

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dupilumab 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn til engangsbruk inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

Dupilumab er et rent humant monoklonalt antistoff. Dupilumab er fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 4 mg polysorbat 80 per 300 mg (2 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul, steril, oppløsning, fri for synlige partikler og med en pH på ca. 5,9.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atopisk dermatitt

Voksne og ungdom

Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som er aktuelle for systemisk behandling.

Barn fra 6 måneder til 11 år

Dupixent er indisert til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 måneder til 11 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Astma

Voksne og ungdom

Dupixent er indisert hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre, som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon, karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), se pkt. 5.1, og som er utilstrekkelig

kontrollert med høydose inhalerte kortikosteroider (ICS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Barn fra 6 til 11 år

Dupixent er indisert hos barn fra 6 til 11 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon, karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller ved forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), se pkt. 5.1, og som er utilstrekkelig kontrollert med moderat til høydose inhalerte kortikosteroider (ICS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Dupixent er indisert som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Prurigo nodularis (PN)

Dupixent er indisert til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Dupixent er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne, ungdom og barn 1 år og eldre, som veier minst 15 kg, som er utilstrekkelig kontrollert av, ikke tåler, eller som ikke er kandidater for konvensjonell medisinsk behandling (se pkt. 5.1).

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Dupixent er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) karakterisert ved forhøyede eosinofilverdier i blodet i en kombinasjon med en inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller i en kombinasjon med en LABA og en LAMA dersom ICS er uegnet (se pkt. 5.1).

Kronisk spontan urtikaria (CSU)

Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria hos voksne og ungdom (12 år og eldre), med utilstrekkelig respons på H1-antihistaminer, og som er naive for anti-IgE-behandling mot CSU.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av helsepersonell som har erfaring innen diagnostisering og behandling av tilstander som dupilumab er indisert for (se pkt. 4.1).

Dosering

Atopisk dermatitt

Voksne

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Anbefalt dose av dupilumab til ungdom fra 12 til 17 år er listet opp i tabell 1.

Tabell 1: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos ungdom fra 12 til 17 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 til 11 år er listet opp i tabell 2.

Tabell 2: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos barn fra 6 til 11 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke*, start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

*dosen kan økes til 200 mg annenhver uke hos pasienter med kroppsvekt fra 15 kg til under 60 kg basert på legens vurdering.

Barn fra 6 måneder til 5 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 måneder til 5 år er listet opp i tabell 3.

Tabell 3: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Dupilumab kan brukes alene eller sammen med topikale kortikosteroider. Topikale kalsinevrinhemmere kan brukes, men bør kun være forbeholdt problemområder, som ansikt, nakke, intertriginøse områder eller området rundt genitalia.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling mot atopisk dermatitt. Enkelte pasienter som har delvis respons ved oppstart av behandling, kan fortsatt få bedring ved behandling utover 16 uker. Dersom avbrudd i behandling med dupilumab skulle bli nødvendig, kan pasienter likevel reintrouseres for behandling med vellykket utfall.

Astma

Voksne og ungdom

Anbefalt dose av dupilumab til voksne og ungdom (12 år og eldre) er:

- For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og komorbid moderat til alvorlig atopisk dermatitt eller voksne med komorbid alvorlig kronisk rhinosinusitt med nasal polypose: En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.
- For alle andre pasienter: En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg), etterfulgt av 200 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 til 11 år er listet opp i tabell 4.

Tabell 4: Dupilumabdose ved subkutan administrasjon hos barn med astma fra 6 til 11 år

Kroppsvekt	Innledende og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For barn (6 til 11 år) med astma og komorbid alvorlig atopisk dermatitt, som ved godkjent indikasjon, er anbefalt dose gitt i tabell 2.

Pasienter som bruker orale kortikosteroider samtidig, kan redusere steroiddosen ved klinisk forbedring med dupilumab (se pkt. 5.1). Det anbefales at reduksjon av steroider gjøres gradvis (se pkt. 4.4).

