċebo (95% CI)
Istoloġiku (EoEHSS) mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)			
Bidla assoluta fil-Medja tal-Punteġġ tal-Istadju (0-3 ^d) mill-EoEHSS mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)	-0.835 (0.05)	0.048 (0.05)	-0.883 (-1.01, -0.76)
Bidla assoluta fil-Punteġġ Endoskopiku ta' Riferenza ta' EoE (EoE-EREFS) (0-18 ^e) mil-linja bażi, medja ta' LS (SE)	-3.5 (0.42)	0.3 (0.45)	-3.8 (-4.94, -2.63)

^a DUPIXENT ġie evalwat bi skedi ta' livelli ta' dożi abbażi tal-piż tal-ġisem: ≥5 sa <15-il kg (100 mg Q2W), ≥15 sa <30 kg (200 mg Q2W), u ≥30 sa <60 kg (300 mg Q2W).

^b Għal remissjoni istoloġika, id-differenza fil-persentaġġi hija stmata bl-użu tal-metodu Mantel-Haenszel, bl-aġġustament għall-grupp tal-piż fil-linja bażi (≥5 sa <15-il kg, ≥15 sa <30 kg, u ≥30 sa <60 kg).

^c Id-differenza fil-bidla assoluta jew fil-bidla perċentwali hija stmata bl-użu tal-mudell ANCOVA bil-kejl fil-linja bażi bħala kovariant u l-istrata tat-trattament u l-grupp tal-piż fil-linja bażi (≥5 sa <15 kg, ≥15 sa <30 kg, u ≥30 sa <60 kg) bħala fatturi fissi.

^d Il-punteġġi ta' EoEHSS ivarjaw minn 0 sa 3; punteġġi oġhla jindikaw severità akbar u aktar anormalitajiet istoloġiċi.

^e Punteġġi totali ta' EoE-EREFS ivarjaw minn 0 sa 18; punteġġi oġhla jindikaw sejbiet endoskopiċi infjammatorji u ta' mmudellar mill-ġdid aghar.

F'Parti A, proporzjon akbar ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal dupilumab kisbu remissjoni istoloġika (l-oġhla għadd tal-eosinofili intraepiteljali fl-esofagu ≤6 eos/hpf) meta mqabbel mal-plaċebo. Il-proporzjon ta' individwi b'remissjoni istoloġika osservati wara 16-il ġimgha ta' trattament f'Parti A inżamm għal 52 ġimgha f'Parti B.

Titjib numeriku fil-proporzjon ta' jiem b'sinjal wiehed jew aktar ta' EoE (PESQ-C) ġie osservat wara 16-il ġimgha ta' trattament b'dupilumab f'Parti A u nżamm għal 52 ġimgha f'Parti B.

Titjib nominali sinifikanti fil-frekwenza u s-severità tas-sinjali ta' EoE (PEESS-Persuna li tiehu ħsieb il-pazjent) ġie osservat wara 16-il ġimgha ta' trattament f'Parti A. PEESS- Persuna li tiehu ħsieb il-pazjent ma tkejjilx f'Parti B.

Adulti u adolexxenti b'esofagite eosinofilika

Għal data klinika fl-adulti u fl-adolexxenti b'esofagite eosinofilika jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dupilumab 300 mg.

L-Effikaċja Klinika f'Urtikarja Kronika Spontanja (CSU)

Il-programm ta' żvilupp ta' urtikarja kronika spontanja (CSU) kien jinkludi tliet studji ta' trattament multicentriċi, magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind*, b'grupp parallel, ikkontrollati bil-plaċebo u li damu 24 ġimgha (Studju CUPID A, Studju CUPID B u Studju CUPID Ċ). Fl-istudji kliniċi kollha dwar CSU, dupilumab intuża flimkien ma' antiistaminiċi H1. L-effikaċja ta' dupilumab f'pazjenti b'CSU hija stabbilita mill-Istudju CUPID A u Ċ li rreġistra pazjenti adulti u pedjatriċi (b'etajiet minn 6 sa 17-il sena) li kienu sintomatiċi minkejja l-użu ta' antiistaminiċi H1 u qatt ma kienu rċevew terapija kontra IgE. Is-sigurtà ta' dupilumab f'pazjenti b'CSU hija stabbilita mill-Istudju CUPID A, B u Ċ. Fl-Istudji CUPID, il-pazjenti fil-grupp ta' dupilumab irċevew injezzjonijiet minn taht il-ġilda ta' dupilumab 600 mg f'Jum 1, segwit minn 300 mg ġimgha iva u ġimgha le (Q2W). Pazjenti adolexxenti i jiżnu < 60 kg irċevew dupilumab 400 mg f'Jum 1, segwit minn 200 mg ġimgha iva u ġimgha le (Q2W).

CUPID Studju A u Studju Ċ

L-istudji CUPID A u Ċ evalwaw l-effikaċja ta' dupilumab f'parteċipanti b'CSU li kienu sintomatiċi minkejja l-użu tal-antiistaminiċi H1 u li qatt ma kienu rċevew terapija ta' anti-IgE. F'dawn l-istudji rreġistraw 289 pazjent ta' 6 snin u iktar li b'mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu dupilumab kull ġimagħtejn (N=144) jew placebo (N=145) bħala żieda ma' terapija bażika antiistaminika.

Il-punt finali primarju ta' effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ tal-attività tal-urtikarja fuq 7 ijiem (UAS7) fl-24 Ġimgha. Is-severità tal-marda għet imkejla permezz ta' punteġġ ta' kull ġimgha fl-attività tal-urtikarja (UAS7-*urticaria activity score*, margni 0–42), li hija magħmula mill-punteġġ ta' kull ġimgha fis-severità tal-ħakk (ISS7-*itch severity score*, margni 0–21) u l-punteġġ ta' kull ġimgha fl-għadd tal-ħorriqija (HSS7 -*hive count score*, margni 0–21).

Il-punt finali ewlieni sekondarju kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ tas-severità tal-ħakk fuq 7 ijiem (ISS7) fl-24 Ġimgha. Il-punteġġ ISS7 kien definit bħala s-somma tal-punteġġi ta' kuljum fis-severità tal-ħakk (ISS) meħuda fl-istess ħin tal-ġurnata fuq perjodu ta' 7 ijiem, b'margni minn 0 sa 21. Punti finali sekondarji ohra kienu jinkludu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ tas-severità tal-ħorriqija fuq 7 ijiem (HSS7) fl-24 Ġimgha u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu UAS7≤6 u UAS7=0 fl-24 Ġimgha.

Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-Istudju CUPID A u Ċ huma mogħtija f'Tabella 21 hawn taht.

Tabella 21: Id-Demografika u l-Karatteristiċi fil-Linja bażi ta' CUPID Studju A u Studju Ċ

Parametru	CUPID Studju A (N=138)	CUPID Studju Ċ (N=151)	Miġbura flimkien (N=289)
Età (snin), medja (SD)	41.3 (15.5)	44.7 (16.9)	43.1 (16.3)
% Irġiel	34.1	29.8	31.8
BMI (kg/m ²), medja (SD)	27.67 (6.47)	26.81 (6.16)	27.22 (6.31)
Tul ta' żmien tal-Marda, medja (SD)	5.7 (8.5)	6.5 (9.8)	6.1 (9.2)
Punteġġ UAS7 fil-linja bażi, medja (SD)	31.3 (7.7)	28.3 (7.5)	29.8 (7.7)
Attività severa tal-marda ta' CSU (UAS7 ≥28)	70.3	59.6	64.7
Punteġġ ta' ISS7 fil-linja bażi, medja (SD)	15.9 (4.0)	15.1 (3.8)	15.5 (3.9)
Punteġġ ta' HSS7 fil-linja bażi, medja (SD)	15.4 (4.3)	13.2 (4.7)	14.2 (4.7)
Punteġġ ta' UCT fil-linja bażi, medja (SD)	3.7 (2.3)	5.2 (3.2)	4.5 (2.9)
Total ta' IgE fil-linja bażi(IU/mL,) medjan	101.0	107.3	103.0

Ir-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji f'CUPID Studju A u Studju Ċ huma murija f'Tabella 22.

Tabella 22: Ir-riżultati tal-Punti finali Primarji u Sekondarji f'CUPID Studju A u Studju Ċ

	CUPID Studju A			CUPID Studju Ċ		
	Dupilumab (N=70)	Plaċebo (N=68)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b	Dupilumab (N=74)	Plaċebo (N=77)	Differenza (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b
Punt finali Primarju						
Bidla mil-linja bażi f'UAS7 fl-24 Ġimgha ^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)
Punti finali Sekondarji						
Bidla mil-linja bażi f'ISS7 fl-24 Ġimgha ^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)
Bidla mil-linja bażi f'HSS7 fl-24 Ġimgha ^a	-10.28 (0.91)	-5.90 (0.93)	-4.38 (-6.78, - 1.98)	-7.27 (1.32)	-5.11 (1.31)	-2.17 (-4.15, -0.19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Proporzjon ta' Probabbiltà (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Proporzjon ta' Probabbiltà (95% CI) għal Dupilumab vs. Plaċebo ^b
Proporzjon ta' pazjenti b'UAS7 ≤6 fl- 24 Ġimgha ^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)
Proporzjon ta' pazjenti b'UAS7 = 0 fl-24 Ġimgha ^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 Il-valuri ppreżentati huma l-bidla medja LS mil-linja bażi (SE) għall-varjanti kontinwi u numru u perċentwal ta' dawk li rrispondew għall-varjanti binarji

^b Id-differenza hija d-differenza medja LS għall-varjanti kontinwi u l-proporzjon ta' probabbiltà għall-varjanti binarji.

Maż-żmien it-trattament b'dupilumab wassal għal titjib fil-UAS7 matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgha (Figura 3)

Figura 3: Bidla medja LS mil-linja bażi f'UAS7 sal-24 Ġimgha f'CUPID Studju A u Studju Ċ popolazzjoni ITT

Fig 3a. Studju A

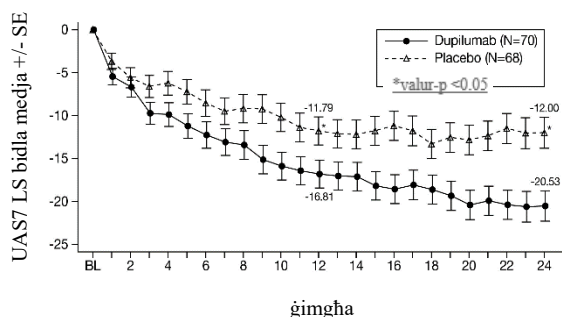
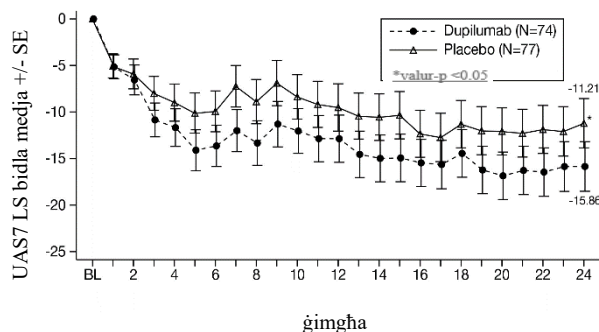


Fig 3b. Studju Ċ



Ġie osservat titjib simili f'HSS7 u ISS7 matul l-24 ġimgha.

Popolazzjoni pedjatrika

Dermatite atopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab giet iddeterminata f'pazjenti pedjatriċi ta' 6 xhur u aktar b' dermatite atopika. L-użu ta' dupilumab f'dan il-grupp t'età huwa sostnut mill-istudju AD-1526 li kien jinkludi 251 adolexxent t'età ta' 12 sa 17-il sena b' dermatite atopika moderata għal severa, mill-istudju AD-1652 li kien jinkludi 367 pazjent pedjatriku t'età ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika severa u l-istudju AD-1539 li kien jinkludi 162 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika moderata għal severa (125 minnhom kellhom dermatite atopika severa). L-użu fit-tul huwa sostnut mill-istudju AD-1434 li rreġistra 823 pazjent pedjatriku t'etajiet ta' 6 xhur sa 17-il sena, dawn kienu jinkludu 275 adolexxent, 368 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 sa 11-il sena, u 180 tifel u tifla t'etajiet ta' 6 xhur sa 5 snin. Is-sigurtà u l-effikaċja kienu ġeneralment konsistenti bejn tfal ta' 6 xhur sa 5 snin, 6 sa 11-il sena, adolexxenti (12 sa 17-il sena), u pazjenti adulti b' dermatite atopika (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi < 6 xhur b' dermatite atopika ma ġewx stabbiliti.

Ażma

Total ta' 107 adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena b'ażma minn moderata sa severa ġew irreġistrati fl-istudju QUEST u rċevew 200 mg (N=21) jew 300 mg (N=18) dupilumab (jew placebo jaqbel mat-200 mg [N=34] jew mat-300 mg [N=34]) ġimgħa iva u ġimgħa le. L-effikaċja dwar it-taħrix sever tal-ażma u l-funzjoni tal-pulmuni giet osservata kemm fl-adolexxenti kif ukoll fl-adulti. Kemm għad-doża ta' 200 mg kif ukoll għad-doża ta' 300 mg darba kull ġimgħa, gie osservat titjib sinifikanti fl-FEV₁ (bidla medja ta' LS mil-linja bażi f' ġimgħa 12) (0.36 L u 0.27 L, rispettivament). Għad-doża ta' 200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, il-pazjenti kellhom tnaqqis fir-rata ta' taħrix sever li kienet konsistenti ma' tal-adulti. Il-profil ta' sigurtà fl-adolexxenti kien ġeneralment jixbah dak fl-adulti.

Total ta' 89 adolexxent t'età bejn 12-17-il sena b'ażma moderata għal severa rreġistraw fl-istudju fit-tul *open label* (TRAVERSE). F'dan l-istudju, il-benefiċċju kliniku ta' dupilumab, inkluż it-tnaqqis f'episodji ta' aggravar tal-ażma u t-titjib fil-funzjoni tal-pulmun osservati f'studji prinċipali tal-ażma nżamm sa 96 ġimgħa.

Total ta' 408 itfal li kellhom minn 6 sa 11-il sena b'ażma minn moderata sa severa ġew irreġistrati fl-istudju VOYAGE, li evalwa d-doži ta' 100 mg Q2W and 200 mg Q2W. L-effikaċja ta' dupilumab 300 mg Q4W fit-tfal li għandhom minn 6 sa 11-il sena hija estrapolata mill-effikaċja ta' 100 mg u 200 mg Q2W f'VOYAGE u 200 mg u 300 mg Q2W fl-adulti u fl-adolexxenti (QUEST). Il-pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament tal-istudju VOYAGE setgħu jipparteċipaw fl-istudju t'estensjoni *open label* (EXCURSION). Tmintax-il pazjent (≥ 15 kg sa < 30 kg) minn 365 pazjent ġew esposti għal 300 mg Q4W f'dan l-istudju, u l-profil ta' sigurtà kien simili għal dak li deher fi VOYAGE. Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi < 6 snin bl-ażma ma ġewx stabbiliti.

Esofaġite eosinofilika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab fit-trattament ta' EoE ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sena sa 17-il sena. L-użu ta' dupilumab f'din il-popolazzjoni huwa sostnut permezz ta' studji adegwati u kkontrollati sew u data addizzjonali farmakokinetika. Total ta' 72 pazjent pedjatriku minn 12 sa 17-il sena rċevew dupilumab 300 mg QW jew placebo għal 24 ġimgħa (TREET Partijiet A u B). Minn dawn kien hemm 37 pazjent ittrattati b'dupilumab f'Partijiet A u B; 34 baqgħu bit-trattament ta' 300 mg QW għal 28 ġimgħa oħra (TREET Parti Ċ). Total ta' 71 pazjent pedjatriku minn sena sa 11-il sena rċevew dupilumab 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W, jew placebo għal 16-il ġimgħa (EoE KIDS Parti A). Minn dawn, kien hemm 37 pazjent ittrattati b'dupilumab f'Parti A li kollha baqgħu jiehdu t-trattament b'dawn l-iskedi ta' dupilumab għal 36 ġimgħa oħra (EoE KIDS Parti B). L-użu ta' dupilumab 300 mg QW f'pazjenti minn sena sa 11-il sena b'EoE u b'piż tal-ġisem ≥ 40 kg huwa sostnut ukoll b'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni [ara sezzjoni 5.1]. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dupilumab f'pazjenti adulti u pedjatriċi kienu simili [ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1].

Urtikarja Kronika Spontanja

Total ta' 12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU ġew irreġistrati fl-Istudju CUPID A, B u Ċ u rċevew dupilumab 200 mg Q2W (30 kg sa <60 kg), 300 mg Q2W (≥ 60 kg) jew placebo. L-effettività ta' dupilumab għat-trattament ta' CSU fl-adolexxenti hija bbażata fuq l-estrapolazzjoni tal-

effikaċja fl-adulti b'din il-kondizzjoni. Id-dożaġġ irrakkomandat fl-adolessenti huwa bbażat fuq il-piż tal-ġisem.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'dupilumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-ażma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku). L-obbligazzjonijiet relatati mal-pjanijiet tal-investigazzjoni pedjatrika għal dermatite atopika u EoE ġew imwettqa.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' dupilumab tixxiebah f'pazjent b' dermatite atopika, bl-ażma u b'EoE.

Assorbiment

Wara doża waħda taħt il-ġilda (SC – *subcutaneous*) ta' 75-600 mg dupilumab fl-adulti, iż-żmien medjani għall-koncentrazzjoni massima fis-serum (t_{max}) kien ta' 3-7 ijiem. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dupilumab wara doża SC tixxiebah bejn pazjenti b'AD, bl-ażma u CSU, li tvarja bejn 61 % u 64 %, kif determinat minn analiżi tal-farmakokinetika (PK - *pharmakokinetics*) tal-popolazzjoni.

Koncentrazzjonijiet fi stat fiss inkisbu sa ġimgħa 16 wara l-ġhoti ta' doża tal-bidju ta' 600 mg u doża ta' 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Tul il-provi kliniċi, il-medja $\pm$ SD tal-koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi fi stat fiss varjat minn 69.2 ± 36.9 mcg/mL sa 80.2 ± 35.3 mcg/mL għad-doża ta' 300 mg u minn 29.2 ± 18.7 sa 36.5 ± 22.2 mcg/mL għad-doża ta' 200 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le fl-adulti.

Distribuzzjoni

Volum ta' distribuzzjoni għal dupilumab ta' madwar 4.6 L ġie stmat permezz ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, li jindika li dupilumab huwa primarjament distribwit fis-sistema vaskulari.

Bijotrasformazzjoni

Ma twettqux studji speċifiċi dwar il-metaboliżmu peress li dupilumab huwa proteina. Dupilumab huwa mistenni li jiddegrada għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi individwali.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' Dupilumab hija medjata minn rotot paralleli lineari u mhux lineari. F'koncentrazzjonijiet oġġla, l-eliminazzjoni ta' dupilumab hija primarjament permezz ta' passaġġ proteolitiku mhux saturabbli, filwaqt li f'koncentrazzjonijiet aktar baxxi, tippredomina l-eliminazzjoni mhux lineari u saturabbli li timmira għal IL-4R α .

Wara l-aħħar doża fi stat fiss ta' 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W, jew 200 mg Q4W dupilumab, il-hinijiet medjani għall-koncentrazzjonijiet ta' dupilumab biex jonqsu taħt il-limitu l-aktar baxx biex jiġu osservati, stmat permiss tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, varjaw minn 9 - 13- il ġimgħa fl-adulti u fl-adolessenti u huma madwar 1.5 darbiet u 2.5 darbiet itwal f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 sa 11 -il sena u individwi pedjatriċi inqas minn 6 snin, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Minhabba tneħħija mhux lineari, l-esponiment għal dupilumab, kif imkejje mill-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin, jiżdied mad-doża f'mod akbar minn proporzjonali wara doži SC waħdanin minn 75-600 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess

Is-sess ma nstabx li huwa assoċjati ma' l-ebda impatt klinikament sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab determinat permezz tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Anzjani

Minn 1,539 pazjent b' dermatite atopika, inklużi pazjenti b' dermatite atopika tal-idejn u s-saqajn, esposti għal dupilumab fi studju ta' fażi 2 b'firxa ta' dożi jew studji ta' fażi 3 ikkontrollati bil-plaċebo, total ta' 71 kellhom 65 sena jew aktar. Għalkemm ma kienu osservati l-ebda differenzi fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti adulti ikbar jew iżgħar b' dermatite atopika, in-numru ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar mhux biżżejjed sabiex jiġi determinat jekk dawn irrispondewx b' mod differenti minn pazjenti iżgħar.

L-età ma nstabitx li hija assoċjata ma' xi impatt kliniku sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab determinat mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. Madankollu, kien hemm biss 61 pazjent b'età ta' aktar minn 65 sena inklużi f'din l-analiżi.