Dupilumab er til langtidsbehandling. Legen bør minst én gang i året vurdere behovet for videre behandling ut ifra pasientens kontroll av astmaen.

Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 300 mg, etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke.

Dupilumab er til langtidsbehandling. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke viser respons på behandling av CRSwNP etter 24 uker. Enkelte pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover de 24 ukene.

Prurigo nodularis (PN)

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke. Dupilumab kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider.

Data fra kliniske studier på PN er tilgjengelige for pasienter behandlet i opptil 24 uker. Seponering skal vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling av PN.

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Anbefalt dose av dupilumab for voksne, ungdommer og barn fra 1 år og eldre som veier minst 15 kg er listet opp i tabell 5.

Tabell 5: Dupilumabdose ved subkutan administrering hos voksne, ungdom og barn fra 1 år med EoE

Kroppsvekt	Dose
15 kg til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 kg til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Dupilumab er til langtidsbehandling.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Anbefalt dose av dupilumab for voksne pasienter er 300 mg gitt annenhver uke.

Dupilumab er til langtidsbehandling. Dosering utover 52 uker har ikke blitt undersøkt. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist noen respons etter 52 ukers behandling for kols.

Kronisk spontan urtikaria (CSU)

Voksne

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke.

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Anbefalt dose av dupilumab til ungdom fra 12 til 17 år er listet opp i tabell 6.

Tabell 6: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos ungdom fra 12 til 17 år med CSU

Kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Dosering utover 24 uker har ikke blitt undersøkt ved CSU. Etter 24 uker bør behovet for videre behandling vurderes jevnlig. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling mot CSU.

Glemt dose

Dersom en dose som administreres hver uke glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig, og en ny doseringsplan startes basert på denne datoen.

Dersom en dose som administreres annenhver uke glemmes, skal injeksjonen administreres innen 7 dager fra den glemte dosen, og deretter skal pasientens opprinnelige doseringsplan fortsettes. Dersom den glemte dosen ikke administreres innen 7 dager, skal det ventes til neste dose i den opprinnelige doseringsplanen.

Dersom en dose som administreres hver 4. uke glemmes, skal injeksjonen administreres innen 7 dager fra den glemte dosen, og deretter skal pasientens opprinnelige doseringsplan fortsettes. Dersom den glemte dosen ikke administreres innen 7 dager, gis en dose og en ny doseringsplan startes, basert på denne datoen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Svært begrensede data er tilgjengelig fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kroppsvekt

Det anbefales ingen dosejustering i henhold til kroppsvekt hos pasienter fra 12 år og eldre med astma og EoE, eller hos voksne med atopisk dermatitt eller CRSwNP, PN, kols eller CSU (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med atopisk dermatitt under 6 måneder har ikke blitt fastslått. Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med kroppsvekt < 5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med alvorlig astma under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt hos barn med CRSwNP under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med PN under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med EoE under 1 år, eller med en kroppsvekt < 15 kg har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med kols under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med CSU under 12 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Dupilumab i ferdigfylt penn er beregnet til bruk hos voksne og barn fra 2 år og eldre.
Dupilumab i ferdigfylt sprøyte er beregnet til bruk hos voksne og barn fra 6 måneder og eldre.
Dupilumab i ferdigfylt penn er ikke beregnet til bruk hos barn under 2 år.

Dupilumab administreres som subkutan injeksjon i lår eller mage, bortsett fra et område 5 cm rundt navlen. Dersom en annen person setter injeksjonen, kan øvre del av armen også brukes.

Hver ferdigfylte sprøyte eller ferdigfylte penn er kun til engangsbruk.

For indikasjoner der det kreves en innledende dose på 600 mg (se Dosering i pkt. 4.2), administreres to 300 mg injeksjoner etter hverandre på to forskjellige injeksjonssteder.

Det anbefales å skifte injeksjonssted for hver injeksjon. Injisering av dupilumab i hud som er øm, skadet eller som har blåmerker eller arr skal unngås.