Mill-1,977 pazjent bl-ażma esposti għal dupilumab, total ta' 240 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 39 pazjent kellhom 75 sena jew aktar. L-effikaċja u s-sigurtà f'dan il-grupp ta' età kien jixbah il-popolazzjoni totali tal-istudju.

Mill-198 pazjent b'CSU esposti għal dupilumab, total ta' 30 kellhom età ta' 65 sena jew aktar inklużi 7 pazjent li kellhom 75 sena jew aktar. L-effikaċja u s-sigurtà f'dan il-grupp ta' età kienu jixbhu l-popolazzjoni ingenerali tal-istudju.

Razza

Ir-razza ma nstabitx li hija assoċjata ma' xi impatt kliniku sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Dupilumab, bħala antikorp monoklonali, mhux mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni sinifikanti mill-fwied. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġi evalwat l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-pharmakokinetika ta' dupilumab.

Indeboliment tal-kliewi

Dupilumab, bħala antikorp monoklonali, mhux mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni sinifikanti mill-kliewi. Ma twettqux studji kliniċi biex jiġi evalwat l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' dupilumab. Analizi tal-PK tal-popolazzjoni ma wrietx li indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi għandu influwenza klinikament sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku għal dupilumab. Hemm disponibbli *data* limitati hafna f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Piż tal-ġisem

Il-koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' dupilumab kienu aktar baxxi f'individwi b'piż tal-ġisem oġġla bl-ebda impatt sinifikanti fuq l-effikaċja.

Popolazzjoni pedjatrika

Dermatite atopika

Abbażi ta' analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-età ma affettwatx it-tneħħija ta' dupilumab fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 6 sa 17-il sena. F'pazjenti pedjatriċi minn 6 xhur sa 5 snin, it-tneħħija żdiedet mal-età iżda din hija maħsuba għaliha fl-iskeda tad-doża rrakkomandata.

Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (< 6 xhur) jew piż tal-ġisem < 5 kg b' dermatite atopika ma ġietx studjata.

Għall-adolexxenti minn 12 sa 17-il sena b' dermatite atopika li qed jirċievu ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W) dożaġġ jew ta' 200 mg (<60 kg) jew 300 mg (≥60 kg), il-medja ±SD tal-inqas konċentrazzjoni ta' dupilumab fl-istat fiss kien 54.5±27.0 mcg/ml.

Għal tfal minn 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika li qed jirċievu dożaġġ kull 4 ġimgħat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 kg) f'AD-1652, il-medja ±SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 76.3±37.2

mcg/mL. F'gimgha 16 f'AD-1434 fit-tfal minn 6 sa 11-il sena li bdew b'dozaġġ ta' kull erba' gimghat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 kg), u li kellhom id-doża miżjuda għal dożaġġ ta' gimgha iva u gimgha le (Q2W) b'200 mg (≥ 15 to < 60 kg) jew 300 mg (≥ 60 kg), il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 108 ± 53.8 mcg/mL. Għal tfal minn 6 sa 11-il sena li jirċievu 300 mg Q4W, doži fil-bidu ta' 300 mg f'Jum 1 u 15 jipproduċu espożizzjonijiet fl-istat fiss li jkunu simili għal doża fil-bidu ta' 600 mg f'Jum 1, ibbażati fuq simulazzjonijiet PK.

Għal tfal minn età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika li qed jirċievu dożaġġ kull 4 gimghat (Q4W) b'300 mg (≥ 15 sa < 30 kg) jew 200 mg (≥ 5 sa < 15 kg), il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kien ta' 110 ± 42.8 mcg/mL u 109 ± 50.8 mcg/mL, rispettivament.

Ażma

Il-farmakokinetika ta' dupilumab f'pazjenti pedjatriċi (< 6 snin) bl-ażma ma gietx studjata.

Total ta' 107 adolexxenti bl-ażma li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew irreġistrati fl-istudju QUEST. Il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjonijiet ta' dupilumab fl-istat fiss kienu 107 ± 51.6 mcg/mL u 46.7 ± 26.9 mcg/mL, rispettivament, għal 300 mg jew 200 mg mogħtija gimgha iva u gimgha le. Ma giet osservata l-ebda differenza farmakokinetika marbuta mal-età f'pazjenti adolexxenti wara korrezzjoni għall-piż tal-ġisem.

Fl-istudju VOYAGE, il-farmakokinetika ta' dupilumab giet investigata f'270 pazjent b'ażma moderata għal severa wara t-tehid minn taht il-ġilda ta' jew 100 mg Q2W (għal 91 tifel u tifla b'piż < 30 kg) jew 200 mg Q2W (għal 179 tifel u tifla b'piż ≥ 30 kg). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' dupilumab ta' madwar 3.7 L giet stmata permezz t'analizi PK tal-popolazzjoni. Il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss inkisbu mit-12-il gimgha. Il-medja $\pm$ SD tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss kienet 58.4 ± 28.0 mcg/mL u 85.1 ± 44.9 mcg/mL, rispettivament. Simulazzjoni ta' doża minn taht il-ġilda ta' 300 mg Q4W fit-tfal b'etajiet minn 6 sa 11-il sena b'piż tal-ġisem ta' ≥ 15 kg sa < 30 kg u ≥ 30 kg sa < 60 kg irriżultat f'tbassir tal-inqas konċentrazzjoni fl-istat fiss li kien simili għall-inqas konċentrazzjonijiet osservati għal 200 mg Q2W (≥ 30 kg) u 100 mg Q2W (< 30 kg), rispettivament. Barra minn hekk, simulazzjoni ta' doża minn taht il-ġilda ta' 300 mg Q4W fit-tfal b'etajiet minn 6 sa 11-il sena b'piż tal-ġisem ta' ≥ 15 kg sa < 60 kg irriżultat f'tbassir tal-inqas konċentrazzjonijiet fl-istat fiss li kienu simili għal dawk li ntwerew li kienu effikaċji fl-adulti u fl-adolexxenti. Wara l-aħħar doża fl-istat fiss, iż-żmien medjan għall-konċentrazzjonijiet ta' dupilumab sabiex jonqsu sa taht l-iktar limitu baxx ta' sejbien, stmat permezz t'analizi PK tal-popolazzjoni, kien ta' 14 sa 18-il gimgha għal 100 mg Q2W, 200 mg Q2W jew 300 mg Q4W.

Esofagite eosinofiliċa

F'studju kliniku (EoE KIDS Part A), il-farmakokinetika ta' dupilumab giet investigata f'36 tifel u tifla b'etajiet minn sena sa 11-il sena b'EoE li rċew dupilumab ≥ 5 sa < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 sa < 30 kg (200 mg Q2W), u ≥ 30 sa < 60 kg (300 mg Q2W), il-medja tal-inqas konċentrazzjoni ta' dupilumab fl-istat fiss $\pm$ SD kienet ta' 163 ± 60.8 mcg/mL.

Saru simulazzjonijiet għal pazjenti pedjatriċi b'etajiet minn sena sa 11-il sena b'mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni biex jiġu mbassra l-inqas konċentrazzjonijiet ta' dupilumab fl-istat fiss kif ġej: ≥ 15 sa < 30 kg li kienu qed jirċievu 200 mg Q2W (170 ± 78 mcg/mL); ≥ 30 sa < 40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg Q2W (158 ± 63 mcg/mL); jew ≥ 40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg QW (276 ± 99 mcg/mL). Ġew ukoll simulati l-inqas konċentrazzjonijiet fl-istat fiss għal pazjenti adulti u pedjatriċi minn 12 sa 17-il sena u pazjenti minn ≥ 30 sa < 40 kg li kienu qed jirċievu 300 mg Q2W (159 ± 61 mcg/mL).

Urtikarja Kronika Spontanja

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi (< 12 -il sena t'età) b'CSU ma gietx stabbilita.

Total ta' 12-il adolexxent b'etajiet minn 12 sa 17-il sena b'CSU ġew irreġistrati fl-Istudju CUPID A, B u Ċ. L-inqas konċentrazzjonijiet osservati fl-istat fiss tal-5 pazjenti adolexxenti b'CSU li rċew dupilumab 300 mg Q2W jew 200 mg Q2W għal 24 gimgha kienu fil-limiti tal-inqas

konċentrazzjonijiet individwali fl-istat fiss f'pazjenti adulti b'CSU li rċevew dupilumab 300 mg Q2W għal 24 ġimgha.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dożi ripetuti (inklużi punti finali ta' sigurtà farmakoloġika), u effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin

Il-potenzjal mutageniku ta' dupilumab ma ġiex evalwat; madankollu antikorpi monoklonali mhux mistennija li jbiddu d-DNA jew il-kromosomi.

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'dupilumab. Valutazzjoni tal-evidenza disponibbli relatata ma' inibizzjoni ta' IL-4Rα u *data* tossikoloġika mill-annimali b'antikorpi sostituti ma jissuggerux zieda fil-potenzjal karċinoġeniku għal dupilumab.

Waqt studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva li twettaq fix-xadini, bl-użu ta' antikorp sostitut speċifiku għal IL-4Rα tax-xadini, ma kinux osservati anormalitajiet fil-fetu b'dożaġġi li ssaturaw IL-4Rα.

Studju msaħħaħ dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma wera l-ebda effetti avversi f'annimali materni jew il-frieħ tagħhom sa 6 xhur wara l-ħlas/wara t-twelid.

Studji dwar il-fertilità li twettqu fi ġrieden irġiel u nisa bl-użu ta' antikorp sostitut kontra IL-4Rα ma wrew l-ebda indeboliment fil-fertilità (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Arginine monohydrochloride
L-Histidine
L-Histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Sodium acetate trihydrate
Acetic acid, glacial (E 260)
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Jekk meħtieġ, is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-frigġ u miżmuma fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' mhux iżjed minn 25° C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-frigġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-frigġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta' 1.14 mL f'siringa mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ċar tat-tip 1 silikonizzata bi protezzjoni tal-labra, b'labra fissa b'qoxra irqiqa maħduma b'azzar li ma jissaddadx, ta' 27 gauge 12.7mm (½ pulzier).

Daqs tal-pakkett:

- Siringa mimlija għal-lest waħda
- 2 siringi mimlijin għal-lest
- Pakkett multiplu li fih 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Soluzzjoni ta' 1.14 mL f'pinna mimlija għal-lest magħmula minn ħġieġ ċar tat-tip 1 silikonizzata, b'labra fissa b'qoxra irqiqa maħduma b'azzar li ma jissaddadx, ta' 27 gauge 12.7mm (½ pulzier).

Il-pinna mimlija għal-lest hija disponibbli jew b'tapp tond u tieqa għall-osservazzjoni ovali mdawra b'vleġġa jew b'tapp kwadru b'xfarijiet u tieqa għall-osservazzjoni ovali mingħajr vleġġa.

Daqs tal-pakkett:

- Pinna waħda mimlija għal-lest
- 2 pinen mimlijin għal-lest
- 6 pinen mimlijin għal-lest
- Pakkett multiplu li fih 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet eżawrjenti għall-ghoti ta' Dupixent f'siringa mimlija għal-lest jew f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif.

Is-soluzzjoni għandha tkun ċara għal daqsxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar. Jekk is-soluzzjoni hija opaka, b'tibdil fil-kulur jew fiha xi frak viżibbli, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża.

Wara li tneħhi s-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest ta' 200 mg mill-friġġ, hija għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra sa 25 °C billi tistenna 30 minuta qabel ma tinjetta Dupixent.

Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tiġi esposta għas-šana jew għal dawl tax-xemx dirett u m'għandhiex tithawwad.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Wara l-użu, poġġi s-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u armi kif jitolbu l-liġijiet lokali. Tirriċiklax il-kontenitur.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Settembru 2017
Data tal-aħħat tiġdid: 02 Settembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanzi bijoloġiċi attivi

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
L-ISTATI UNITI

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
L-Irlanda

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Il-Belġju

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labru 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f' 2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labru
2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labru

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħħija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħħija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/005 siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labra

EU/1/17/1229/006 2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 300 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA BLU)

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett Multiplu: 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinhažen f'temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħħija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħħija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/008 6 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra (3 pakketti ta' 2)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medikinali li jingħata b'riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 300 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)**

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labra
2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħhija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħhija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/008 6 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra (3 pakketti ta' 2)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dupixent 300 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Dupixent 300 mg injezzjoni

dupilumab

Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

300 mg/2 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Pinna mimlija għal-lest 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pinna 1 mimlija għal-lest
2 pinen mimlijin għal-lest
6 pinen mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیža.

Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħažen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħħija mill-frigġ jew armi.

Data ta' tneħħija mill-frigġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/017 pinna 1 mimlija għal-lest

EU/1/17/1229/018 2 pinen mimlijin għal-lest

EU/1/17/1229/020 6 pinen mimlijin għal-lest

EU/1/17/1229/026 pinna 1 mimlija għal-lest

EU/1/17/1229/027 2 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dupixent 300 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Pinna mimlija għal-lest 300 mg – Pakkett multiplu (fih il-Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Data ta' tneħħija mill-frigġ: ///

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħhija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħhija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/028 6 pinen mimlijin għal-lest (2 pakketti ta' 3)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 300 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' ĠEWWA**

Pinna mimlija għal-lest 300 mg – Pakkett multiplu (minghajr il-Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni (150 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

3 pinen mimlijin għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbigh b'mod separat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Data ta' tnehhija mill-frigġ: ///

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tnehhija mill-frigġ jew armi.

Data ta' tnehhija mill-frigġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/028 6 pinen mimlijin għal-lest (2 pakketti ta' 3)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 300 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA

Pinna mimlija għal-lest 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Dupixent 300 mg injezzjoni

dupilumab

Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]

dupixent.eu

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

300 mg/2 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f'1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labra
2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħħija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħħija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/009 siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labra

EU/1/17/1229/010 2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dupixent 200 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA BLU)**

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett Multiplu: 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħhija mill-frigġ jew armi.

Data ta' tneħhija mill-frigġ: ///

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/012 6 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra (3 pakketti ta' 2)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 200 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKET MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)**

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda bi protezzjoni tal-labra
2 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħhija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħhija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/012 6 siringi mimlijin għal-lest bi protezzjoni tal-labra (3 pakketti ta' 2)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dupixent 200 mg siringa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA

Siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Dupixent 200 mg injezzjoni

dupilumab

Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/1.14 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Pinna mimlija għal-lest 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pinna 1 mimlija għal-lest
2 pinen mimlijin għal-lest
6 pinen mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tneħhija mill-friġġ jew armi.

Data ta' tneħhija mill-friġġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/013 pinna 1 mimlija għal-lest
EU/1/17/1229/014 2 pinen mimlijin għal-lest
EU/1/17/1229/016 6 pinen mimlijin għal-lest
EU/1/17/1229/023 pinna 1 mimlija għal-lest
EU/1/17/1229/024 2 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dupixent 200 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA**

Pinna mimlija għal-lest 200 mg – Pakkett multiplu (fih il-Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f'1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Data ta' tnehhija mill-frigġ: ///

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Aħžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tnehhija mill-frigġ jew armi.

Data ta' tnehhija mill-frigġ: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/025 6 pinen mimlijin għal-lest (2 pakketti ta' 3)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 200 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' ĠEWWA**

Pinna mimlija għal-lest 200 mg – Pakkett multiplu (minghajr il-Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
dupilumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni (175 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

3 pinen mimlijin għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbigh b'mod separat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda
Thawwadx
Iftaħ hawn
[Irid jiġi inkluz il-kodiċi QR]
dupixent.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Data ta' tnehhija mill-frigg: ///

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Aħžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Dupixent jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux iżjed minn 14-il ġurnata meta protett mid-dawl.

Uża fi żmien 14-il ġurnata mit-tnehhija mill-frigg jew armi.

Data ta' tnehhija mill-frigg: ///

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1229/025 6 pinen mimlijin għal-lest (2 pakketti ta' 3)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dupixent 200 mg pinna

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA

Pinna mimlija għal-lest 200 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Dupixent 200 mg injezzjoni

dupilumab

Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

[Irid jiġi inkluż il-kodiċi QR]

dupixent.eu

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/1.14 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest dupilumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent
3. Kif għandek tuża Dupixent
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Dupixent
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża

X'inhu Dupixent

Dupixent fih is-sustanza attiva dupilumab.

Dupilumab huwa antikorp monoklonali (tip ta' proteina speċjalizzata) li jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejja interleukins (IL)-4 u IL-13. It-tnejn għandhom rwol ewlieni biex jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi ta' dermatite atopika, aźma, rinosinusite kronika b'polipozi tal-imnieher (CRSwNP - *chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*), prurigo nodularis (PN), esofaġite eosinofilika (EoE - *eosinophilic esophagitis*), mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD- *chronic obstructive pulmonary disease*) u urtikarja kronika spontanja (CSU- *chronic spontaneous urticaria*).

Għalxiex jintuża Dupixent

Dupixent jintuża biex jittratta adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b' dermatite atopika moderata sa severa, magħrufa wkoll bħala ekżema atopika. Dupixent jintuża wkoll fit-trattament ta' tfal minn 6 xhur sa 11-il sena b' dermatite atopika severa. Dupixent jista' jintuża flimkien ma' medicini għall-ekżema li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra tal-aźma għat-trattament ta' manteniment ta' aźma severa f'adulti, adolexxenti u tfal mill-età ta' 6 snin u 'l fuq fejn l-aźma tagħhom mhijiex ikkontrollata bil-medicini tal-aźma li qegħdin jużaw bħalissa (eż. kortikosteroidi).

Dupixent jintuża wkoll ma' medicini oħra għat-trattament ta' manteniment ta' CRSwNP f'adulti li fihom il-marda mhijiex ikkontrollata bil-medicini li qegħdin jużaw bħalissa għal CRSwNP. Dupixent jista' wkoll inaqas il-bżonn għal operazzjoni u l-bżonn tal-użu sistemiku ta' kortikosteroidi.

Dupixent jintuża wkoll biex jittratta adulti bi prurigo nodularis (PN) minn moderat sa sever, magħruf ukoll bħala prurigo nodulari kroniku (CNPG, *chronic nodular prurigo*). Dupixent jista' jintuża flimkien ma' medicini għal PN li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' esofaġite eosinofilika (EoE) fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal minn sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15-il kg.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' manteniment ta' mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD) fl-adulti b' COPD li mhuwiex ikkontrollat.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' adulti u adolexxenti minn 12-il sena u 'l fuq b'urtikarja kronika spontanja (CSU) moderata għal severa li mhijiex ikkontrollata bl-antiistaminiċi u li ma rċevewx imblokkaturi tal-immunoglobulina E (IgE) għas-CSU tagħhom.

Kif jahdem Dupixent

L-użu ta' Dupixent għal dermatite atopika (ekżema atopika) jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek u jnaqqas il-ħakk. Dupixent intwera wkoll li jtejjeb is-sintomi ta' uġiġħ, ansjetà u depressjoni assoċjati ma' dermatite atopika. Barra dan, Dupixent jgħin biex itejjeb id-disturbi fl-irqad u l-kwalità tal-ħajja ġenerali.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki severi tal-ażma (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex inaqqas l-ammont ta' grupp ieħor ta' mediċini li għandek bżonn għall-kontroll tal-ażma tiegħek, li jissejhu kortikosteroidi orali, waqt li jippreveni attakki severi tal-ażma u jtejjeb in-nifs tiegħek.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki moderati jew severi ta' COPD (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex itejjeb is-sintomi iġenerali ta' COPD.

L-użu ta' Dupixent għal CSU jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek billi jnaqqas il-ħakk u l-ħorriqja.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent

Tużax Dupixent

- jekk inti allergiku għal dupilumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, jew jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tuża Dupixent.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Dupixent:

Dupixent **mhuwiex mediċina ta' salvataġġ** u m'għandux jintuża għat-trattament ta' attakk għal għarrieda tal-ażma jew COPD.

Kull darba li ġġib pakkett ġdid ta' Dupixent, huwa importanti li tieħu nota tal-isem tal-mediċina, id-data ta' meta nġatat u n-numru tal-lott (li qiegħed fuq il-pakkett wara "Lott") u żomm din l-informazzjoni f' post sikur.

Reazzjonijiet allergiċi

- Rarament, Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u reazzjoni anafilattika u angjoedima. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu minn minuti sa sebat ijiem wara l-ġħoti ta' Dupixent. Għandek toqgħod attent għal sinjali ta' dawn il-kondizzjonijiet (jiġifieri problemi ta' nifs, nefha tal-wiċċ, xufftejn, ħalq ġerżuma jew ilsien, hass ħażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demmi), deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, glandoli limfatiċi minfuħa, urtikarja, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, raxx tal-ġilda) waqt li tkun qed tieħu Dupixent. Dawn is-sinjali huma mnizzla taħt "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- Waqqaf l-użu ta' Dupixent u għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika.

Kondizzjonijiet eosinofiliċi

- Rarament pazjenti li jiehdu medicina tal-ażma jistgħu jiżviluppaw infjammazzjoni tal-vini jew tal-arterji kif ukoll tal-pulmuni minhabba żieda f'ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja).
- Mhux magħruf jekk din hijiex ikkawżata minn Dupixent. Hafna drabi, iżda mhux dejjem, din tigri f'nies li jiehdu wkoll medicina li hija steroidi li tkun qiegħda titwaqqaf jew li d-doża tagħha tkun qiegħda titnaqqas.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa numru ta' sintomi f'daqqa bħal mard li jixbah dak tal-influenza, tnemnin u tingiż jew tirżiħ tad-dirgħajn jew tar-riglejn, sintomi pulmonarji li jmorru għall-aġar u/jew raxx.

Infezzjoni b'parassiti (parassiti intestinali)

- Dupixent jista' jdgħajjef ir-reżistenza tiegħek għal infezzjonijiet ikkawżati minn parassiti. Jekk diġà għandek infezzjoni kkawżata minn parassiti din għandha tiġi ttrattata qabel ma tibda t-trattament b'Dupixent.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk għandek dijarea, gass, stonku mdardar, ippurgar żejtni, u deidratazzjoni li jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni kkawżata minn parassiti.
- Jekk tgħix f'reġjun fejn dawn l-infezzjonijiet huma komuni jew jekk se tivvjaġġa lejn reġjun bħal dan, iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Ażma

Jekk għandek l-ażma u qed tiegħu medicini għall-ażma, tibdilx jew twaqqafx il-medicina tal-ażma tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf Dupixent jew jekk l-ażma tiegħek tibqa' bla kontroll jew tmur għall-aġar waqt it-trattament b'din il-medicina.

Problemi fl-għajnejn

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi problemi godda jew li qed jaggravaw fl-għajnejn, inklużi uġiġh fl-għajnejn jew bidliet fil-vista.

Tfal u adolexxenti

- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal b'dermatite atopika li għandhom età inqas minn 6 xhur.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal bl-ażma li għandhom età inqas minn 6 snin.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal b'CRSwNP taħt l-età ta' 18-il sena.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal b'PN li għandhom età inqas minn 18-il sena.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal b'EoE taħt l-età ta' sena jew b'piż tal-ġisem < 15-il kg.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumix magħrufa fit-tfal b'COPD li għandhom età inqas minn 18-il sena.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent għadhom mhumix magħrufa fit-tfal b'CSU li għandhom età inqas minn 12-il sena.

Medicini oħra u Dupixent

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.
- jekk ħadt xi tilqima riċenti jew se tirċievi xi tilqima.

Medicini oħra għall-ażma

Twaqqafx jew tnaqqas il-medicini tal-ażma tiegħek, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

- Dawn il-medicini (speċjalment daww imsejha kortikosteroidi) għandhom jitwaqqfu b'mod gradwali
- Dan għandu jsir taħt is-supervizzjoni diretta tat-tabib tiegħek u skont ir-rispons tiegħek għal Dupixent.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina. L-effetti ta' din il-medicina f'nisa tqal mhumix magħrufa; għalhekk huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Dupixent waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tużah.
- Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk treddax jew tużax Dupixent. M'għandekx tagħmel it-tnejn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dupixent x'aktarx li m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Dupixent fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 300 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Dupixent fih polysorbate

Din il-medicina fiha 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 300 mg (2 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla għandhom xi allergiji li tafu bihom.

3. Kif għandek tuża Dupixent

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se tirċievi Dupixent

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija tajba għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'dermatite atopika

Għal pazjenti b'dermatite atopika, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija:

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fl-adolesxenti b'dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolesxenti (12 sa 17-il sena) b'dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Dozi sussegwenti (ġimgħa iva u ġimgħa le)
Inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 sa 11-il sena b'dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) b'dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Dozi sussegwenti
---------------------------	---------------	------------------

15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) fl-1 Jum, segwita minn 300 mg f'Jum 15	300 mg kull 4 ġimghat* , li jibdw 4 ġimghat wara d-doża f'Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgha iva u ġimgha le

* Id- doża tista' tiżdied għal 200 mg ġimgha iva u ġimgha le skont l-opinjoni tat-tabib.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal minn 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15 kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 ġimghat
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 ġimghat

Id-doża rrakkomandata f'pazjenti adulti u adolexxenti bl-ażma (12-il sena u iżjed)

Għal pazjenti b'ażma severa u li qed jieħdu kortikosteroidi orali jew għal pazjenti b'ażma severa li fl-istess hin qegħdin ibatu minn dermatite atopika moderata għal severa jew adulti li fl-istess hin qegħdin ibatu minn rinosinusite kronika severa b'polipozi tal-immieher, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta':

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Għall-pazjenti l-oħra kollha b'ażma severa, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta' :

- Doża fil-bidu ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)
- Segwita minn 200 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal bl-ażma

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) bl-ażma hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doži tal-bidu u daww sussegwenti
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg kull 4 ġimghat
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgha iva u ġimgha le jew 300 mg kull 4 ġimghat
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgha iva u ġimgha le

Għal pazjenti ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess hin, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija l-aħjar għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'rinosinusite kronika b'polipozi tal-immieher (CRSwNP)

F'CRSwNP, l-ewwel doża rrakkomandata ta' Dupixent hi ta' 300 mg segwita minn 300 mg mogħtija kull ġimghatejn permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata f'adulti bi prurigo nodularis (PN)

Għal pazjenti bi prurigo nodularis, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija:

- Doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal (età ta' sena u 'l fuq) b' esofoġite eosinofilika (EoE)

Piż tal-Ġisem	Doża
≥15 sa <30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 sa <40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	300 mg kull ġimgħa

Id-doża rrakkomandata f'adulti b'mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD)

F' COPD, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta' 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni minn taht il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għal pazjenti adulti hija ta' doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u himgħa le.

Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolexxenti (12 sa 17-il sena) b'urtikarja kronika spontanja hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Kif tinjetta Dupixent

Dupixent jingħata permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda (injezzjoni subkutaneja). Int u t-tabib jew l-infermier tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tinjetta Dupixent inti stess.

Qabel ma tinjetta Dupixent inti stess trid tkun ġejt imħarreġ mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. L-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent tista' tagħtihielek persuna li tiehu ħsiebek wara taħriġ xieraq minn tabib jew infermier.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha doża waħda ta' Dupixent (300 mg). Thawwad is-siringa mimlija għal-lest.

Aqra sew l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” li huma inklużi fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif qabel ma tuża Dupixent.

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost jew id-doża ingħatat kmieni wisq, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tuża Dupixent

Jekk insejt tinjetta doża ta' Dupixent, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Barra dan,

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull ġimgħa** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent malli tista' u ibda skeda ġdida ta' doża kull ġimgħa minn meta tiftakar biex tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **ġimgħa iva u ġimgħa le** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuza, imbagħad kompli bl-iskeda originali tiegħek.

- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża skedata li jmiss biex tagħti l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull 4 ġimgħat** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.
- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, ibda skeda ġdida ta' doża kull 4 ġimgħat miż-żmien meta tiftakar tiegħu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk tiegħek tuża Dupixent

Tiqafx tuża Dupixent qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi b'mod rari reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), li jinkludu reazzjoni anafilattika, reazzjoni ta' mard tas-serum, reazzjoni li tixbah dik ta' mard tas-serum; is-sinjali jistgħu jinkludu:

- problemi biex tiegħu n-nifs
- nefha fil-wieċ, xufftejn, haq, ġerżuma jew ilsien (anġioedima)
- haq haqzin, sturdament, tħossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demm)
- deni
- tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- glandoli limfatiċi minfuħa
- urtikarja
- haq
- uġiġ fil-ġogi
- raxx tal-ġilda

Jekk tiżviluppa reazzjoni allergika, waqqaf l-użu ta' Dupixent u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eż. ħmura, nefha, haq, uġiġ, tbenġil lokalizzat)
- xuttaġni, ħmura u haq fl-ġhajnejn
- infezzjoni fl-ġhajnejn
- feriti tad-deni (fuq ix-xufftejn u l-ġilda)
- żieda f'ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofili)
- uġiġ fil-ġogi (artralġja)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- nefha fil-wieċ, xufftejn, haq, ġerżuma jew ilsien (anġioedima)
- haq, ħmura u nefha fil-kappell tal-ġhajn
- infjammazzjoni tas-superfiċje tal-ġhajn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite)
- raxx fil-wieċ jew ħmura
- nixfa fl-ġhajnejn

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) serji

- ulċeri fuq is-superfiċje ċara ta' barra tal-ġajjn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite ulċerativa)

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Komuni: pinworms (enterobiasis)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Dupixent

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza. Ahžen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk mehtieg, is-siringa mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-friġġ u tinżamm fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra sa 25 °C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-friġġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-friġġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-medicina hija mdardra, bidlet il-kulur jew fiha xi frak. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Dupixent

- Is-sustanza attiva hi dupilumab.
- Kull siringa mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Dupixent u l-kontenut tal-pakkett

Dupixent huwa soluzzjoni ċara sa kemmxejn opalescenti, bla kulur sa safra ċara disponibbli f'siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ bi protezzjoni tal-labra.

Dupixent huwa disponibbli bħala siringi mimlijin għal-lest ta' 300 mg f'pakkett li fih siringa waħda jew 2 siringi mimlijin għal-lest jew f'pakkett multiplu li fih 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

FRANZA

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Withrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

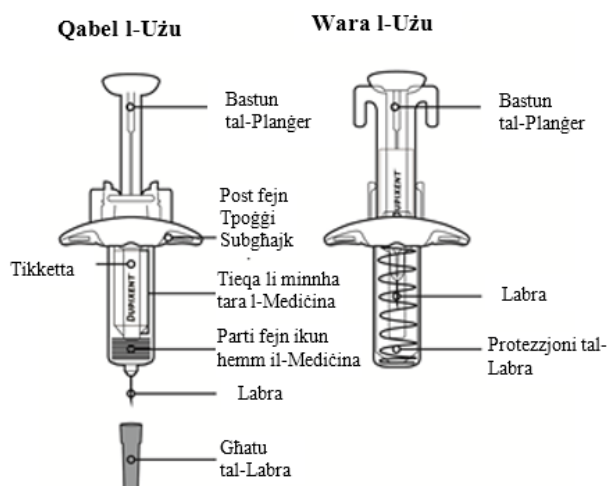
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tas-siringa mimlija għal-lest ta' Dupixent bil-protezzjoni tal-labra qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fiha 300 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-ġilda.

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt tahrig mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolessenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiehu ħsieb il-kura.

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża s-siringa.
- Iċċekkja mal-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss
- Staqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek biex jurik il-mod it-tajjeb kif għandek tuża s-siringa qabel ma tinjetta għall-ewwel darba.
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** is-siringa jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes jew ikollha l-ħsara.
- **Tużax** is-siringa jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sewwa.
- **Tmissx** il-bastun tal-planger qabel ma tkun lest biex tinjetta.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- **Tnehhix** il-bżiežaq tal-arja mis-siringa.
- Biex tgħin tipprevjeni tingiż bi żball bil-labra, kull siringa mimlija għal-lest għandha protezzjoni tal-labra li tiġi attivata awtomatikament biex tgħatti l-labra wara li tkun tgħajt l-injezzjoni.
- **Qatt** m'għandek tiġbed il-bastun tal-planger lura.
- **Terġax** tuża s-siringa.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm is-siringa(i) fejn ma tintlaħaqx/jintlaħqux mit-tfal.
- Żomm siringi mhux użati fil-kartuna originali u aħżen fi friġġ f'temperatura bejn 2° C u 8° C.

- **Iżżommx** Dupixent f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il ġurnata. Jekk tehtieg li tneħhi l-kaxxa mill-frigġ b'mod permanenti, ikteb id-data meta tneħhiet mill-frigġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il ġurnata.
- **Thawwadx** is-siringa fl-ebda hin.
- **Issahhanx** is-siringa.
- **Tpoġġix** is-siringa fil-friza.
- **Tpoġġix** is-siringa f'dawl tax-xemx dirett.

Pass 1: Nehhi

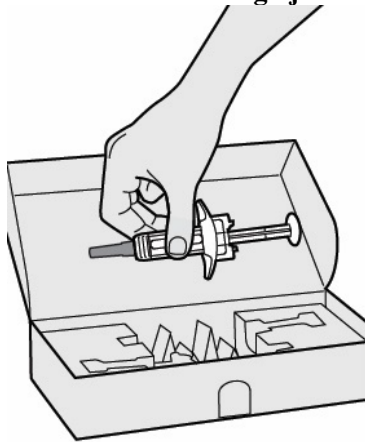
Nehhi s-siringa mill-kartuna billi żżomha mill-parti tan-nofs tagħha fejn hemm il-medicina.



Tnehhix l-ghatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.



Tużax is-siringa jekk tkun twaqqghat fuq xi wiċċ iebes jew ikollha l-hsara.



Pass 2: Ipprepara

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- is-siringa mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselħa bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass 12)

**Ogġetti mhux inkluzi fil-pakkett*

Hares lejn it-tikketta:

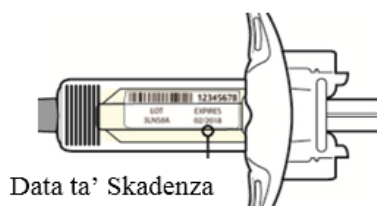
- Iċċekkja d-data ta' skadenza.
- Iċċekkja li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.



Tużax is-siringa jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżommx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



Data ta' Skadenza

Pass 3: Spezzjona

Hares lejn il-medicina mit-tieqa li minnha tara l-medicina fis-siringa:

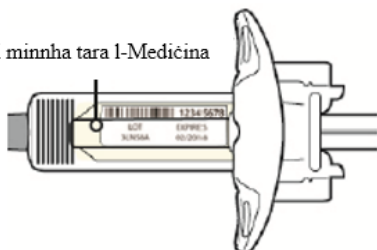
Iccekjkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Nota: Tista' tara bużżieqa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax is-siringa jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqx jew frak.

Tieqa li minnha tara l-Medicina



Pass 4: Stenna 45 minuta

Poġġi s-siringa fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 45 minuta u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali.



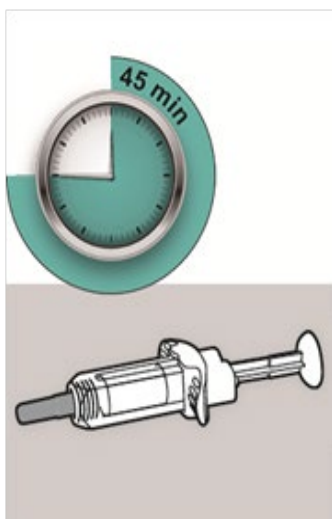
Issahhanx is-siringa f' *microwave*, f'ilma shun jew f'dawl dirett tax-xemx.



Tpoġġix is-siringa f'dawl tax-xemx dirett.



Iżzommx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



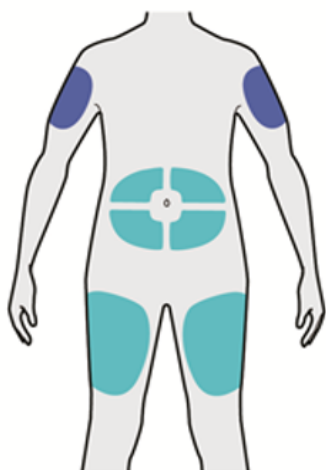
Pass 5: Aghżel

Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

- Tista' tinjetta fil-koxxa jew fiż-żaqq (stonku), hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tiegħek.
- Jekk xi hadd ieħor jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll in-naħa ta' fuq ta' dirgħajk.
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.



Tinjettax f'gilda li hija sensitiva, mhix intatta jew fiha tbengil jew ċikatriċi.



-  Injetta hawn inti stess jew il-persuna li tiegħu hsiebek
-  Injezzjoni mill-persuna li tiegħu hsiebek biss

Pass 6: Naddaf

Aħsel idejk.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.

Ħalli l-gilda tiegħek tinxef qabel tinjetta.



Tergax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Pass 7: Igbed

Żomm is-siringa mill-parti tan-nofs tagħha fejn hemm il-mediċina bil-labra tippona 'l bogħod minnek u neħhi l-ghatu tal-labra billi tiġbdu 'l barra.

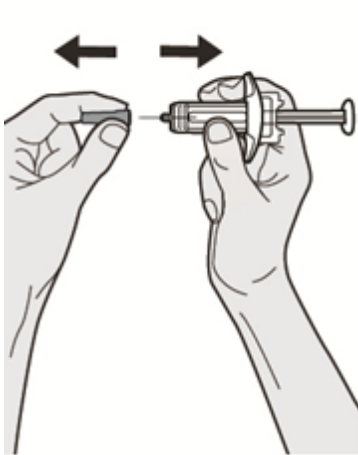


Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.



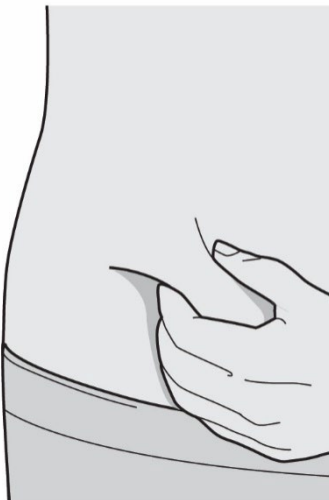
Tmissx il-labra.

Wara li tneħhi l-ghatu tal-labra injetta l-mediċina tiegħek immedjatament.



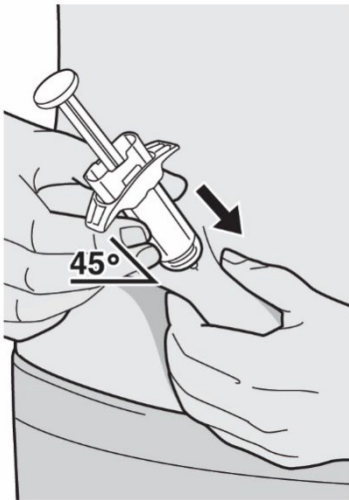
Pass 8: Oqros

Oqros tinja ġilda fis-sit tal-injezzjoni, kif muri fl-istampa.



Pass 9: Dahhal

Dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda b'angolu ta' madwar 45°.

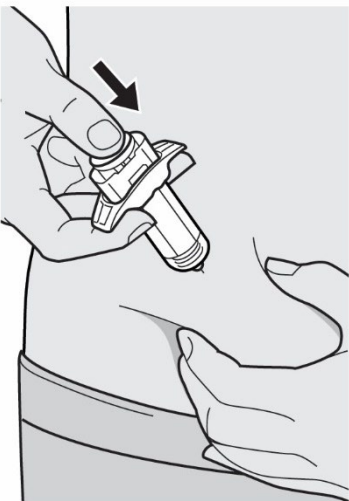


Pass 10: Imbotta

Erhi l-qarsa.

Imbotta l-bastun tal-planger l-isfel bil-mod u b'mod kostanti s'isfel nett sakemm is-siringa tkun vojta.

Nota: Se thoss xi rezistenza. Dan huwa normali.



Pass 11: Erhi u Nehhi

Nehhi subgħajk il-kbir sabiex terhi l-lasta tal-planger sakemm il-labra tkun mghottija bil-protezzjoni tal-labra u mbagħad nehhi s-siringa mis-sit tal-injezzjoni.

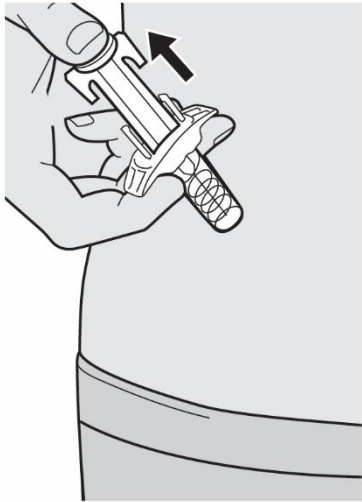
B'mod hafif aghfas bicca tajjara jew garza fuq is-sit tal-injezzjoni jekk tara xi demm.



Tpoggix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.



Toghroxx il-gilda wara l-injezzjoni.



Pass 12: Armi

Armi s-siringa u l-ghatu tal-labra f'kontenitur li ma jittaqqabx.



Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.

Dejjem żomm il-kontenitur fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest dupilumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent
3. Kif għandek tuża Dupixent
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dupixent
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża

X'inhu Dupixent

Dupixent fih is-sustanza attiva dupilumab.

Dupilumab huwa antikorp monoklonali (tip ta' proteina speċjalizzata) li jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejha interleukins (IL)-4 u IL-13. It-tnejn għandhom rwol ewlieni biex jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi ta' dermatite atopika, aźma, rinosinusite kronika b'polipozi tal-imnieher (CRSwNP - *chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*), prurigo nodularis (PN), esofaġite eosinofilika (EoE- *eosinophilic esophagitis*), mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD- *chronic obstructive pulmonary disease*) u urtikarja kronika spontanja (CSU- *chronic spontaneous urticaria*).