Dupilumab kan injiseres av pasienten selv eller administreres av pasientens omsorgsperson dersom helsepersonell mener at dette er hensiktsmessig. Riktig opplæring skal gis til pasienter og/eller omsorgspersoner vedrørende forberedelse og administrering av dupilumab før bruk i henhold til bruksanvisningen, som er i slutten av pakningsvedlegget. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at dupilumab gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn fra 6 måneder til under 12 år anbefales det at dupilumab gis av en omsorgsperson.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Akutte astma- eller kols-eksaserbasjoner

Dupilumab skal ikke brukes til å behandle akutte symptomer eller akutte eksaserbasjoner forårsaket av

astma eller kols. Dupilumab skal ikke brukes til å behandle akutt bronkospasme eller status asthmaticus.

Kortikosteroider

Det anbefales at systemiske, topikale eller inhalerte kortikosteroider ikke seponeres brått ved oppstart av behandling med dupilumab. Ved behov bør reduksjoner i kortikosteroiddosen skje gradvis, og utføres under direkte overvåkning av lege. En reduksjon i kortikosteroiddosen kan være forbundet med systemiske seponeringsreaksjoner og/eller avdekke tilstander som tidligere ble undertrykket av den systemiske kortikosteroidbehandlingen.

Type 2 inflammasjonsmarkører kan være dempet som følge av systemisk bruk av kortikosteroider. Dette bør tas i betraktning ved avgjørelse av type 2-status hos pasienter som bruker orale kortikosteroider (se pkt. 5.1).

Overfølsomhet

Dersom en systemisk overfølsomhetsreaksjon oppstår (umiddelbar eller forsinket) må administrering av dupilumab avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling iverksettes. Tilfeller av anafylaktisk reaksjon, angioødem og serumsykdom/serumsykdom-lignende reaksjoner har blitt rapportert. Anafylaktiske reaksjoner og angioødem har oppstått fra minutter til opptil syv dager etter injeksjon med dupilumab (se pkt. 4.8).

Eosinofile tilstander

Hos voksne pasienter, som deltok i studieprogrammet for astma, ble det rapportert om tilfeller av eosinofil pneumoni og tilfeller av vaskulitt som er forenlig med eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA) ved behandling med dupilumab. Tilfeller av vaskulitt som er forenlig med EGPA er rapportert ved behandling med dupilumab og placebo hos voksne pasienter med komorbid astma i studieprogrammet for CRSwNP. Leger bør være oppmerksomme på vaskulittutslett, forverrede lungesymptomer, hjertekomplikasjoner og/eller nevropati hos pasienter med eosinofili. Pasienter som behandles for astma kan få alvorlig systemisk eosinofili som noen ganger har kliniske symptomer på eosinofil pneumoni eller vaskulitt som er forenlig med EGPA; tilstander som ofte behandles med systemiske kortikosteroider. Disse hendelsene kan vanligvis, men ikke alltid, være forbundet med reduksjon av orale kortikosteroider.

Infeksjon med helminter

Pasienter med kjent helmintinfeksjon ble ekskludert fra å delta i kliniske studier. Dupilumab kan påvirke immunresponsen mot helmintinfeksjon ved å hemme IL-4-/IL-13-signaler. Pasienter med allerede eksisterende helmintinfeksjon skal behandles før oppstart med dupilumab. Dersom pasienter blir infisert under pågående behandling med dupilumab og ikke responderer på behandling med antihelmintika skal behandling med dupilumab seponeres inntil infeksjonen er bekjempet. Tilfeller av enterobiasis ble rapportert hos barn fra 6 til 11 år som deltok i det pediatriske studieprogrammet for astma (se pkt. 4.8).

Konjunktivitt og keratitt-relaterte hendelser

Konjunktivitt og keratitt-relaterte hendelser er rapportert med dupilumab, hovedsakelig hos pasienter med atopisk dermatitt. Noen pasienter rapporterte om synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn) assosiert med konjunktivitt eller keratitt (se pkt. 4.8).