Għalxiex jintuża Dupixent

Dupixent jintuża biex jittratta adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b' dermatite atopika moderata sa severa, magħrufa wkoll bħala ekżema atopika. Dupixent jintuża wkoll fit-trattament ta' tfal minn 6 xhur sa 11-il sena b' dermatite atopika severa (ara s-sezzjoni Tfal u adolexxenti). Dupixent jista' jintuża flimkien ma' medicini għall-ekżema li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra tal-aźma għat-trattament ta' manteniment ta' aźma severa f'adulti, adolexxenti u tfal minn 6 snin u iżjed fejn l-aźma tagħhom mhijiex ikkontrollata bil-medicini tal-aźma li qegħdin jużaw bħalissa (eż. kortikosteroidi).

Dupixent jintuża wkoll ma' medicini oħra għat-trattament ta' manteniment ta' CRSwNP f'adulti li fihom il-marda mhijiex ikkontrollata bil-medicini li qegħdin jużaw bħalissa għal CRSwNP. Dupixent jista' wkoll inaqas il-bżonn għal operazzjoni u l-bżonn tal-użu sistemiku ta' kortikosteroidi.

Dupixent jintuża wkoll biex jittratta adulti bi prurigo nodularis (PN) minn moderat sa sever, magħruf ukoll bħala prurigo nodulari kroniku (CNPG, *chronic nodular prurigo*). Dupixent jista' jintuża flimkien ma' medicini għal PN li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' esofaġite eosinofilika (EoE) fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal minn sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15-il kg.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament ta' manteniment ta' mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD) fl-adulti b'COPD li mhuwiex ikkontrollat.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' adulti u adolexxenti minn 12-il sena u 'l fuq b'urtikarja kronika spontanja (CSU) moderata għal severa li mhijiex ikkontrollata bl-antiistaminiċi u li ma rċevewx imblokkaturi tal-immunoglobulina E (IgE) għas-CSU tagħhom.

Kif jahdem Dupixent

L-użu ta' Dupixent għal dermatite atopika (ekżema atopika) jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek u jnaqqas il-ħakk. Dupixent intwera wkoll li jtejjeb is-sintomi ta' uġiġħ, ansjetà u depressjoni assoċjati ma' dermatite atopika. Barra dan, Dupixent jgħin biex itejjeb id-disturbi fl-irqad u l-kwalità tal-ħajja ġenerali.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki severi tal-ażma (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex inaqqas l-ammont ta' grupp ieħor ta' mediċini li għandek bżonn għall-kontroll tal-ażma tiegħek, li jissejhu kortikosteroidi orali, waqt li jippreveni attakki severi tal-ażma u jtejjeb in-nifs tiegħek.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki moderati jew severi ta' COPD (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex itejjeb is-sintomi iġenerali ta' COPD.

L-użu ta' Dupixent għal CSU jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek billi jnaqqas il-ħakk u l-ħorriqja.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent

Tużax Dupixent

- jekk inti allergiku għal dupilumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, jew jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tuża Dupixent.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Dupixent:

Dupixent **mhuwiex mediċina ta' salvataġġ** u m'għandux jintuża għat-trattament ta' attakk għal għarrieda tal-ażma jew COPD.

Kull darba li ġiġib pakkett ġdid ta' Dupixent, huwa importanti li tieħu nota tal-isem tal-mediċina, id-data ta' meta nġatat u n-numru tal-lott (li qiegħed fuq il-pakkett wara "Lott") u zomm din l-informazzjoni f'post sikur.

Reazzjonijiet allergiċi

- Rarament, Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u reazzjoni anafilattika u angjoedima. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu minn minuti sa sebat ijiem wara l-ġħoti ta' Dupixent. Għandek toqgħod attent għal sinjali ta' dawn il-kondizzjonijiet (jiġifieri problemi ta' nifs, nefha tal-wiċċ, xufftejn, ħalq, ġerżuma jew ilsien, hass ħażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demm), deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, glandoli limfatiċi minfuħa, urtikarja, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, raxx tal-ġilda) waqt li tkun qed tieħu Dupixent. Dawn is-sinjali huma mnizzla taħt "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- Waqqaf l-użu ta' Dupixent u għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika.

Kondizzjonijiet eosinofiliċi

- Rarament pazjenti li jiehdu medicina tal-ażma jistgħu jiżviluppaw infjammazzjoni tal-vini jew tal-arterji kif ukoll tal-pulmuni minhabba żieda f'ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja).
- Mhux magħruf jekk din hijiex ikkawżata minn Dupixent. Hafna drabi, iżda mhux dejjem, din tigri f'nies li jiehdu wkoll medicina li hija steroidi li tkun qiegħda titwaqqaf jew li d-doża tagħha tkun qiegħda titnaqqas.
- Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa numru ta' sintomi f'daqqa bħal mard li jixbah dak tal-influenza, tnemnin u tingiż jew tirżiħ tad-dirghajn jew tar-riglejn, sintomi pulmonarji li jmorru għall-ağħar u/jew raxx.

Infezzjoni b'parassiti (parassiti intestinali)

- Dupixent jista' jdgħajjef ir-reżistenza tiegħek għal infezzjonijiet ikkawżati minn parassiti. Jekk diġà għandek infezzjoni kkawżata minn parassiti din għandha tiġi ttrattata qabel ma tibda t-trattament b'Dupixent.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk għandek dijarea, gass, stonku mdardar, ippurgar żejtni, u deidratazzjoni li jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni kkawżata minn parassiti.
- Jekk tgħix f'reġjun fejn dawn l-infezzjonijiet huma komuni jew jekk se tivvjaġġa lejn reġjun bħal dan, iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Ażma

Jekk għandek l-ażma u qed tiegħu medicini għall-ażma, tibdilx jew twaqqafx il-medicina tal-ażma tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf Dupixent jew jekk l-ażma tiegħek tibqa' bla kontroll jew tmur għall-ağħar waqt it-trattament b'din il-medicina.

Problemi fl-għajnejn

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi problemi godda jew li qed jaggravaw fl-għajnejn, inklużi uġiġh fl-għajn jew bidliet fil-vista.

Tfal u adolexxenti

- Il-pinna mimlija għal-lest Dupixent mhijiex intenzjonata għall-użu **fit-tfal taħt l-età ta' sentejn**.
- Għal tfal minn 6 xhur sa inqas minn sentejn, aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek li se jagħmillek riċetta għas-siringa mimlija għal-lest xierqa ta' Dupixent.
- Fit-tfal minn 6 xhur sa inqas minn 12-il sena, dupilumab għandu jingħata mill-persuna li qeda tiegħu hsieb il-kura.
- Fit-tfal ta' 12-il sena u 'l fuq, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'dermatite atopika li għandhom età inqas minn 6 xhur.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal bl-ażma li għandhom età inqas minn 6 snin.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'CRSwNP taħt l-età ta' 18-il sena.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'PN li għandhom età inqas minn 18-il sena.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'EoE taħt l-età ta' sena, jew b'piż tal-ġisem < 15-il kg.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'COPD li għandhom età inqas minn 18-il sena.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent għandhom mhumiex magħrufa fit-tfal b'CSU li għandhom età inqas minn 12-il sena.

Medicini oħra u Dupixent

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qed tuża, użajt dan l-ağħar jew tista' tuża xi medicini oħra.
- jekk hadt xi tilqima riċenti jew se tirċievi xi tilqima.

Mediċini ohra għall-ażma

Twaqqafx jew tnaqqas il-mediċini tal-ażma tiegħek, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

- Dawn il-mediċini (speċjalment dawg imsejha *kortikosteroidi*) għandhom jitwaqqfu b'mod gradwali
- Dan għandu jsir taħt is-superviżjoni diretta tat-tabib tiegħek u skont ir-rispons tiegħek għal Dupixent.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. L-effetti ta' din il-mediċina f'nisa tqal mhumex magħrufa; għalhekk huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Dupixent waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tużah.
- Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk treddax jew tużax Dupixent. M'għandekx tagħmel it-tnejn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dupixent x'aktarx li m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Dupixent fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 300 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Dupixent fih polysorbate

Din il-mediċina fiha 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 300 mg (2 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla għandhom xi allergiġi li tafu bihom.

3. Kif għandek tuża Dupixent

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se tirċievi Dupixent

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija tajba għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'dermatite atopika

Għal pazjenti b'dermatite atopika, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija:

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fl-adolesxenti b'dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolesxenti (12 sa 17-il sena) b'dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti (ġimgħa iva u ġimgħa le)
Inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 sa 11-il sena b'dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) fl-1 Jum, segwita minn 300 mg f' Jum 15	300 mg kull 4 ġimghat* li jibdw 4 ġimghat wara d-doża f' Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgha iva u ġimgha le

* Id- doża tista' tiżdied għal 200 mg ġimgha iva u ġimgha le skont l-opinjoni tat-tabib.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal minn 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15 kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 ġimghat
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 ġimghat

Id-doża rrakkomandata f'pazjenti adulti u adolexxenti bl-ażma (12-il sena u iżjed)

Għal pazjenti b'ażma severa u li qed jieħdu kortikosteroidi orali jew għal pazjenti b'ażma severa li fl-istess ħin qegħdin ibatu minn dermatite atopika moderata għal severa jew adulti li fl-istess ħin qegħdin ibatu minn rinosinusite kronika severa b'polipoži tal-imnieher, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta':

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Għall-pazjenti l-oħra kollha b'ażma severa, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta' :

- Doża fil-bidu ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)
- Segwita minn 200 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal bl-ażma

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) bl-ażma hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doži tal-bidu u dawk sussegwenti
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg kull 4 ġimghat
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgha iva u ġimgha le jew 300 mg kull 4 ġimghat
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgha iva u ġimgha le

Għal pazjenti ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess ħin, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija l-aħjar għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'rinosinusite kronika b'poliposi tal-imnieher (CRSwNP)

F'CRSwNP, l-ewwel doża rrakkomandata ta' Dupixent hi ta' 300 mg segwita minn 300 mg mogħtija kull ġimgħatejn permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata f'adulti bi prurigo nodularis (PN)

Għal pazjenti bi prurigo nodularis, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija:

- Doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal (età ta' sena u 'l fuq) b'esofaġite eosinofilika (EoE)

Piż tal-Ġisem	Doża
≥15 sa <30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 sa <40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	300 mg kull ġimgħa

Id-doża rrakkomandata f'adulti b'mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD)

F'COPD, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta' 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għal pazjenti adulti hija ta' doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolexxenti (12 sa 17-il sena) b'urtikarja kronika spontanja hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Kif tinjetta Dupixent

Dupixent jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutaneja). Int u t-tabib jew l-infermier tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tinjetta Dupixent inti stess.

Qabel ma tinjetta Dupixent inti stess trid tkun ġejt imħarreg mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. L-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent tista' tagħtihielek persuna li tiegħu hsiebek wara taħriġ xieraq minn tabib jew infermier.

Kull pinna mimlija għal-lest fiha doża waħda ta' Dupixent (300 mg). Thawwad il-pinna mimlija għal-lest.

Aqra sew l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” li huma inklużi fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif qabel ma tuża Dupixent.

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost jew id-doża ingħatat kmieni wisq, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tuża Dupixent

Jekk insejt tinjetta doża ta' Dupixent, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Barra dan,

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull ġimgħa** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent malli tista' u ibda skeda ġdida ta' doża kull ġimgħa minn meta tiftakar biex tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **ġimgħa iva u ġimgħa le** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.
- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża skedata li jmiss biex tagħti l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull 4 ġimgħat** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.
- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, ibda skeda ġdida ta' doża kull 4 ġimgħat miż-żmien meta tiftakar tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk tieqaf tuża Dupixent

Tiqafx tuża Dupixent qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi b'mod rari reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), li jinkludu reazzjoni anafilattika, reazzjoni ta' mard tas-serum, reazzjoni li tixbah dik ta' mard tas-serum; is-sinjali jistgħu jinkludu:

- problemi biex tiehu n-nifs
- nefha fil-wieċ, xufftejn, halq, ġerżuma jew ilsien (anġjoedima)
- hażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demm)
- deni
- thossok ma tiflahx b'mod ġenerali
- glandoli limfatiċi minfuha
- urtikarja
- ħakk
- uġiġħ fil-ġogi
- raxx tal-ġilda

Jekk tiżviluppa reazzjoni allergika, waqqaf l-użu ta' Dupixent u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eż ħmura, nefha, ħakk, uġiġħ, tbengi lokalizzati)
- ħmura u ħakk fl-għajnejn
- infezzjoni fl-għajnejn
- feriti tad-deni (fuq ix-xufftejn u l-ġilda)
- zieda f'ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofili)
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- nefha fil-wieċ, xufftejn, halq, ġerżuma jew ilsien (anġjoedima)

- ħakk, ħmura u nefħa fil-kappell tal-ġħajn
- infjammazzjoni tas-superfċje tal-ġħajn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite)
- raxx fil-wiċċ jew ħmura
- nixfa fl-ġħajnejn

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) serji
- ulċeri fuq is-superfċje ċara ta' barra tal-ġħajn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite ulċerativa)

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Komuni: pinworms (enterobiasis)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dupixent

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk meħtieġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-friġġ u tinżamm fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra sa 25 °C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-friġġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-friġġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-medicina hija mdardra, bidlet il-kulur jew fiha xi frak. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dupixent

- Is-sustanza attiva hi dupilumab.
- Kull pinna mimlija għal-lest fiha 300 mg ta' dupilumab f'2 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Dupixent u l-kontenut tal-pakkett

Dupixent huwa soluzzjoni ċara sa kemmxejn opalxenti, bla kulur sa safra ċara disponibbli f'pinna mimlija għal-lest.

Il-pinna mimlija għal-lest jista' jkollha jew tapp tond u tieqa għall-osservazzjoni ovali mdawra b'vleġġa jew tapp kwadru b'xfarijiet u tieqa għall-osservazzjoni ovali mingħajr vleġġa. Għalkemm hemm differenzi żgħar fid-dehra taż-żewġ pinen mimlijin għal-lest, it-tnejn jaħdmu bl-istess mod.

Dupixent huwa disponibbli bħala pinen mimlijin għal-lest ta' 300 mg f'pakkett li fih 1,2, jew 6 pinen mimlijin għal-lest jew f'pakkett li fih 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur:

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

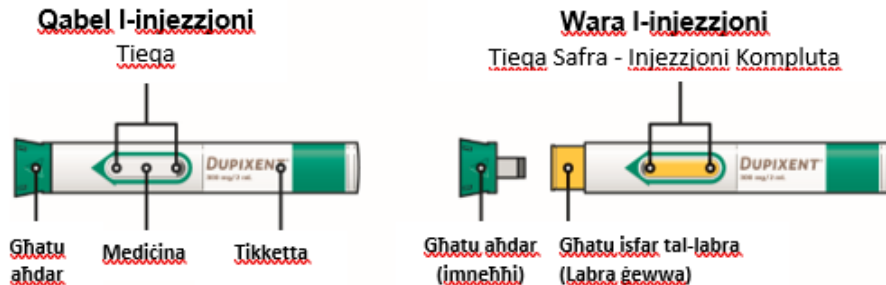
<-----

Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fiha 300 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutaneja).

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt taħriġ mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolessenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rrakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal inqas minn 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiehu ħsieb il-kura. Il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent hija għall-użu biss fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' sentejn u 'l fuq.

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża l-pinna mimlija għal-lest.
- Saqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss.
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk ikollha l-ħsara.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tapp l-aħdar ikun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sewwa.
- **Tagħfasx jew tmiss** l-għatu l-isfar tal-labra b'subgħajk.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- **Nehhi** biss it-tapp l-aħdar eżatt meta tkun se tagħti l-injezzjoni.
- **Tergax** tipprowa tqiegħed lura t-tapp l-aħdar fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tergax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm il-pinna/pinen mimlijin għal-lest u l-medicini kollha fejn ma jintlaħqux mit-tfal.
- Żomm pinen mimlijin għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u aħżen fi friġġ f'temperatura bejn 2°C u 8°C.
- Aħżen il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqagħhom mid-dawl.
- **Iżżomx** il-pinen mimlijin għal-lest f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il ġurnata. Jekk tehtieg li tneħhi l-kaxxa mill-friġġ b'mod permanenti, iktib id-data meta tneħhiet mill-friġġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il ġurnata.
- **Thawwadx** il-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.
- **Issaħħanx** il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tpoġġix** il-pinna mimlija għal-lest fil-friża.
- **Tpoġġix** il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.

A: Ipprepara

A1. Iġbor il-materjal

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselha bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass D)

**Ogġetti mhux inklużi fil-pakkett*

A2. Hares lejn it-tikketta:

- Ikkonferma li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.

Hares lejn it-Tikketta



A3. Iċċekkja d-data ta' skadenza.

- Iċċekkja d-data ta' skadenza.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżomx Dupixent fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.

Data ta' Skadenza



A4. Iċċekkja l-mediċina

Hares lejn il-mediċina mit-tieqa fil-pinna mimlija għal-lest.

Iċċekkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Nota: Tista' tara bużżeġa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqxa jew frak.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tieqa hija safra.



A5: Stenna 45 minuta

Poġġi il-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 45 minuta u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali (inqas minn 25°C) .



Issahhanx il-pinna mimlija għal-lest, f'*microwave*, ilma shun jew dawl dirett tax-xemx.



Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.



Iżzomm Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



B. Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

B1. Siti rrakkomandati għall-injezzjoni huma:

- Il-koxxa
- L-istonku, hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tiegħek.
- In-naħa ta' fuq tad-driegħ Jekk xi hadd li qed jiehu hsiebek jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq ta' dirgħajk.

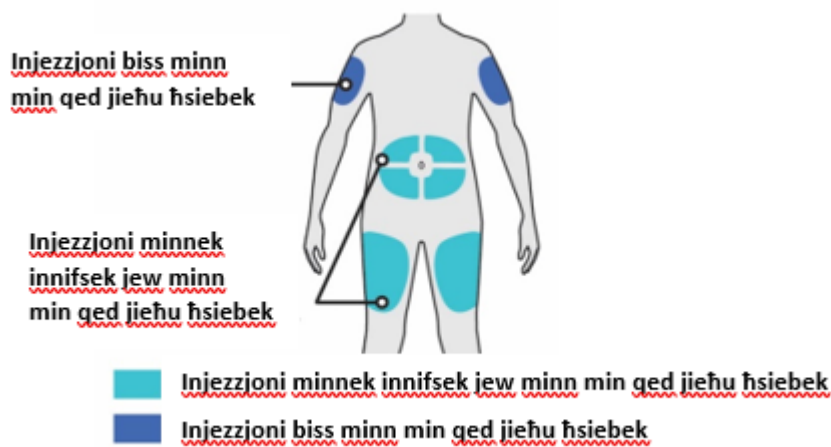
Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni ta' Dupixent.



Tinjettax minn ġol-hwejjeg



Tinjetta f'gilda sensittiva, mhix intatta, bit-tbengil jew b'cikatriċi.



B2. Ahsel idejk.

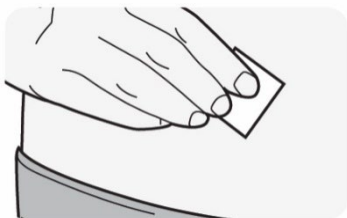


B3. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

- Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.
- Halli l-gilda tiegħek tinxf qabel tinjetta.



Terġax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Ċ. Agħti l-injezzjoni

Ċ1. Nehhi t-tapp l-aħdar

Igbed bi dritt it-tapp l-aħdar

Iddawwarx it-tapp l-aħdar biex tneħħieh

Tneħħix it-tapp l-aħdar qabel ma tkun lest/a biex tinjetta

Taghfasx jew tmiss l-ghatu l-isfar tal-labra b'subghajk. Il-labra qiegħda ġewwa.



Tpoġġix it-tapp l-ahdar lura fuq il-pinna mimlija għal-lest wara lit kun nehhejtu.

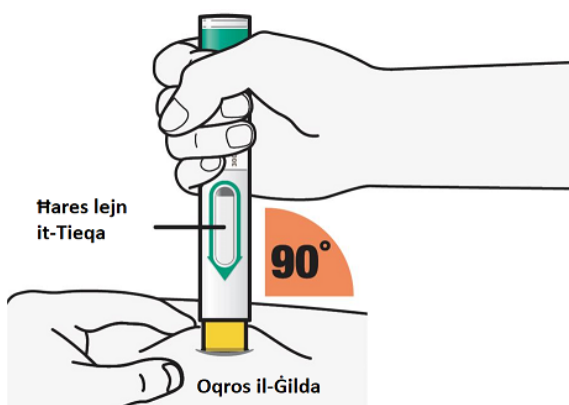


Ċ2. Oqros il-ġilda u Qiegħed

- Oqros il-ġilda qabel u waqt l-injezzjoni.
- Il-qris mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq.
- Meta tqiegħed l-ghatu isfar tal-labra fuq il-ġilda tiegħek, zomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Qiegħed l-ghatu l-isfar tal-labra fuq il-ġilda tiegħek b'angolu ta' madwar 90-grad.