Pasienter skal rådes til å rapportere nyoppståtte eller forverrende øyesymptomer til helsepersonell. Pasienter under behandling med dupilumab som utvikler vedvarende konjunktivitt etter standard behandling eller tegn og symptomer som kan tyde på keratitt skal få utført en oftalmologisk undersøkelse, etter behov (se pkt. 4.8).

Pasienter med komorbid astma

Pasienter som bruker dupilumab og som også har komorbid astma skal rådes til å ikke justere eller avbryte deres astmabehandlinger uten å forhøre seg med lege. Pasienter med komorbid astma skal overvåkes nøye etter seponering av dupilumab.

Vaksinasjoner

Samtidig bruk av levende og levende attenuerte vaksiner med dupilumab skal unngås, da klinisk sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått. Før behandling med dupilumab anbefales det at pasienter revaksineres med levende og levende attenuert immunisering i henhold til dagens retningslinjer for immunisering. Kliniske data for å støtte mer spesifikk veiledning om administrering av levende og levende attenuerte vaksiner hos pasienter behandlet med dupilumab er ikke tilgjengelig. Immunrespons mot Tdap-vaksine og meningokokk polysakkaridvaksine er blitt undersøkt, se pkt. 4.5.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 300 mg dose, og er så godt som “natriumfritt”.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 4 mg polysorbat 80 per 300 mg (2 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Immunresponser etter vaksinerings ble evaluert i en studie der pasienter med atopisk dermatitt ble behandlet én gang ukentlig i 16 uker med 300 mg dupilumab. Etter 12 ukers administrering med dupilumab ble pasientene vaksinert med en Tdap-vaksine (T-celle-avhengig) og en meningokokk polysakkaridvaksine (T-celle-uavhengig), der immunresponsen ble evaluert 4 uker senere. Antistoff-responsen til både tetanusvaksinen og meningokokk polysakkaridvaksinen var tilsvarende hos pasienter behandlet med dupilumab og placebo. Ingen uheldige interaksjoner mellom noen av de inaktiverte vaksinene og dupilumab ble observert i studien.

Pasienter som bruker dupilumab kan derfor få inaktiverte eller ikke-levende vaksiner. For informasjon om levende vaksiner, se pkt. 4.4.

Effekten av dupilumab på farmakokinetikken (PK) til CYP-substrater ble evaluert i en klinisk studie med pasienter med atopisk dermatitt. Innsamlede data fra studien ga ingen indikasjon på at dupilumab hadde klinisk relevant effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2C9.

Det forventes ikke at dupilumab påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler. Basert på populasjonsanalysen hadde vanlig administrerte legemidler ingen effekt på farmakokinetikken til dupilumab hos pasienter med moderat til alvorlig astma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av dupilumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dupilumab bør kun brukes ved graviditet dersom potensielle fordeler oppveier risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dupilumab utskilles i morsmelk hos mennesker eller absorberes systemisk etter inntak. Det må avgjøres om enten amming eller behandling med dupilumab skal opphøre etter å ha vurdert fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dupilumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved atopisk dermatitt, astma og CRSwNP var reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter og hevelse), konjunktivitt, allergisk konjunktivitt, artralgi, oral herpes og eosinofili. Ytterligere en bivirkning, blåmerke på injeksjonsstedet, ble rapportert ved EoE og kols. Ytterligere bivirkninger på injeksjonsstedet som indurasjon og dermatitt ble rapportert ved kols og CSU. Ytterligere bivirkninger som utslett på injeksjonsstedet ble rapportert ved kols, og hematom på injeksjonsstedet ble rapportert ved CSU. Sjeldne tilfeller av serumsykdom, serumsykdomlignende reaksjoner, anafylaktisk reaksjon, og ulcerøs keratitt har blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene for dupilumab som er presentert i tabell 7, kom hovedsakelig fra 12 randomiserte, placebokontrollerte studier, inkludert pasienter med atopisk dermatitt, astma og CRSwNP. Disse studiene involverte 4206 pasienter som fikk dupilumab og 2326 pasienter som fikk placebo i den kontrollerte perioden, og er representative for den samlede sikkerhetsprofilen til dupilumab.