Taghfasx jew tmiss l-ghatu l-isfar tal-labra b'subghajk. Il-labra qiegħda ġewwa.



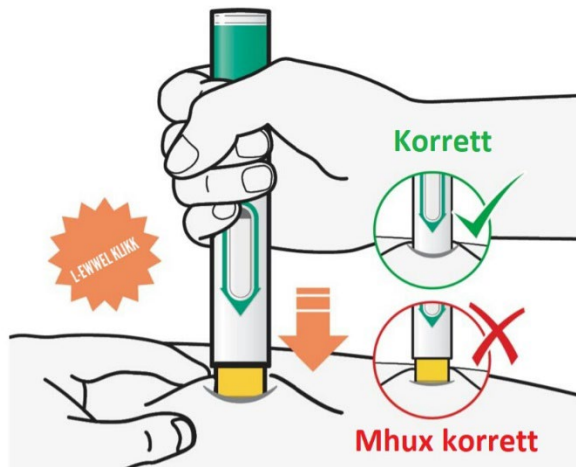
Ċ3. Aghfas 'l isfel

Aghfas il-pinna mimlija għal-lest sew mal-ġilda sakemm ma tkunx tista' tara l-ghatu l-isfar tal-labra u ibqa' hekk.

- Se jkun hemm “klikk” meta l-injezzjoni tibda..

- It-tieqa se tibda ssir safra.

L-injezzjoni tista' tiehu sa 20 sekonda.



Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

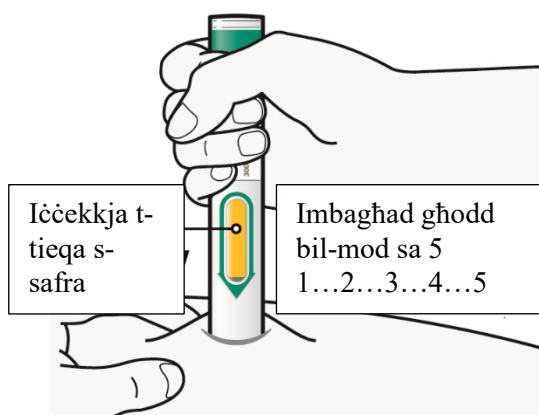
Ċ4. Żomm sod

Kompli żomm sew il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda tiegħek

- Tista' tisma' klikk oħra.
- Iċċekkja li t-tieqa kollha saret safra.
- Imbagħad għodd bil-mod sa 5.
- Imbagħad neħhi l-pinna minn mal-ġilda, l-injezzjoni tiegħek hija kompluta.

Jekk it-tieqa ma saretx kompletament safra, neħhi l-pinna u kellem lill-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

⚠ Tagħtix doża oħra lilek innifsek minghajr ma titkellem mal-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

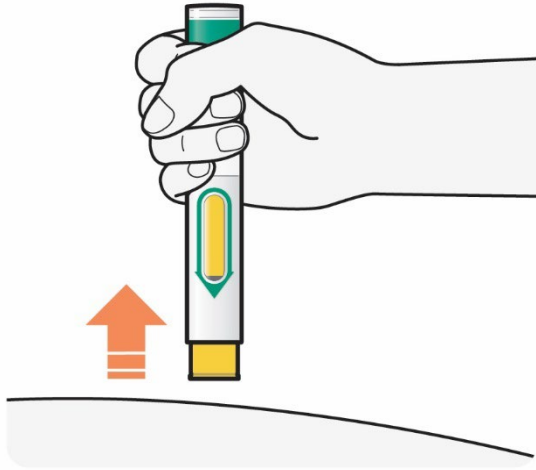


Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

Ċ5. Neħhi

- Wara li lestejt l-injezzjoni tiegħek, tella' dritt 'l fuq biex tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-ġilda u armi minnufih kif deskritt f'sezzjoni D.
- Jekk tara xi demm fis-sit tal-injezzjoni, imsah hafif b'biċċa tajjara jew garża.

⚠ Toghroxx il-ġilda wara l-injezzjoni.

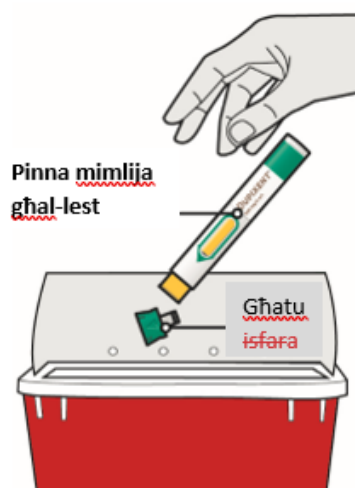


D: Armi

- Minnufih wara l-użu, armi l-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet ħodor f'kontenitur rezistenti għat-titqib.

Titfax (tarmi) il-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet ħodor mal-iskart domestiku.

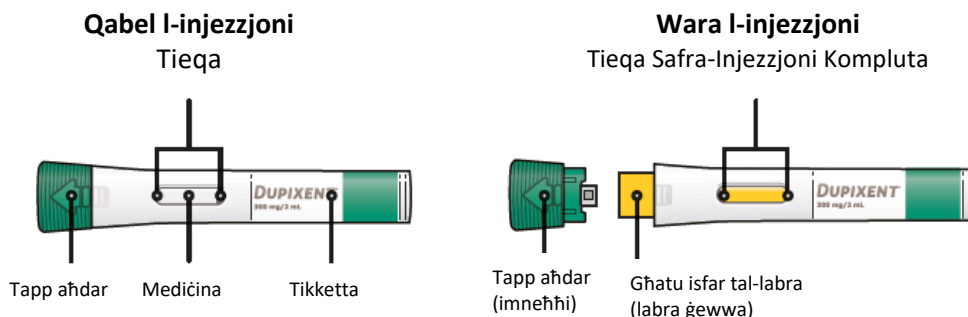
⚠ Tpoġġix it-tapp l-aħdar lura fuq il-pinna.



Dupixent 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest Dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fih 300 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-gilda (injezzjoni subkutanea).

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt taħriġ mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolesxenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rrakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-supervizjoni ta' adult. Fit-tfal inqas minn 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiegħu hsieb il-kura. Il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent hija għall-użu biss fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' sentejn u 'l fuq.

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża l-pinna mimlija għal-lest.
- Saqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk ikollha l-hsara.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tapp l-aħdar ikun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sewwa.
- **Tagħfasx jew tmiss** l-għatu l-isfar tal-labra b'subgħajk.
- **Tinjettax** minn ġol-hwejjeg.
- **Nehhi** biss it-tapp l-aħdar eżatt meta tkun se tagħti l-injezzjoni.
- **Terġax** tipprowa tqiegħed lura t-tapp l-aħdar fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- **Terġax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm il-pinna/pinen mimlijin għal-lest u l-medicini kollha fejn ma jintlaħqux mit-tfal.
- Żomm pinen mimlijin għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u aħzen fi friġġ f'temperatura bejn 2°C u 8°C.
- Aħzen il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqagħhom mid-dawl.
- **Iżżomx** il-pinen mimlijin għal-lest f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il ġurnata. Jekk teħtieġ li tneħhi l-kaxxa mill-friġġ b'mod permanenti, iktib id-data meta tneħhiet mill-friġġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il ġurnata.
- **Thawwadx** il-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.
- **Issahhanx** il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tpoġġix** il-pinna mimlija għal-lest fil-friża.
- **Tpoġġix** il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.

A: Ipprepara

A1. Iġbor il-materjal

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselha bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass D)

**Oġġetti mhux inklużi fil-pakkett*

A2. Hares lejn it-tikketta:

- Ikkonferma li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.

Hares lejn it-tikketta



A3. Iċċekkja d-data ta' skadenza.

- Iċċekkja d-data ta' skadenza.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżomx Dupixent fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il gurnata.

Data ta' Skadenza



A4. Iċċekkja l-mediċina

Hares lejn il-mediċina mit-tieqa fil-pinna mimlija għal-lest.

Iċċekkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

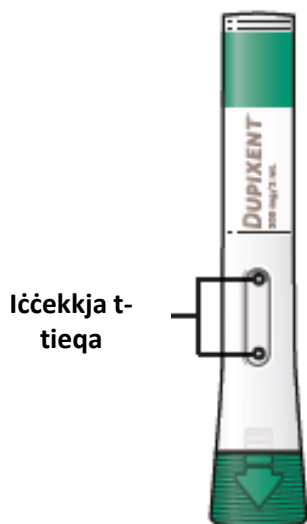
Nota: Tista' tara bużżieqa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqxa jew frak.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tieqa hija safra.



A5: Stenna 45 minuta

Poġġi il-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 45 minuta u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali (inqas minn 25°C) .



Issahhanx il-pinna mimlija għal-lest, f'*microwave*, ilma shun jew dawl dirett tax-xemx.



Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.



Iżzomm Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



B. Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

B1. Siti rrakkomandati għall-injezzjoni huma:

- **Il-koxxa**
- **L-istonku**, hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tieghek.
- **In-naħa ta' fuq tad-driegħ** Jekk xi hadd li qed jiehu hsiebek jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq ta' dirghajk.

Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni ta' Dupixent.



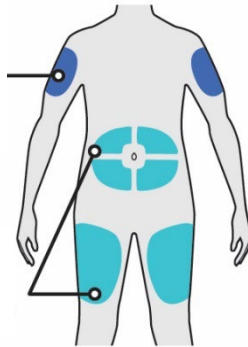
Tinjettax minn ġol-hwejjeg



Tinjettax f'gilda sensittiva, mhix intatta, bit-tbengil jew b'cikatriċi.

Injezzjoni
mogħtija biss
minn min qed
jieħu ħsiebek

Injezzjoni minnek
innifsek jew minn min
qed jieħu ħsiebek



-  Injezzjoni minnek innifsek jew minn min qed jieħu ħsiebek
-  Injezzjoni mogħtija biss minn min qed jieħu ħsiebek

B2.Aħsel idejk.

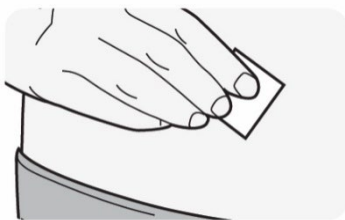


B3. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

- Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.
- Ħalli l-gilda tiegħek tinxef qabel tinjetta.



Terġax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Ċ.Agħti l-injezzjoni

Ċ1. Nehħi t-tapp l-aħdar

Igbed bi dritt it-tapp l-aħdar

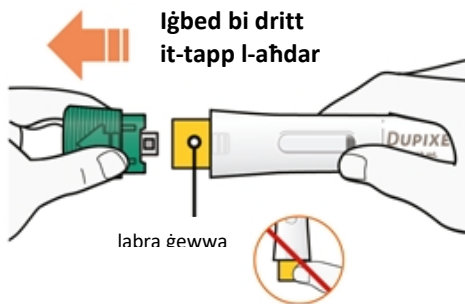
Iddawwarx it-tapp l-aħdar biex tneħħieh

Tneħħix it-tapp l-aħdar qabel ma tkun lest/a biex tinjetta

Tagħfasx jew tmiss l-għatu l-isfar tal-labra b'subgħajk. Il-labra qiegħda ġewwa.



Tpoġġix it-tapp l-aħdar lura fuq il-pinna mimlija għal-lest wara lit kun neħhejtu.

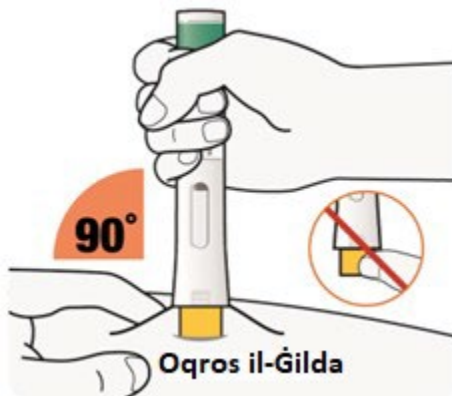


Ċ2. Oqros il-ġilda u Qieghed

- Oqros il-ġilda qabel u waqt l-injezzjoni.
- Il-qris mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq.
- Meta tqieghed l-għatu isfar tal-labra fuq il-ġilda tiegħek, zomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Qieghed l-għatu l-isfar tal-labra fuq il-ġilda tiegħek b'angolu ta' madwar 90-grad.



Tagħfasx jew tmiss l-għatu l-isfar tal-labra b'subgħajk. Il-labra qieghda ġewwa.

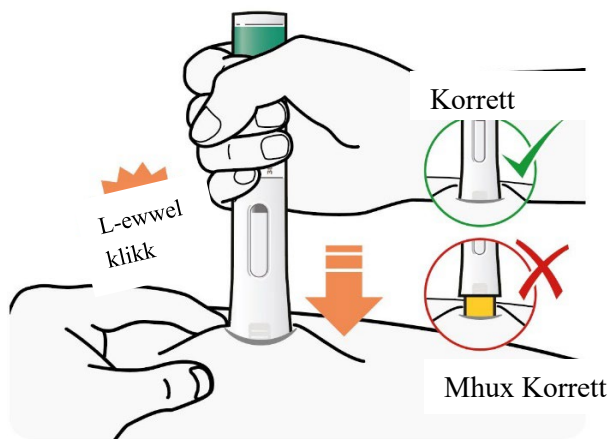


Ċ3. Aghfas 'l isfel

Aghfas il-pinna mimlija għal-lest sew mal-ġilda sakemm ma tkunx tista' tara l-għatu l-isfar tal-labra u ibqa' hekk.

- Se jkun hemm “klikk” meta l-injezzjoni tibda..
- It-tieqa se tibda ssir safra.

L-injezzjoni tista' tieħu sa 15-il sekonda.



Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

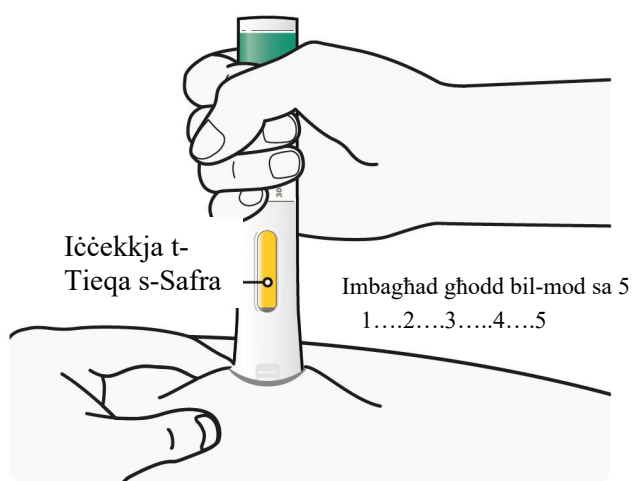
Ċ4. Żomm sod

Kompli żomm sew il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda tiegħek

- Tista' tisma' klikk oħra.
- Iċċekkja li t-tieqa kollha saret safra.
- Imbagħad għodd bil-mod sa 5.
- Imbagħad neħhi l-pinna minn mal-ġilda, l-injezzjoni tiegħek hija kompluta.

Jekk it-tieqa ma saretx kompletament safra, neħhi l-pinna u kellem lill-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

⚠ Tagħtix doża oħra lilek innifsek minghajr ma titkellem mal-persuna li qed jipprovdilek il-kura.



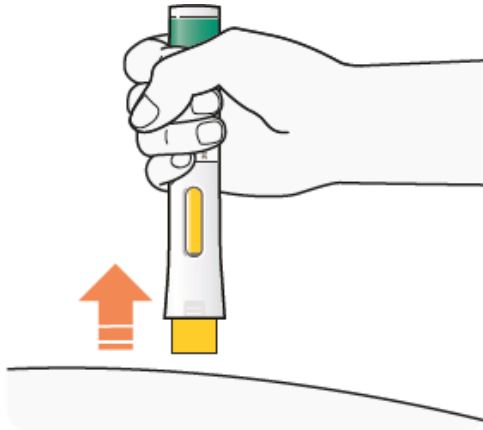
Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

Ċ5. Neħhi

- Wara li lestejt l-injezzjoni tiegħek, tella' dritt 'l fuq biex tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-ġilda u armi minnufih kif deskritt f'sezzjoni D.

- Jekk tara xi demm fis-sit tal-injezzjoni, imsaħ ħafif b'biċċa tajjara jew garża.

⚠ Toghroxx il-ġilda wara l-injezzjoni.

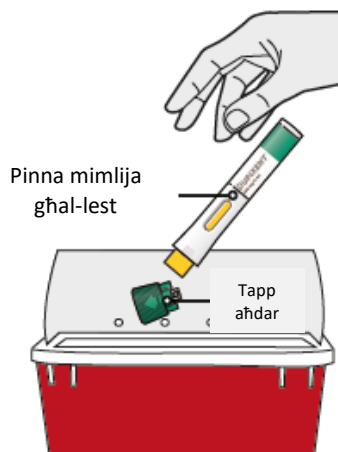


D: Armi

- Minnufih wara l-użu, armi l-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet ħodor f'kontenitur rezistenti għat-titqib.

Titfax (tarmi) il-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet ħodor mal-iskart domestiku.

⚠ Tpoġġix it-tapp l-aħdar lura fuq il-pinna.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest dupilumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent
3. Kif għandek tuża Dupixent
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dupixent
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża

X'inhu Dupixent

Dupixent fih is-sustanza attiva dupilumab.

Dupilumab huwa antikorp monoklonali (tip ta' proteina speċjalizzata) li jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejha interleukins (IL)-4 u IL-13. It-tnejn għandhom rwol ewlieni biex jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi ta' dermatite atopika, aźma, esofagite eosinofilika (EoE- *eosinophilic esophagitis*) u urtikarja kronika spontanja (CSU- *chronic spontaneous urticaria*).

Għalxiex jintuża Dupixent

Dupixent jintuża biex jittratta adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b' dermatite atopika moderata sa severa, magħrufa wkoll bħala ekżema atopika. Dupixent jintuża wkoll fit-trattament ta' tfal minn 6 xhur sa 11-il sena b' dermatite atopika severa. Dupixent jista' jintuża flimkien ma' mediċini għall-ekżema li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' mediċini oħra tal-aźma għat-trattament ta' manteniment ta' aźma severa f'adulti, adolexxenti u tfal minn 6 snin u 'l fuq fejn l-aźma tagħhom mhijiex ikkontrollata bil-mediċini li qegħdin jużaw bħalissa kontra l-aźma (eż. kortikosteroidi).

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' esofagite eosinofilika (EoE) fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal minn sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15-il kg.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' adulti u adolexxenti minn 12-il sena u 'l fuq b' urtikarja kronika spontanja (CSU) moderata għal severa li mhijiex ikkontrollata bl-antiistaminiċi u li ma rċevewx imblokkaturi tal-immunoglobulina E (IgE) għas-CSU tagħhom.

Kif jaħdem Dupixent

L-użu ta' Dupixent għal dermatite atopika (ekżema atopika) jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek u jnaqqas il-ħakk. Dupixent intwera wkoll li jtejjeb is-sintomi ta' uġiġħ, ansjetà u depressjoni

assoċjati ma' dermatite atopika. Barra dan, Dupixent jgħin biex itejjeb id-disturbi fl-irqad u l-kwalità tal-ħajja ġenerali.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki severi tal-ażma (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex inaqqas l-ammont ta' grupp ieħor ta' mediċini li għandek bżonn għall-kontroll tal-ażma tiegħek, li jissejhu kortikosteroidi orali, waqt li jippreveni attakki severi tal-ażma u jtejjeb in-nifs tiegħek.

L-użu ta' Dupixent għal CSU jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek billi jnaqqas il-ħakk u l-ħorriqija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent

Tużax Dupixent

- jekk inti allergiku għal dupilumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, jew jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tuża Dupixent.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Dupixent:

Dupixent **mhuwiex mediċina ta' salvataġġ** u m'għandux jintuża għat-trattament ta' attakk għal għarrieda tal-ażma.

Kull darba li ggħib pakkett għdid ta' Dupixent, huwa importanti li tieħu nota tal-isem tal-mediċina, id-data ta' meta nġhatat u n-numru tal-lott (li qiegħed fuq il-pakkett wara "Lott") u żomm din l-informazzjoni f'post sikur.

Reazzjonijiet allergiċi

- Rarament, Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u reazzjoni anafilattika u anġioedima. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu minn minuti sa sebat ijiem wara l-ghoti ta' Dupixent. Għandek toqghod attent għal sinjali ta' dawn il-kondizzjonijiet (jiġifieri problemi ta' nifs, nefha tal-wieċċ, xufftejn, ħalq, gerżuma jew ilsien, ħass ħażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demm), deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, glandoli limfatiċi minfuħa, urtikarja, ħakk, uġiġħ fil-ġogi, raxx tal-ġilda) waqt li tkun qed tieħu Dupixent. Dawn is-sinjali huma mnizzla taħt "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- Waqqaf l-użu ta' Dupixent u għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika.

Kondizzjonijiet eosinofiliċi

- Rarament pazjenti li jieħdu mediċina tal-ażma jistgħu jiżviluppaw infjammazzjoni tal-vini jew tal-arterji kif ukoll tal-pulmuni minħabba żieda f'ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja).
- Mhux magħruf jekk din hijiex ikkawżata minn Dupixent. Hafna drabi, iżda mhux dejjem, din tiġri f'nies li jieħdu wkoll mediċina li hija steroidje li tkun qiegħda titwaqqaf jew li d-doża tagħha tkun qiegħda titnaqqas.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa numru ta' sintomi f'daqqa bħal mard li jixbaħ dak tal-influenza, tnemnin u tingiż jew tirziħ tad-dirġajn jew tar-riġlejn, sintomi pulmonarji li jmorru għall-aġħar u/jew raxx.

Infezzjoni b'parassiti (parassiti intestinali)

- Dupixent jista' jdgħajjef ir-reżistenza tiegħek għal infezzjonijiet ikkawżati minn parassiti. Jekk diġà għandek infezzjoni kkawżata minn parassiti din għandha tiġi ttrattata qabel ma tibda t-trattament b'Dupixent.

- Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk għandek dijarea, gass, stonku mdardar, ippurgar żejtni, u deidratazzjoni li jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni kkawżata minn parassiti.
- Jekk tgħix f'regjun fejn dawn l-infezzjonijiet huma komuni jew jekk se tivvjaġġa lejn regjun bħal dan, iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Ażma

Jekk għandek l-ażma u qed tiegħu mediċini għall-ażma, tibdilx jew twaqqafx il-mediċina tal-ażma tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf Dupixent jew jekk l-ażma tiegħek tibqa' bla kontroll jew tmur għall-aġar waqt it-trattament b'din il-mediċina.

Problemi fl-għajnejn

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi problemi godda jew li qed jaggravaw fl-għajnejn, inklużi uġiġh fl-għajnejn jew bidliet fil-vista.

Tfal u adolexxenti

- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b' dermatite atopika li għandhom età inqas minn 6 xhur.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal bl-ażma li għandhom età inqas minn 6 snin.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'EoE taħt l-età ta' sena, jew b'piz tal-gisem < 15-il kg.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent għandhom mhumiex magħrufa fit-tfal b'CSU li għandhom età inqas minn 12-il sena.

Mediċini oħra u Dupixent

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.
- jekk haadt xi tilqima riċenti jew se tirċievi xi tilqima.

Mediċini oħra għall-ażma

Twaqqafx jew tnaqqas il-mediċini tal-ażma tiegħek, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

- Dawn il-mediċini (speċjalment daww imsejha *kortikosteroidi*) għandhom jitwaqqfu b'mod gradwali
- Dan għandu jsir taħt is-supervizjoni diretta tat-tabib tiegħek u skont ir-rispons tiegħek għal Dupixent.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. L-effetti ta' din il-mediċina f'nisa tqal mhumiex magħrufa; għalhekk huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Dupixent waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tużah.
- Jekk qed tredde' jew qed tippjana li tredde', kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk tredde' jew tużax Dupixent. M'għandekx tagħmel it-tnejn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dupixent x'aktarx li m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Dupixent fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 200 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Dupixent fih polysorbate

Din il-mediċina fiha 2.28 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 200 mg (1.14 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla għandhom xi allergiji li tafu bihom.

3. Kif għandek tuża Dupixent

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se tirċievi Dupixent

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija tajba għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adolessenti b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolessenti (12 sa 17-il sena) b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti (ġimgha iva u ġimgha le)
Inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) fl-1 Jum, segwita minn 300 mg f'Jum 15	300 mg kull 4 ġimghat* , li jibdwex 4 ġimghat wara d-doża f'Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgha iva u ġimgha le

* Id- doża tista' tiżdied għal 200 mg ġimgha iva u ġimgha le skont l-opinjoni tat-tabib.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal minn 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15 kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 ġimghat
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 ġimghat

Id-doża rrakkomandata f'pazjenti adulti u adolessenti bl-ażma (12-il sena u iżjed)

Għall-parti l-kbira ta' pazjenti b' aźma severa, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta':

- Doża fil-bidu ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)
- Segwita minn 200 mg mogħtija ġimgha iva u ġimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Għall-pazjenti b' aźma severa, u li qed jiehdu kortikosteroidi orali jew għal pazjenti b' aźma severa li fl-istess ħin qegħdin ibatu minn dermatite atopika moderata għal severa, jew adulti li fl-istess ħin qed ibatu minn rinosinusite kronika severa b' polipoži nażali, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta' :

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le bħala injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal bl-ażma

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) bl-ażma hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doži tal-bidu u dawk sussegwenti
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg kull 4 ġimgħat
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jew 300 mg kull 4 ġimgħat
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Għal pazjenti ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess hin, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija l-aħjar għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti, fl-adolessenti u fit-tfal (età ta' sena u 'l fuq) b' esoфагite eosinofilika (EoE)

Piż tal-Ġisem	Doża
≥15 sa <30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 sa <40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	300 mg kull ġimgħa

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għal pazjenti adulti hija ta' doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u himgħa le.

Id-doża rrakkomandata fl-adolessenti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolessenti (12 sa 17-il sena) b'urtikarja kronika spontanja hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Kif tinjetta Dupixent

Dupixent jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutaneja). Int u t-tabib jew l-infermier tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tinjetta Dupixent inti stess.

Qabel ma tinjetta Dupixent inti stess trid tkun ġejt imħarreg mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. L-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent tista' tagħtihielek persuna li tiegħu ħsiebek wara taħriġ xieraq minn tabib jew infermier.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha doża wahda ta' Dupixent (200 mg). Thawwad is-siringa mimlija għal-lest.

Aqra sew l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” li huma inklużi fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif qabel ma tuża Dupixent.

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost jew id-doża ingħatat kmieni wisq, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tuża Dupixent

Jekk insejt tinjetta doża ta’ Dupixent, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Barra dan,

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull ġimgħa** u inti taqbez doża ta’ Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta’ Dupixent malli tista’ u ibda skeda ġdida ta’ doża kull ġimgħa minn meta tiftakar biex tiehu l-injezzjoni tiegħek ta’ Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **ġimgħa iva u ġimgħa le** u inti taqbez doża ta’ Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta’ Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.
- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża skedata li jmiss biex tagħti l-injezzjoni tiegħek ta’ Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull 4 ġimgħat** u inti taqbez doża ta’ Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta’ Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.

jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, ibda skeda ġdida ta’ doża kull 4 ġimgħat miż-żmien meta tiftakar tiehu l-injezzjoni tiegħek ta’ Dupixent.

Jekk tieqaf tuża Dupixent

Tiqafx tuża Dupixent qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulhadd.

Dupixent jista’ jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi b’mod rari reazzjonijiet allergici (sensittività eċċessiva), li jinkludu reazzjoni anafilattika, reazzjoni ta’ mard tas-serum, reazzjoni li tixbah dik ta’ mard tas-serum; is-sinjali jistgħu jinkludu:

- problemi biex tiehu n-nifs
- nefha fil-wieċ, xufftejn, haq, ġerżuma jew ilsien (angjoedima)
- hażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demem)
- deni
- thossok ma tiflahx b’mod generali
- glandoli limfatiċi minfuha
- urtikarja
- ħakk
- uġiġ fil-ġogi
- raxx tal-ġilda

Jekk tiżviluppa reazzjoni allergika, waqqaf l-użu ta’ Dupixent u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (jiġifieri ħmura, nefħa, ħakk, uġiġħ, tbengi lokalizzati)
- ħmura u ħakk fl-għajnejn
- infezzjoni fl-għajnejn
- feriti tad-deni (fuq ix-xufftejn u l-gilda)
- zieda f'ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofili)
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- nefħa fil-wieċ, xufftejn, ħalq, ġerżuma jew ilsien (anġjoedima)
- ħakk, ħmura u nefħa fil-kappell tal-għajnejn
- infjammazzjoni tas-superfiċje tal-għajnejn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite)
- raxx fil-wieċ jew ħmura
- nixfa fl-għajnejn

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) serji
- ulċeri fuq is-superfiċje ċara ta' barra tal-għajnejn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite ulċerativa)

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Komuni: pinworms (enterobiasis)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dupixent

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk meħtieġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-friġġ u tinżamm fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra sa 25 °C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-friġġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-friġġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-medicina hija mdardra, bidlet il-kulur jew fiha xi frak. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dupixent

- Is-sustanza attiva hi dupilumab.
- Kull siringa mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Dupixent u l-kontenut tal-pakkett

Dupixent huwa soluzzjoni ċara sa kemmxejn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara disponibbli f' siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ bi protezzjoni tal-labra.

Dupixent huwa disponibbli bħala siringi mimlijin għal-lest ta' 200 mg f' pakkett li fih siringa waħda jew 2 siringi mimlijin għal-lest jew f' pakkett multiplu li fih 6 (3 pakketti ta' 2) siringi mimlijin għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur:

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

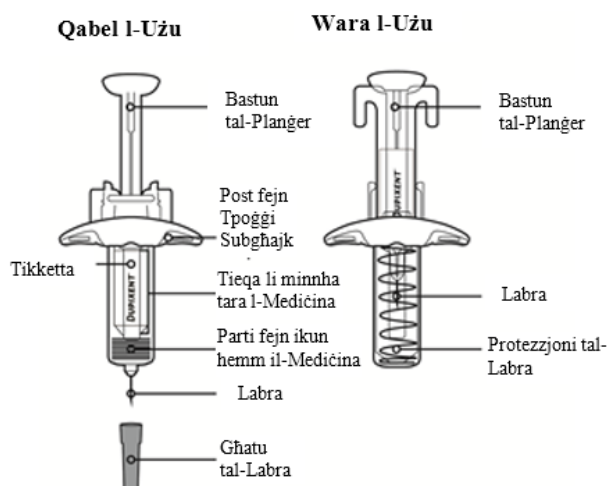
Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tas-siringa mimlija għal-lest ta' Dupixent bil-protezzjoni tal-labra qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fiha 200 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-ġilda.

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt tahrig mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolessenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiehu ħsieb il-kura.

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża s-siringa.
- Iċċekkja mal-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss
- Staqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek biex jurik il-mod it-tajjeb kif għandek tuża s-siringa qabel ma tinjetta għall-ewwel darba.
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** is-siringa jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes jew ikollha l-ħsara.
- **Tużax** is-siringa jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sewwa.
- **Tmissx** il-bastun tal-planger qabel ma tkun lest biex tinjetta.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- **Tnehhix** il-bżiežaq tal-arja mis-siringa.
- Biex tgħin tipprevjeni tingiż bi żball bil-labra, kull siringa mimlija għal-lest għandha protezzjoni tal-labra li tiġi attivata awtomatikament biex tgħatti l-labra wara li tkun tgħajt l-injezzjoni.
- **Qatt** m'għandek tiġbed il-bastun tal-planger lura.
- **Terġax** tuża s-siringa.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm is-siringa(i) fejn ma tintlaħaqx/jintlaħqux mit-tfal.
- Żomm siringi mhux użati fil-kartuna originali u aħżen fi friġġ f'temperatura bejn 2°C u 8°C.

- **Iżżommx** Dupixent f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il ġurnata. Jekk tehtieg li tneħhi l-kartuna mill-frigġ b'mod permanenti, ikteb id-data meta tneħhiet mill-frigġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il ġurnata.
- **Thawwadx** is-siringa fl-ebda hin.
- **Issahhanx** is-siringa.
- **Tpoġġix** is-siringa fil-friza.
- **Tpoġġix** is-siringa f'dawl tax-xemx dirett.

Pass 1: Nehhi

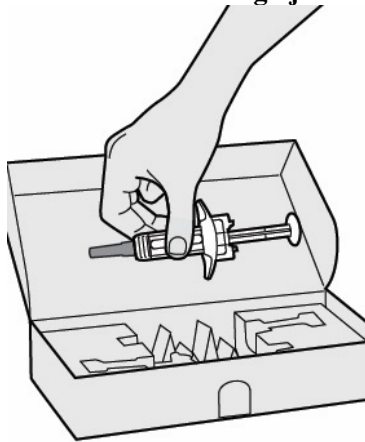
Nehhi s-siringa mill-kartuna billi żżomha mill-parti tan-nofs tagħha fejn hemm il-medicina.



Tnehhix l-ghatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.



Tużax is-siringa jekk tkun twaqqgħat fuq xi wiċċ iebes jew ikollha l-hsara.



Pass 2: Ipprepara

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- is-siringa mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselħa bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass 12)

**Ogġetti mhux inkluzi fil-pakkett*

Hares lejn it-tikketta:

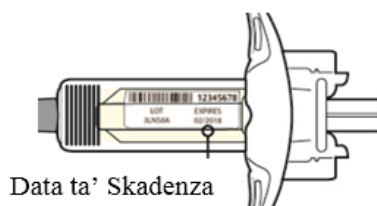
- Iċċekkja d-data ta' skadenza.
- Iċċekkja li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.



Tużax is-siringa jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżommx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



Data ta' Skadenza

Pass 3: Spezzjona

Hares lejn il-medicina mit-tieqa li minnha tara l-medicina fis-siringa:

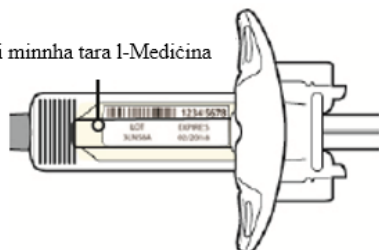
Iccekjkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Nota: Tista' tara bużżieqa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax is-siringa jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqxa jew frak.

Tieqa li minnha tara l-Medicina



Pass 4: Stenna 30 minuta

Poġġi s-siringa fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 30 minuta u ħalliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali.



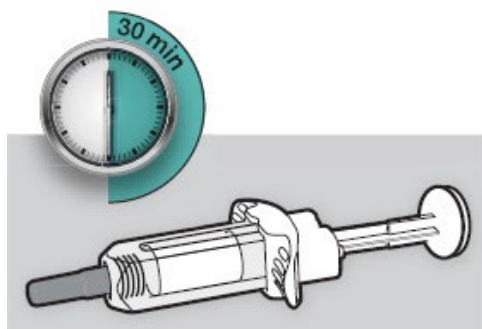
Issahhanx is-siringa f'microwave, ilma shun jew dawl dirett tax-xemx.



Tpoġġix is-siringa f'dawl tax-xemx dirett.



Iżzommx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



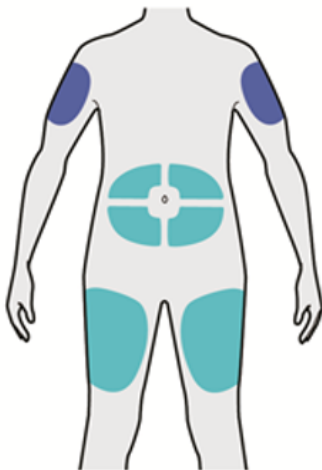
Pass 5: Aghżel

Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

- Tista' tinjetta fil-koxxa jew fiż-żaqq (stonku), hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tiegħek.
- Jekk xi hadd ieħor jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll in-naħa ta' fuq ta' dirgħajk.
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.



Tinjettax f'gilda sensittiva, mhix intatta jew fiha tbengil jew ċikatriċi.



-  Injetta hawn inti stess jew il-persuna li tiegħu hsiebek
-  Injezzjoni mill-persuna li tiegħu hsiebek biss

Pass 6: Naddaf

Aħsel idejk.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.

Halli l-gilda tiegħek tinxef qabel tinjetta.



Terġax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Pass 7: Iġbed

Żomm is-siringa mill-parti tan-nofs tagħha fejn hemm il-medicina bil-labra tippona 'l bogħod minnek u neħhi l-ghatu tal-labra billi tiġbdu 'l barra.

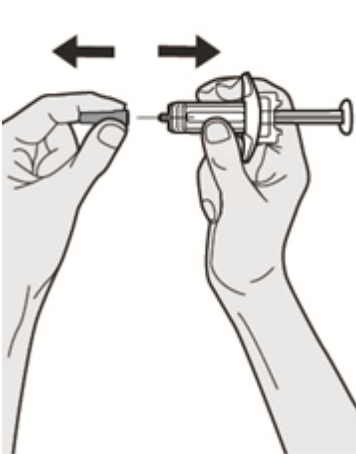


Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.



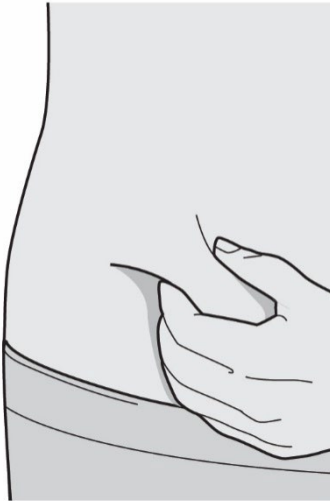
Tmissx il-labra.

Wara li tneħhi l-ghatu tal-labra injetta l-medicina tiegħek immedjatement.



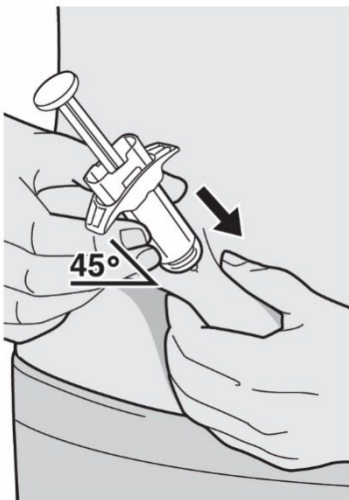
Pass 8: Oqros

Oqros tinja ġilda fis-sit tal-injezzjoni, kif muri fl-istampa.



Pass 9: Dahhal

Dahhal il-Labra kompletament fit-tinja tal-ġilda b'angolu ta' madwar 45°.



Pass 10: Imbotta

Erhi l-qarsa.

Imbotta l-bastun tal-plaġer l-isfel bil-mod u b'mod kostanti s'isfel nett sakemm is-siringa tkun vojta.

Nota: Se thoss xi rezistenza. Dan huwa normali.



Pass 11: Erhi u Nehhi

Nehhi subgħajk il-kbir sabiex terhi l-lastta tal-planger sakemm il-labra tkun mghottija bil-protezzjoni tal-labra u mbagħad nehhi s-siringa mis-sit tal-injezzjoni.

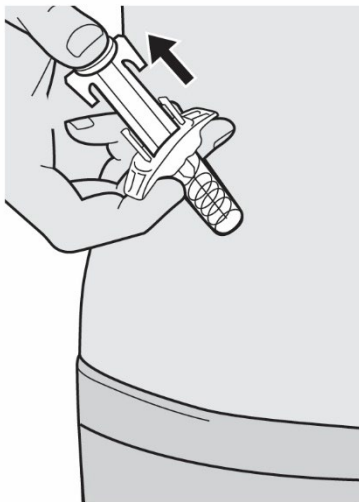
B'mod hafif aghfas biċċa tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni jekk tara xi demm.



Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.



Toghroxx il-ġilda wara l-injezzjoni.



Pass 12: Armi

Armi s-siringa u l-ghatu tal-labra f'kontenitur li ma jittaqqabx.



Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.

Dejjem zomm il-kontenitur fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest dupilumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent
3. Kif għandek tuża Dupixent
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dupixent
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dupixent u għalxiex jintuża

X'inhu Dupixent

Dupixent fih is-sustanza attiva dupilumab.

Dupilumab huwa antikorp monoklonali (tip ta' proteina speċjalizzata) li jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejja interleukins (IL)-4 u IL-13. It-tnejn għandhom rwol ewlieni biex jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi ta' dermatite atopika, aźma, esofagite eosinofilika (EoE- *eosinophilic esophagitis*) u urtikarja kronika spontanja (CSU- *chronic spontaneous urticaria*).

Għalxiex jintuża Dupixent

Dupixent jintuża biex jittratta adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b' dermatite atopika moderata sa severa, magħrufa wkoll bħala ekżema atopika. Dupixent jintuża wkoll fit-trattament ta' tfal minn 6 xhur sa 11-il sena b' dermatite atopika severa (ara s-sezzjoni Tfal u adolexxenti). Dupixent jista' jintuża flimkien ma' medicini għall-ekżema li inti tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Dupixent jintuża wkoll flimkien ma' medicini oħra tal-aźma għat-trattament ta' manteniment ta' aźma severa f'adulti, adolexxenti u tfal minn 6 snin u 'l fuq fejn l-aźma tagħhom mhijiex ikkontrollata bil-medicini li qegħdin jużaw bħalissa kontra l-aźma (eż. kortikosteroidi).