Bivirkninger observert i kliniske studier og/eller etter markedsføring er listet opp i tabell 7 i henhold til organklasser og frekvens, med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkningstabell

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Vanlige	Konjunktivitt* Oral herpes*
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Vanlige	Eosinofili
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige Sjeldne	Angioødem [#] Anafylaktisk reaksjon Serumsykdome Serumsykdome-lignende reaksjoner
<i>Øyesykdommer</i>	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Allergisk konjunktivitt* Keratitt* [#] Blefaritt* [†] Pruritus i øyet* [†] Tørre øyne* [†] Ulcerøs keratitt* ^{†#}
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Mindre vanlige	Utslett i ansikt [#]
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige	Artralgi [#]
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter, hevelser og blåmerke)

*øyesykdommer og oral herpes forekom hovedsakelig i studiene på atopisk dermatitt.

[†]hyppigheten av pruritus i øyet, blefaritt og tørre øyne var vanlig og ulcerøs keratitt var mindre vanlig i studiene på atopisk dermatitt.

[#]fra rapportering etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon, angioødem og serumsykdome/serumsykdome-lignende reaksjoner har blitt rapportert etter administrering av dupilumab (se pkt. 4.4).

Konjunktivitt og keratittrelaterte hendelser

Konjunktivitt og keratitt forekom hyppigere hos pasienter med atopisk dermatitt som fikk dupilumab sammenlignet med placebo i studier om atopisk dermatitt. De fleste pasientene med konjunktivitt eller keratitt fikk bedring eller var under bedring i behandlingsperioden. I langtidsstudien OLE om atopisk dermatitt (AD-1225) var hyppigheten av konjunktivitt og keratitt ved år 5 tilsvarende som i dupilumabarmen i placebokontrollerte atopisk dermatitt-studier. Blant astma- og kols-pasienter var hyppigheten av konjunktivitt og keratitt lav og tilsvarende mellom dupilumab og placebo. Hos pasienter med CRSwNP og PN var frekvensen av konjunktivitt høyere hos gruppen som fikk dupilumab enn hos gruppen som fikk placebo, men den var lavere enn frekvensen av konjunktivitt observert hos pasienter med atopisk dermatitt. Hos pasienter med EoE og CSU var frekvensen av konjunktivitt lav og lik mellom dupilumab- og placebogruppene. Det var ingen tilfeller av keratitt i studieprogrammene for CRSwNP, PN, EoE og CSU (se pkt. 4.4).

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum ble rapportert hos < 1 % i dupilumab-gruppen og hos < 1 % i placebogruppen under monoterapi-studiene på atopisk dermatitt hos voksne på 16 uker. I studien hos voksne med atopisk dermatitt med dupilumab + TCS på 52 uker ble eczema herpeticum rapportert hos 0,2 % i dupilumab + TCS-gruppen og 1,9 % i placebo + TCS-gruppen. Denne hyppigheten forble stabil ved år 5 i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Eosinofili

Pasienter som ble behandlet med dupilumab, hadde en større gjennomsnittlig initial økning i eosinofilverdi fra baseline sammenlignet med pasienter behandlet med placebo ved indikasjonene atopisk dermatitt, astma, CRSwNP, kols og CSU. Eosinofilverdiene falt til nær baselinenivå under studiebehandlingen og returnerte til baseline under den åpne astma sikkerhets forlengelsesstudien (TRAVERSE). De gjennomsnittlige eosinofilverdiene i blod ble redusert til under baseline ved uke 20 og var opprettholdt i opptil 5 år i langtidsstudien OLE (AD-1225). Sammenlignet med placebo ble det ikke sett noen økning i gjennomsnittlig eosinofiltall i blodet ved PN (PRIME og PRIME2). Gjennomsnittlig og median eosinofiltall i blod falt til nær baseline eller holdt seg under baselinenivå ved EoE og kols (BOREAS og NOTUS) under studiebehandlingen.

Behandlingsrelatert eosinofili (≥ 5000 celler/mikrol) ble sett hos < 3 % av pasienter behandlet med dupilumab og $< 0,5$ % av pasienter behandlet med placebo (studiene SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI1254, QUEST, og VOYAGE; SINUS-24, SINUS-52; PRIME og PRIME2; TREET del A og B, BOREAS og NOTUS, samt studiene CUPID A, B og C).

Behandlingsrelatert eosinofili (≥ 5000 celler/mikrol) ble sett hos 8,4 % av pasienter behandlet med dupilumab og 0 % av pasienter behandlet med placebo i studien AD-1539. Median eosinofiltall falt under baseline ved slutten av behandlingsperioden.

Infeksjoner

I de 16 uker lange kliniske monoterapistudiene hos voksne med atopisk dermatitt ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,0 % av pasientene behandlet med placebo og 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab. I den 52 uker lange CHRONOS-studien på atopisk dermatitt hos voksne ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,6 % av pasientene behandlet med placebo og 0,2 % av pasientene behandlet med dupilumab. Hyppigheten av alvorlige infeksjoner forble stabil ved år 5 i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Ingen økning i total forekomst av infeksjoner med dupilumab sammenlignet med placebo ble sett i samlet sikkerhetsdata fra de kliniske studiene på astma. I 24-ukers samlet sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,0 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,1 % av pasientene behandlet med placebo. I den 52-uker lange QUEST-studien ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,4 % av pasientene behandlet med placebo.

Det var ikke observert en økning i total forekomst av infeksjoner med dupilumab sammenlignet med placebo i samlet sikkerhetsdata fra de kliniske studiene på CRSwNP. I den 52 uker lange SINUS-52-studien ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,3 % av pasientene behandlet med placebo.

Det ble ikke sett noen økning i totalforekomst av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlet sikkerhetsdata for de kliniske studiene på PN. I samlet sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene som ble behandlet med dupilumab og 1,3 % av pasientene som ble behandlet med placebo.

Den totale forekomsten av infeksjoner var numerisk høyere med dupilumab (32,0 %) sammenlignet med placebo (24,8 %) i 24-ukers samlet sikkerhetsdata for EoE TREET-studiene (del A og B). Den totale forekomsten av infeksjoner var numerisk høyere med placebo (41,2 %) sammenlignet med dupilumab (35,8 %) i EoE KIDS (del A)-studien. I 24-ukers samlet sikkerhetsdata for EoE TREET (del A og B)-studiene ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab og 0 % av pasientene behandlet med placebo. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i EoE KIDS (del A)-studien. Øvre luftveisinfeksjoner bestående av flere termer, inkludert, men ikke begrenset til, COVID-19, sinusitt og øvre luftveisinfeksjon var numerisk høyere med dupilumab (17,2 %) sammenlignet med placebo (10,3 %) i EoE TREET (del A og B), og med dupilumab (26,9 %) sammenlignet med placebo (20,6 %) i EoE KIDS (del A)-studien.

Det ble ikke sett noen økning i totalforekomst av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlede sikkerhetsdata for de kliniske studiene på kols. Alvorlige infeksjoner ble

rapportert hos 4,9 % av pasientene behandlet med dupilumab og hos 4,8 % av pasientene behandlet med placebo.

Det ble ikke sett noen økning i den totale forekomsten av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlede sikkerhetsdata for de kliniske studiene på CSU. I samlede sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab og hos 0,5 % av pasientene behandlet med placebo.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det risiko for immunogenisitet med dupilumab.

Anti-legemiddelstoff-antistoff (ADA)-responser ble generelt ikke ansett å ha innvirkning på eksponering, sikkerhet eller effekt av dupilumab.