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' esofagite eosinofilika (EoE) fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal minn sena u 'l fuq, li jiżnu mill-inqas 15-il kg.

Dupixent jintuża wkoll għat-trattament ta' adulti u adolexxenti minn 12-il sena u 'l fuq b' urtikarja kronika spontanja (CSU) moderata għal severa li mhijiex ikkontrollata bl-antiistaminiċi u li ma rċevewx imblokkaturi tal-immunoglobulina E (IgE) għas-CSU tagħhom.

Kif jahdem Dupixent

L-użu ta' Dupixent għal dermatite atopika (ekżema atopika) jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek u jnaqqas il-ħakk. Dupixent intwera wkoll li jtejjeb is-sintomi ta' uġigh, ansjetà u depressjoni assoċjati ma' dermatite atopika. Barra dan, Dupixent jgħin biex itejjeb id-disturbi fl-irqad u l-kwalità tal-ħajja generali.

Dupixent jgħin biex jippreveni attakki severi tal-ażma (aggravamenti) u jista' jtejjeb in-nifs tiegħek. Dupixent jista' wkoll jgħin biex inaqqas l-ammont ta' grupp ieħor ta' mediċini li għandek bżonn għall-kontroll tal-ażma tiegħek, li jissejhu kortikosteroidi orali, waqt li jippreveni attakki severi tal-ażma u jtejjeb in-nifs tiegħek.

L-użu ta' Dupixent għal CSU jista' jtejjeb il-kondizzjoni tal-ġilda tiegħek billi jnaqqas il-ħakk u l-ħorriqija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dupixent

Tużax Dupixent

- jekk inti allergiku għal dupilumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, jew jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel ma tuża Dupixent.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Dupixent:

Dupixent **mhuwiex mediċina ta' salvataġġ** u m'għandux jintuża għat-trattament ta' attakk għal għarrieda tal-ażma.

Kull darba li gġib pakkett ġdid ta' Dupixent, huwa importanti li tiehu nota tal-isem tal-mediċina, id-data ta' meta nġatat u n-numru tal-lott (li qiegħed fuq il-pakkett wara "Lott") u żomm din l-informazzjoni f' post sikur.

Reazzjonijiet allergiċi

- Rarament, Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u reazzjoni anafilattika u anġjoedima. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jsejtni minn minuti sa sebat ijiem wara l-ġuż ta' Dupixent. Għandek toqgħod attent għal sinjali ta' dawn il-kondizzjonijiet (jiġifieri problemi ta' nifs, nefha tal-wiċċ, xufftejn, ħalq, gerżuma jew ilsien, hażen, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demm), deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, glandoli limfatiċi minfuħa, urtikarja, ħakk, uġiħ fil-ġogi, raxx tal-ġilda) waqt li tkun qed tiehu Dupixent. Dawn is-sinjali huma mnizżla taħt "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- Waqqaf l-użu ta' Dupixent u għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika.

Kondizzjonijiet eosinofiliċi

- Rarament pazjenti li jieħdu mediċina tal-ażma jistgħu jiżviluppaw infjammazzjoni tal-vini jew tal-arterji kif ukoll tal-pulmuni minhabba żieda f'ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja).
- Mhux magħruf jekk din hijiex ikkawżata minn Dupixent. Hafna drabi, iżda mhux dejjem, din tigi f'nies li jieħdu wkoll mediċina li hija steroidi li tkun qiegħda titwaqqaf jew li d-doża tagħha tkun qiegħda titnaqqas.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa numru ta' sintomi f'daqqa bħal mard li jixbaħ dak tal-influenza, tnemnin u tingiż jew tirziħ tad-dirgħajn jew tar-riġlejn, sintomi pulmonarji li jmorru għall-agħar u/jew raxx.

Infezzjoni b'parassiti (parassiti intestinali)

- Dupixent jista' jdgħajf ir-reżistenza tiegħek għal infezzjonijiet ikkawżati minn parassiti. Jekk diġà għandek infezzjoni kkawżata minn parassiti din għandha tiġi ttrattata qabel ma tibda t-trattament b'Dupixent.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk għandek dijarea, gass, stonku mdardar, ippurgar żejtni, u deidratazzjoni li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn parassiti.

- Jekk tgħix f'reġjun fejn dawn l-infezzjonijiet huma komuni jew jekk se tivvjaġġa lejn reġjun bħal dan, iċċekkja mat-tabib tiegħek.

Ażma

Jekk għandek l-ażma u qed tiehu mediċini għall-ażma, tibdilx jew twaqqafx il-mediċina tal-ażma tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf Dupixent jew jekk l-ażma tiegħek tibqa' bla kontroll jew tmur għall-aġar waqt it-trattament b'din il-mediċina.

Problemi fl-ġhajnejn

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi problemi ġodda jew li qed jaggravaw fl-ġhajnejn, inklużi uġiġh fl-ġhajn jew bidliet fil-vista.

Tfal u adolexxenti

- Il-pinna mimlija għal-lest Dupixent mhijiex intenzjonata għall-użu **fit-tfal taħt l-età ta' sentejn**.
- Għal tfal minn 6 xhur sa inqas minn sentejn, aġmel kuntatt mat-tabib tiegħek li se jagħmillek riċetta għas-siringa mimlija għal-lest xierqa ta' Dupixent.
- Fit-tfal minn 6 xhur sa inqas minn 12-il sena, dupilumab għandu jingħata mill-persuna li qeda tiehu hsieb il-kura.
- Fit-tfal ta' 12-il sena u 'l fuq, huwa rrakkomandat li dupilumab jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal b'dermatite atopika li għandhom età inqas minn 6 xhur.
- S'issa, is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent mhumiex magħrufa fit-tfal bl-ażma li għandhom età inqas minn 6 snin.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent għandhom mhumiex magħrufa fit-tfal b'EoE taħt l-età ta' sena, jew b'piz tal-ġisem < 15-il kg.
- Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' Dupixent għandhom mhumiex magħrufa fit-tfal b'CSU li għandhom età inqas minn 12-il sena.

Mediċini oħra u Dupixent

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

- jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.
- jekk haadt xi tilqima riċenti jew se tirċievi xi tilqima.

Mediċini oħra għall-ażma

Twaqqafx jew tnaqqas il-mediċini tal-ażma tiegħek, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

- Dawn il-mediċini (speċjalment dawk imsejha *kortikosteroidi*) għandhom jitwaqqfu b'mod gradwali
- Dan għandu jsir taħt is-superviżjoni diretta tat-tabib tiegħek u skont ir-rispons tiegħek għal Dupixent.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. L-effetti ta' din il-mediċina f'nisa tqal mhumiex magħrufa; għalhekk huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Dupixent waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tużah.
- Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk treddax jew tużax Dupixent. M'għandekx tagħmel it-tnejn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dupixent x'aktarx li m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Dupixent fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 300 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Dupixent fih polysorbate

Din il-medicina fiha 2.28 mg ta' polysorbate 80 f'kull doża ta' 200 mg (1.14 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla għandhom xi allergiji li tafu bihom.

3. Kif għandek tuża Dupixent

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm se tirċievi Dupixent

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija tajba għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolexxenti (12 sa 17-il sena) b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti (gimgha iva u gimgha le)
Inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 sa 11-il sena b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
15 kg sa inqas minn 60 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg) fl-1 Jum, segwita minn 300 mg f'Jum 15	300 mg kull 4 gimghat* , li jibdw 4 gimghat wara d-doża f'Jum 15
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg gimgha iva u gimgha le

* Id- doża tista' tiżdied għal 200 mg gimgha iva u gimgha le skont l-opinjoni tat-tabib.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal t'età ta' 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal minn 6 xhur sa 5 snin b' dermatite atopika hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem tal-Pazjent	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
5 kg sa inqas minn 15 kg	200 mg (injezzjoni waħda ta' 200 mg)	200 mg kull 4 gimghat
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg (injezzjoni waħda ta' 300 mg)	300 mg kull 4 gimghat

Id-doża rrakkomandata f'pazjenti adulti u adolessenti bl-ażma (12-il sena u iżjed)

Għall-parti l-kbira ta' pazjenti b' aźma severa, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hi:

- Doża fil-bidu ta' 400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)
- Segwita minn 200 mg mogħtija gimgha iva u gimgha le bħala injezzjoni subkutaneja.

Għal pazjenti b'ażma severa u li qed jieħdu kortikosteroidi orali jew għal pazjenti b'ażma severa li fl-istess ħin qegħdin ibatu minn dermatite atopika moderata għal severa, jew adulti li fl-istess ħin qed ibatu minn rinosinusite kronika severa b'polipozi tal-immieher, id-doża rrakkomandata ta' Dupixent hija ta':

- Doża fil-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)
- Segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le bħala injezzjoni subkutaneja.

Id-doża rrakkomandata fit-tfal bl-ażma

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent fit-tfal (6 sa 11-il sena) bl-ażma hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Doži tal-bidu u dawk sussegwenti
15 kg sa inqas minn 30 kg	300 mg kull 4 ġimgħat
30 kg sa inqas minn 60 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jew 300 mg kull 4 ġimgħat
60 kg jew iżjed	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Għal pazjenti ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma u dermatite atopika severa fl-istess ħin, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża ta' Dupixent hija l-aħjar għalik.

Id-doża rrakkomandata fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal (sena u 'l fuq) b'esofagite eosinofilika (EoE)

Piż tal-ġisem	Doża
≥15 sa <30 kg	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 sa <40 kg	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	300 mg kull ġimgħa

Id-doża rrakkomandata fl-adulti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għal pazjenti adulti hija ta' doża tal-bidu ta' 600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg), segwita minn 300 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti b'urtikarja kronika spontanja (CSU)

Id-doża rrakkomandata ta' Dupixent għall-adolexxenti (12 sa 17-il sena) b'urtikarja kronika spontanja hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem:

Piż tal-Ġisem	Doża tal-bidu	Doži sussegwenti
30 sa inqas minn 60 kg	400 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 200 mg)	200 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)
60 kg jew iżjed	600 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 300 mg)	300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (Q2W)

Kif tinjetta Dupixent

Dupixent jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutaneja). Int u t-tabib jew l-infermier tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tinjetta Dupixent inti stess.

Qabel ma tinjetta Dupixent inti stess trid tkun ġejt imharreg mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. L-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent tista' tagħtihielek persuna li tiehu ħsiebek wara tahrig xieraq minn tabib jew infermier.

Kull pinna mimlija għal-lest fiha doża waħda ta' Dupixent (200 mg). Thawwadx il-pinna mimlija għal-lest.

Aqra sew l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” li huma inklużi fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif qabel ma tuża Dupixent.

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost

Jekk tuża Dupixent aktar milli suppost jew id-doża ingħatat kmieni wisq, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tuża Dupixent

Jekk insejt tinjetta doża ta' Dupixent, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Barra dan,

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull ġimgħa** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent malli tista' u ibda skeda ġdida ta' doża kull ġimgħa minn meta tiftakar biex tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **ġimgħa iva u ġimgħa le** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.
- jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, stenna sad-doża skedata li jmiss biex tagħti l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk l-iskeda tad-doża tiegħek hija **kull 4 ġimgħat** u inti taqbez doża ta' Dupixent:

- agħti l-injezzjoni ta' Dupixent fi żmien 7 ijiem mid-doża maqbuża, imbagħad kompli bl-iskeda oriġinali tiegħek.

jekk id-doża maqbuża ma tingħatax fi żmien 7 ijiem, ibda skeda ġdida ta' doża kull 4 ġimgħat miż-żmien meta tiftakar tiehu l-injezzjoni tiegħek ta' Dupixent.

Jekk tieqaf tuża Dupixent

Tiqafx tuża Dupixent qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dupixent jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inklużi b'mod rari reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), li jinkludu reazzjoni anafilattika, reazzjoni ta' marda tas-serum, reazzjoni li tixbah dik ta' marda tas-serum; is-sinjali jistgħu jinkludu:

- problemi biex tiehu n-nifs
- nefha fil-wieċ, xufftejn, halq, ġerżuma jew ilsien (angjoedima)
- hażin, sturdament, thossok se tistordi (pressjoni baxxa tad-demmi)
- deni
- thossok ma tiflaħx b'mod generali
- glandoli limfatiċi minfuha
- urtikarja
- ħakk
- uġiġħ fil-gogi
- raxx tal-ġilda

Jekk tiżviluppa reazzjoni allergika, waqqaf l-użu ta' Dupixent u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji ohra

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (jigifieri hmura, nefha, ħakk, uġiġh, tbenġil lokalizzat)
- hmura u ħakk fl-għajnejn
- infezzjoni fl-għajnejn
- feriti tad-deni (fuq ix-xufftejn u l-ġilda)
- zieda f'ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demem (eosinofili)
- uġiġh fil-ġogi (artralġja)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

- nefha fil-wieċ, xufftejn, ħalq, ġerżuma jew ilsien (anġioedima)
- ħakk, hmura u nefha fil-kappell tal-għajnejn
- infjammazzjoni tas-superfiċje tal-għajnejn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite)
- raxx fil-wieċ jew hmura
- xuttaġni fl-għajnejn

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000):

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) serji
- ulċeri fuq is-superfiċje ċara ta' barra tal-għajnejn, xi kultant b'vista mċajpra (keratite ulċerativa)

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal ta' 6 sa 11-il sena bl-ażma

Komuni: pinworms (enterobiasis)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dupixent

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk mehtieg, il-pinna mimlija għal-lest tista' titneħħa mill-friġġ u tinżamm fil-pakkett għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra sa 25 °C, waqt li tiġi protetta mid-dawl. Id-data ta' meta tneħħiet mill-friġġ trid titniżżel fl-ispazju provdut fuq il-kartuna ta' barra. Il-pakkett irid jintrema jekk jithalla barra mill-friġġ għal aktar minn 14-il ġurnata jew jekk tkun għaddiet id-data ta' skadenza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-medicina hija mdardra, bidlet il-kulur jew fiha xi frak. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Dupixent

- Is-sustanza attiva hi dupilumab.
- Kull pinna mimlija għal-lest fiha 200 mg ta' dupilumab f' 1.14 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Arginine monohydrochloride, L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, Polysorbate 80 (E 433), Sodium acetate trihydrate, Acetic acid glacial (E 260), Sucrose, Ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Dupixent u l-kontenut tal-pakkett

Dupixent huwa soluzzjoni ċara sa kemmxejn opalexxenti, bla kulur sa safra ċara disponibbli f' pinna mimlija għal-lest.

Il-pinna mimlija għal-lest jista' jkollha jew tapp tond u tieqa għall-osservazzjoni ovali mdawra b'vleġġa jew tapp kwadru b'xfarijiet u tieqa għall-osservazzjoni ovali mingħajr vleġġa. Għalkemm hemm differenzi żgħir fid-dehra taż-żewġ pinen mimlijin għal-lest, it-tnejn jaħdmu bl-istess mod.

Dupixent huwa disponibbli bħala pinen mimlijin għal-lest ta' 200 mg f' pakkett li fih 1,2, jew 6 pinen mimlijin għal-lest jew f' pakkett li fih 6 (2 pakketti ta' 3) pinen mimlijin għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur:

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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.

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fiha 200 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutaneja).

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt tahrig mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolessenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rrakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal inqas minn 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiehu hsieb il-kura. Il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent hija għall-użu biss fl-adulti u fit-tfal t'età ta' sentejn u 'l fuq

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża s-siringa.
- Saqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk ikollha l-ħsara.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tapp l-isfar ikun nieqes jew ma jkunx imwahnal sewwa.
- **Tagħfasx jew tmiss** l-għatu orangjo tal-labra b'subgħajk.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- **Nehhi** biss it-tapp isfar eżatt meta tkun se tagħti l-injezzjoni.
- **Terġax** tipprowa tqiegħed lura t-tapp isfar fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- **Terġax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm il-pinna/pinen mimlijin għal-lest u l-medicini kollha fejn ma jintlahqux mit-tfal.
- Żomm pinen mimlijin għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u aħżen fi friġġ f'temperatura bejn 2°C u 8°C.
- Aħżen il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqagħhom mid-dawl.
- **Iżżomx** il-pinen mimlijin għal-lest f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il ġurnata. Jekk tehtieg li tneħhi l-kaxxa mill-friġġ b'mod permanenti, ikteb id-data meta tneħhiet mill-friġġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il ġurnata.
- **Thawwadx** il-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.
- **Issahhanx** il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tpoġġix** il-pinna mimlija għal-lest fil-friża.

- Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f' dawl tax-xemx dirett.

A: Ipprepara

A1. Iġbor il-materjal

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselha bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass D)

**Oġġetti mhux inklużi fil-pakkett*

A2. Hares lejn it-tikketta:

- Ikkonferma li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.



A3. Iċċekkja d-data ta' skadenza.

- Iċċekkja d-data ta' skadenza.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżomx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



A4. Iċċekkja l-mediċina

Hares lejn il-mediċina mit-tieqa fil-pinna mimlija għal-lest.

Iċċekkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Nota: Tista' tara buzzieqa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqxa jew frak.

 Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tieqa hija safra.



A5: Stenna 30 minuta

Poġġi il-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 30 minuta u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali (inqas minn 25°C) .

 Issahhanx il-pinna mimlija għal-lest f'*microwave*, ilma sħun jew dawl dirett tax-xemx.

 Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.

 Iżzommx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il gurnata.



B.Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

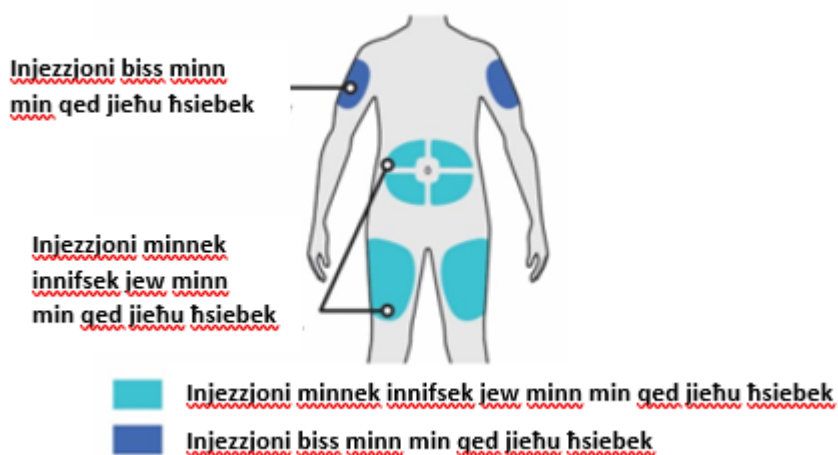
B1. Siti rrakkomandati għall-injezzjoni huma:

- **Il-koxxa**
- **L-istonku**, hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tiegħek.
- **In-naħa ta' fuq tad-driegħ** Jekk xi hadd li qed jiehu hsiebek jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq ta' dirghajk.

Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni ta' Dupixent.

 Tinjettax minn ġol-hwejjeg

 Tinjettax f'ġilda sensittiva, mhix intatta, bit-tbenġil jew biċ-ċikatriċi.



B2. Aħsel idejk.



B3. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

- Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.
- Halli l-ġilda tiegħek tinxef qabel tinjetta.

 Terġax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Ċ. Aġhti l-injezzjoni

Ċ1. Nehhi t-tapp l-isfar

Igbed bi dritt it-tapp l-isfar

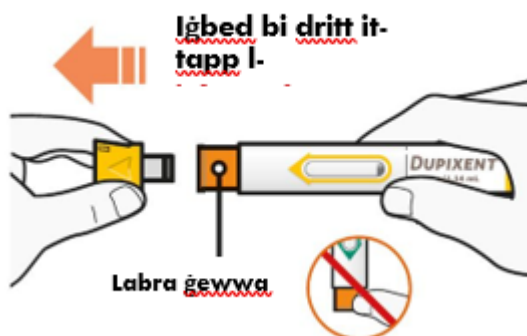
Iddawwarx it-tapp l-isfar biex tneħħieh

Tnehhix it-tapp l-isfar qabel ma tkun lest/a biex tinjetta

Tagħfasx jew tmiss l-għatu oranġjo tal-labra b'subgħajk. Il-labra qiegħda ġewwa.



Tpoġġix it-tapp l-isfar lura fuq il-pinna mimlija għal-lest wara lit kun nehhejtu.

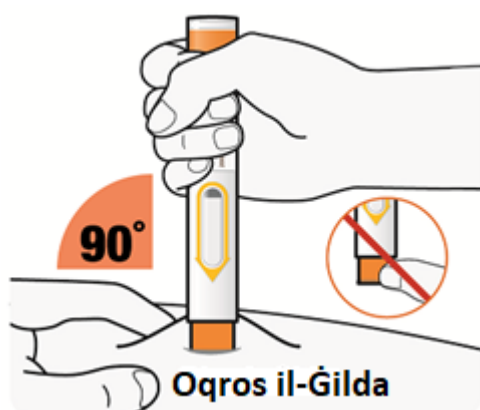


Ċ2. Oqros u Qiegħed

- Oqros il-ġilda qabel u waqt l-injezzjoni.
- Il-qris mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq.
- Meta tqiegħed l-għatu oranġjo tal-labra fuq il-ġilda tiegħek, żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Qiegħed l-għatu oranġjo tal-labra fuq il-ġilda tiegħek b'angolu ta' madwar 90-grad.