Omtrent 5 % av pasientene med atopisk dermatitt, astma eller CRSwNP som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 52 uker, utviklet ADA mot dupilumab. Omtrent 2 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 2 % hadde nøytraliserende antistoffer. Lignende resultater ble observert hos voksne pasienter med PN som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 24 uker, barn (fra 6 måneder til 11 år) med atopisk dermatitt som fikk enten dupilumab 200 mg annenhver uke, 200 mg hver fjerde uke eller 300 mg hver fjerde uke i 16 uker og pasienter (6 til 11 år) med astma som fikk dupilumab 100 mg annenhver uke eller 200 mg annenhver uke i 52 uker. Tilsvarende ADA-responser ble observert hos voksne pasienter med atopisk dermatitt behandlet med dupilumab i opptil 5 år i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Omtrent 16 % av ungdomspasientene med atopisk dermatitt som fikk dupilumab 300 mg eller 200 mg annenhver uke i 16 uker, utviklet antistoffer mot dupilumab. Omtrent 3 % utviste vedvarende ADA-responser, og omtrent 5 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 9 % av pasientene med astma som fikk dupilumab 200 mg annenhver uke i 52 uker, utviklet antistoffer mot dupilumab. Omtrent 4 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 4 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 1 % av pasientene som var 1 år og eldre med EoE som fikk dupilumab 300 mg hver uke (≥ 40 kg), 300 mg annenhver uke (≥ 30 til < 60 kg), 200 mg annenhver uke (≥ 15 til < 30 kg), eller 100 mg annenhver uke (≥ 5 til < 15 kg) i 52 uker utviklet antistoffer mot dupilumab. ADA-respons var hverken vedvarende eller nøytraliserende.

Omtrent 8 % av pasientene med kols som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 52 uker utviklet antistoffer mot dupilumab, omtrent 3 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 3 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 4,7 % av de voksne pasientene med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke og ungdom med CSU som fikk dupilumab 300 mg eller 200 mg annenhver uke i 24 uker utviklet antistoffer mot dupilumab, omtrent 0,5 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 1 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Uavhengig av alder eller populasjon, var inntil 7 % av pasientene i placebogruppene positive for antistoffer mot dupilumab, opptil 3 % utviste vedvarende ADA-respons, og opptil 2 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Mindre enn 1 % av pasientene som fikk dupilumab ved godkjente doseringsregimer utviste responser i form av høye ADA-titre forbundet med redusert eksponering og effekt. I tillegg hadde én pasient serumsykdom og én serumsykdom-lignende reaksjon ($< 0,1$ %) forbundet med høye ADA-titre (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Atopisk dermatitt

Ungdom (12 til 17 år)

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 250 pasienter fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD-1526). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab, etter 16 uker med monitorering, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne med atopisk dermatitt.

Barn fra 6 til 11 år

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 367 pasienter fra 6 til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt (AD-1652). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab med samtidig TCS, til og med uke 16, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og ungdommer med atopisk dermatitt.

Barn fra 6 måneder til 5 år

Sikkerheten til dupilumab med samtidig TCS ble vurdert i en studie med 161 pasienter fra 6 måneder til 5 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Studien inkluderte en undergruppe på 124 pasienter med alvorlig atopisk dermatitt (AD-1539). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab med samtidig TCS, til og med uke 16, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med atopisk dermatitt.

Atopisk dermatitt på hender og føtter

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 27 pediatriske pasienter fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter (AD-1924). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab, til og med uke 16, i samsvar med sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 måneder og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt.

Astma

Ungdom (12 til 17 år)

Totalt 107 ungdommer med astma i alderen 12 til 17 år ble inkludert i den 52-uker lange QUEST-studien. Sikkerhetsprofilen som ble observert var lignende den som var sett hos voksne.

Langtidssikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 89 ungdomspasienter, som ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie på moderat til alvorlig astma (TRAVERSE). I denne studien ble pasientene fulgt i opptil 96 uker. Sikkerhetsprofilen for dupilumab i TRAVERSE var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i pivotale astmastudier med behandling i opptil 52 uker.