Tagħfasx jew tmiss l-għatu oranġjo tal-labra b'subgħajk. Il-labra qiegħda ġewwa.

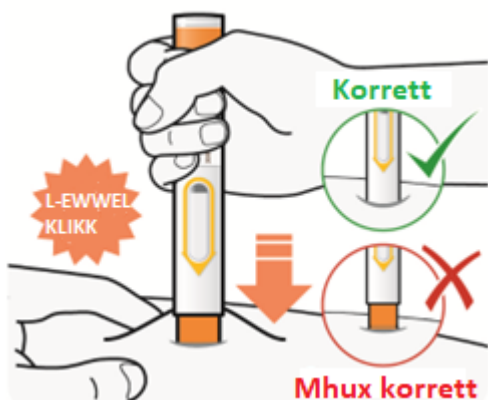


Ċ3. Aghfas 'l isfel

Aghfas il-pinna mimlija għal-lest sew mal-ġilda sakemm ma tkunx tista' tara l-għatu oranġjo tal-labra u ibqa' hekk.

- Se jkun hemm “klikk” meta l-injezzjoni tibda..
- It-tieqa se tibda ssir safra.

L-injezzjoni tista' tiehu sa 20 sekonda.



Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

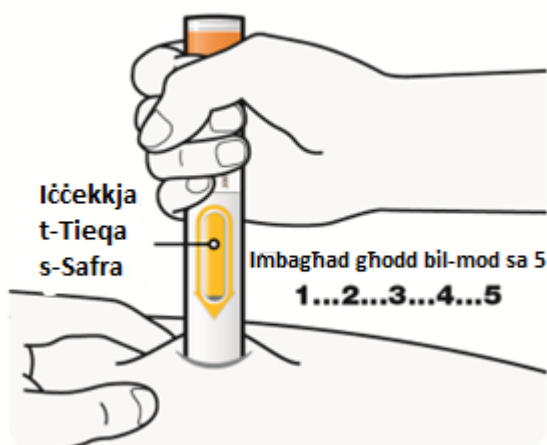
Ċ4. Żomm sod

Kompli żomm sew il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda tiegħek

- Tista' tisma' klikk oħra.
- Iċċekkja li t-tieqa kollha saret safra.
- Imbagħad għodd bil-mod sa 5.
- Imbagħad neħhi l-pinna minn mal-ġilda, l-injezzjoni tiegħek hija kompluta.

Jekk it-tieqa ma saretx kompletament safra, neħhi l-pinna u kellem lill-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

⚠ Tagħtix doża oħra lilek innifsek minghajr ma titkellem mal-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

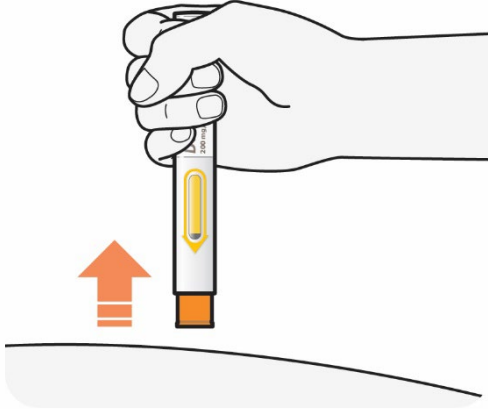


Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

Ċ5. Neħhi

- Wara li lestejt l-injezzjoni tiegħek, tella' dritt 'l fuq biex tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-ġilda u armi minnufih kif deskritt f'sezzjoni D.
- Jekk tara xi demm fis-sit tal-injezzjoni, imsaħ hafif b'biċċa tajjara jew garża.

⚠ Toghroxx il-ġilda wara l-injezzjoni.

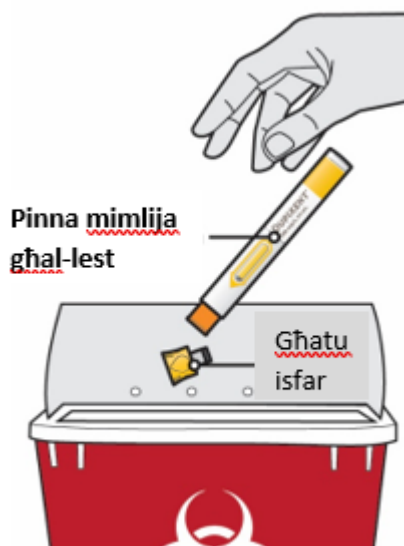


D: Armi

- Minnufih wara l-użu, armi l-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet sofor f'kontenitur rezistenti għat-titqib.

Titfax (tarmi) il-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet sofor mal-iskart domestiku.

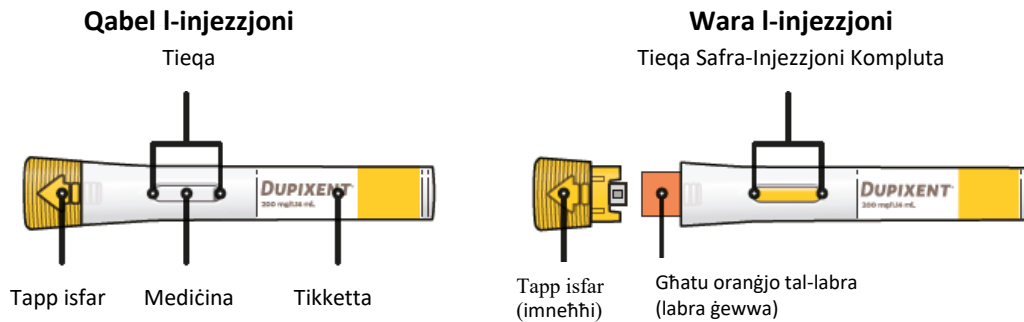
⚠ Tpoġġix it-tapp isfar lura fuq il-pinna.



Dupixent 200 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest dupilumab

Istruzzjonijiet għall-użu

Il-partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent qed jintwerew f'din l-istampa.



Tagħrif importanti

Dan l-apparat huwa pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Fih 200 mg ta' Dupixent għall-injezzjoni taħt il-gilda (injezzjoni subkutanea).

M'għandekx tipprowa tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil xi hadd ieħor jekk ma tkunx irċevejt taħriġ mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. F'adolessenti ta' 12-il sena jew iżjed, huwa rrakkomandat li Dupixent jingħata minn jew taħt is-superviżjoni ta' adult. Fit-tfal inqas minn 12-il sena, Dupixent għandu jingħata mill-persuna li qeda tiegħu hsieb il-kura. Il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent hija għall-użu biss fl-adulti u fit-tfal t'età ta' sentejn u 'l fuq

- Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel tuża s-siringa.
- Saqsi lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek kemm se jkollok tinjetta l-medicina ta' spiss
- Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk ikollha l-ħsara.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tapp l-isfar ikun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sewwa.
- **Tagħfasx jew tmiss** l-għatu orangjo tal-labra b'subgħajk.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- **Nehhi** biss it-tapp isfar eżatt meta tkun se tagħti l-injezzjoni.
- **Tergax** tipprowa tqiegħed lura t-tapp isfar fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tergax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Kif taħzen Dupixent

- Żomm il-pinna/pinen mimlijin għal-lest u l-medicini kollha fejn ma jintlaħqux mit-tfal.
- Żomm pinen mimlijin għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u aħżen fi friġġ f'temperatura bejn 2°C u 8°C.
- Aħżen il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqagħhom mid-dawl.
- **Iżżomx** il-pinen mimlijin għal-lest f'temperatura tal-kamra (<25°C) għal aktar minn 14-il gurnata. Jekk teħtieġ li tneħhi l-kaxxa mill-friġġ b'mod permanenti, ikteb id-data meta tneħhiet mill-friġġ fl-ispazju pprovdut fuq il-kartuna ta' barra, u uża Dupixent fi żmien 14-il gurnata.
- **Thawwadx** il-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.
- **Issaħħanx** il-pinna mimlija għal-lest.

- Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest fil-friża.
- Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f' dawl tax-xemx dirett.

A: Ipprepara

A1. Iġbor il-materjal

Kun ċert li għandek dan li ġej:

- il-pinna mimlija għal-lest ta' Dupixent
- imselħa bl-alkoħol*
- biċċa tajjara jew garża*
- kontenitur li ma jittaqqabx* (Ara Pass D)

**Ogġetti mhux inklużi fil-pakkett*

A2. Hares lejn it-tikketta:

- Ikkonferma li għandek il-prodott u d-doża t-tajba.

Hares lejn it-tikketta



A3. Iċċekkja d-data ta' skadenza.

- Iċċekkja d-data ta' skadenza.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Iżżomx Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.

Data ta' Skadenza



A4. Iċċekkja l-mediċina

Hares lejn il-mediċina mit-tieqa fil-pinna mimlija għal-lest.

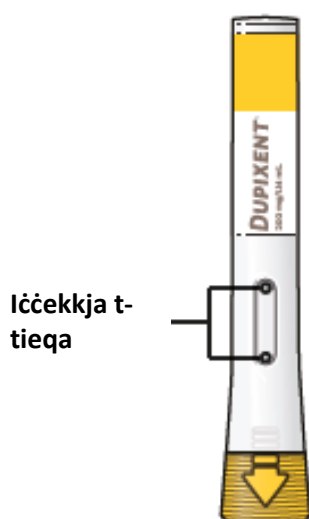
Iċċekkja li l-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Nota: Tista' tara buzzieqa tal-arja; dan huwa normali.



Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu biddel il-kulur jew ikun imdardar, jew jekk ikun fih laqxa jew frak.

 Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk it-tieqa hija safra.



A5: Stenna 30 minuta

Poġġi il-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ ċatt għal mill-inqas 30 minuta u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali (inqas minn 25°C) .

 Issahhanx il-pinna mimlija għal-lest f'*microwave*, ilma shun jew dawl dirett tax-xemx.

 Tpoġġix il-pinna mimlija għal-lest f'dawl tax-xemx dirett.

 Iżzomm Dupixent f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 14-il ġurnata.



B.Aghżel is-sit tal-injezzjoni.

B1. Siti rrakkomandati għall-injezzjoni huma:

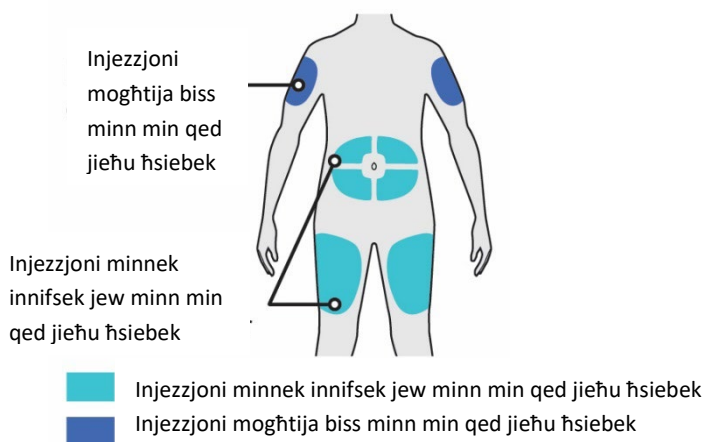
- **Il-koxxa**
- **L-istonku**, hlief fil-parti ta' 5 cm madwar iż-żokra tiegħek.
- **In-naħa ta' fuq tad-driegħ** Jekk xi hadd li qed jieħu ħsiebek jagħtik l-injezzjoni, jista' juża wkoll il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq ta' dirgħajk.

Ibdel il-post tal-injezzjoni għal kull injezzjoni ta' Dupixent.

 Tinjettax minn ġol-hwejjeg



Tinjettax f'gilda sensittiva, mhix intatta, bit-tbengil jew biċ-ċikatriċi.



B2.Ahsel idejk.

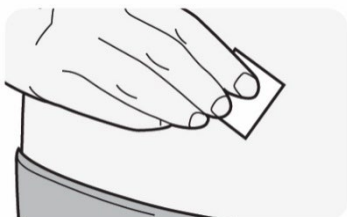


B3. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

- Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol.
- Ħalli l-gilda tiegħek tinxef qabel tinjetta.



Terġax tmiss is-sit tal-injezzjoni u tonfohx fuqha qabel ma tinjetta.



Ċ.Agħti l-injezzjoni

Ċ1. Nehħi t-tapp l-isfar

Igbed bi dritt it-tapp l-isfar

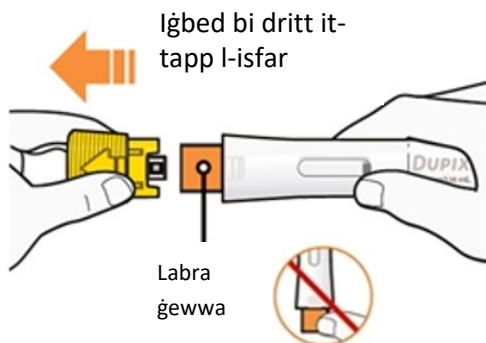
Iddawwarx it-tapp l-isfar biex tneħħieh

Tneħħix it-tapp l-isfar qabel ma tkun lest/a biex tinjetta

Tagħfasx jew tmiss l-għatu orangjo tal-labra b'subgħajk. Il-labra qiegħda għewwa.



Tpoġġix it-tapp l-isfar lura fuq il-pinna mimlija għal-lest wara lit kun nehhejtu.

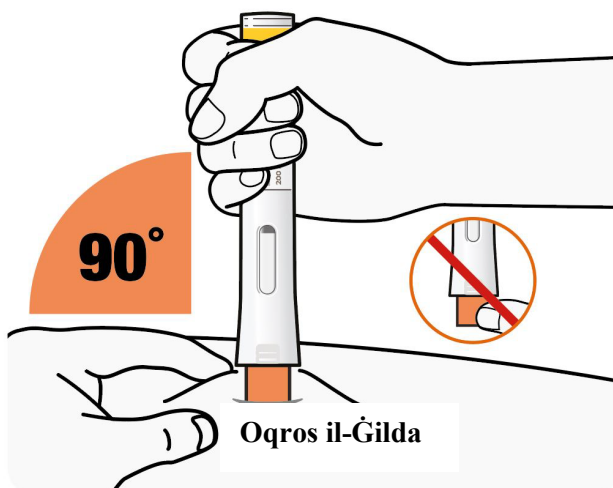


Ċ2. Oqros u Qieghed

- Oqros il-ġilda qabel u waqt l-injezzjoni.
- Il-qris mhuwiex mehtieg fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 12-il sena u 'l fuq.
- Meta tqieghed l-għatu oranġjo tal-labra fuq il-ġilda tiegħek, zomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Qieghed l-għatu oranġjo tal-labra fuq il-ġilda tiegħek b'angolu ta' madwar 90-grad.



Tagħfasx jew tmiss l-għatu oranġjo tal-labra b'subgħajk. Il-labra qieghda ġewwa.

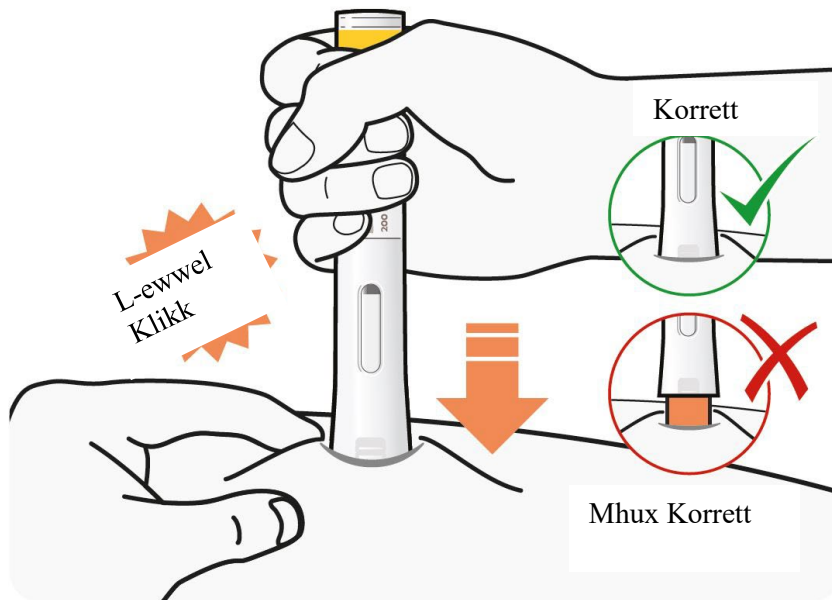


Ċ3. Aghfas 'l isfel

Aghfas il-pinna mimlija għal-lest sew mal-ġilda sakemm ma tkunx tista' tara l-għatu oranġjo tal-labra u ibqa' hekk.

- Se jkun hemm “klikk” meta l-injezzjoni tibda..
- It-tieqa se tibda ssir safra.

L-injezzjoni tista’ tieħu sa 15-il sekonda.



Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t’età ta’ 12-il sena u ’l fuq.

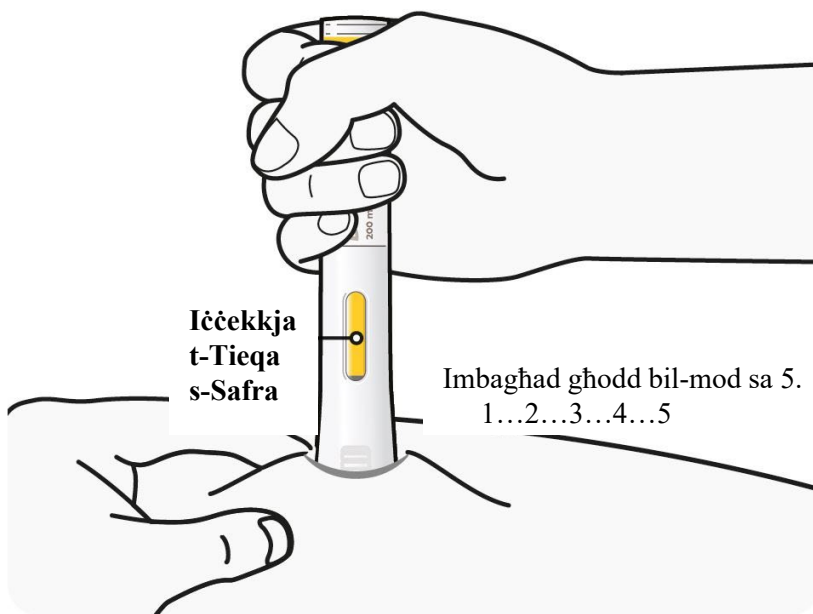
Ċ4. Żomm sod

Kompli żomm sew il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda tiegħek

- Tista’ tisma’ klikk oħra.
- Iċċekkja li t-tieqa kollha saret safra.
- Imbagħad ghodd bil-mod sa 5.
- Imbagħad neħhi l-pinna minn mal-ġilda, l-injezzjoni tiegħek hija kompluta.

Jekk it-tieqa ma saretx kompletament safra, neħhi l-pinna u kellem lill-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

⚠ Tagħtix doża oħra lilek innifsek minghajr ma titkellem mal-persuna li qed jipprovdilek il-kura.

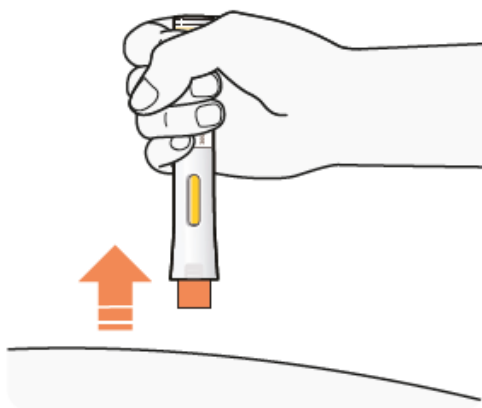


Il-qris tal-ġilda mhuwiex meħtieġ fl-adulti u fit-tfal t'età ta' 12-il sena u 'l fuq.

Ċ5. Nehhi

- Wara li lestejt l-injezzjoni tiegħek, tella' dritt 'l fuq biex tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-ġilda u armi minnufih kif deskritt f'sezzjoni D.
- Jekk tara xi demm fis-sit tal-injezzjoni, imsaħ ħafif b'biċċa tajjara jew garża.

⚠ Toghroxx il-ġilda wara l-injezzjoni.



D: Armi

- Minnufih wara l-użu, armi l-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet sofor f'kontenitur rezistenti għat-titqib.

Titfax (tarmi) il-pinen mimlijin għal-lest (bil-labra ġewwa), u t-tappijiet sofor mal-iskart domestiku.



Tpoġġix it-tapp isfar lura fuq il-pinna.