Barn fra 6 til 11 år

Hos barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma (VOYAGE) ble tilleggsvirkningen enterobiasis rapportert hos 1,8 % (5 pasienter) i dupilumabgruppene og ingen i placebogruppen. Alle tilfeller med enterobiasis var milde til moderate, og pasientene frisknet til med antihelminetikabehandling uten seponering av dupilumabbehandling.

Hos barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma ble eosinofili (eosinofile celler i blod ≥ 3000 celler/mikrol eller ansett som en bivirkning av utprøver) rapportert hos 6,6 % i dupilumabgruppene og 0,7 % i placebogruppen. De fleste eosinofilitilfellene var milde til moderate, og ikke assosiert med noen kliniske symptomer. Disse tilfellene var forbigående, minsket over tid, og førte ikke til seponering av dupilumabbehandling.

Langtidssikkerheten for dupilumab ble undersøkt i en åpen utvidelsesstudie (EXCURSION) hos barn i alderen 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma som tidligere deltok i VOYAGE. Av 365 pasienter som ble inkludert i EXCURSION, var det 350 som fullførte 52 uker med behandling. 228 pasienter fullførte en kumulativ behandlingsslengde på 104 uker (VOYAGE og EXCURSION). Langtidssikkerhetsprofilen for dupilumab i EXCURSION var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i den pivotale astmastudien (VOYAGE) ved 52-ukers behandling.

EoE

Ungdom (12 til 17 år)

Totalt 99 ungdommer med EoE i alderen 12 til 17 år ble inkludert i TREET-studiene (del A og B). Sikkerhetsprofilen som ble observert var lignende den som var sett hos voksne.

Barn fra 1 til 11 år

Sikkerheten til dupilumab ble undersøkt i en studie hos 101 barn i alderen 1 til 11 år med EoE (EoE KIDS del A). Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos disse pasientene ved uke 16 var lignende den som ble observert hos voksne og ungdom fra 12 til 17 år med EoE.

Totalt 98 pasienter som fullførte del A ble tilbudt muligheten til å delta i en 36-ukers forlengelsesperiode med aktiv behandling (EoE KIDS del B). Sikkerhetsprofilen for dupilumab ved uke 52 var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16.

Kronisk spontan urtikaria

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Sikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU som var inkludert i CUPID (studie A, B og C). En bivirkning ble rapportert hos en ungdom behandlet med dupilumab.

Langtidssikkerhet

Atopisk dermatitt

Sikkerhetsprofilen for dupilumab + TCS (CHRONOS) hos voksne pasienter med atopisk dermatitt til uke 52 var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 16. Langtidssikkerheten for dupilumab ble evaluert i en åpen forlengelsesstudie med pasienter i alderen 6 måneder til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD-1434). Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos pasienter fulgt gjennom uke 52 var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i studiene AD-1526, AD-1652 og AD-1539. Langtidssikkerhetsprofilen for dupilumab observert hos barn og ungdom var i samsvar med det som ble observert hos voksne med atopisk dermatitt.

Langtidssikkerheten ved gjentagende doser av dupilumab ble evaluert i en fase 3, multisenter, åpen forlengelsesstudie (AD-1225) hos 2677 voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt utsatt for en 300 mg ukentlig dosering (99,7 %), inkludert 179 som fullførte minst 260 uker av studien. Langtidssikkerhetsprofilen observert i denne studien opptil 5 år var generelt sett i samsvar med sikkerhetsprofilen til dupilumab observert i kontrollerte studier.

Astma

Sikkerhetsprofilen for dupilumab i den 96-ukers langtidssikkerhetsstudien (TRAVERSE) var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i pivotale astmastudier med behandling i opptil 52 uker.

Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos barn med astma i alderen 6 til 11 år som deltok i den 52-ukers langtidssikkerhetsstudien (EXCURSION) var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i den pivotale astmastudien (VOYAGE) ved 52-ukers behandling.

CRSwNP

Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos voksne med CRSwNP gjennom uke 52 var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 24.

Eosinofil øsofagitt

Sikkerhetsprofilen for dupilumab gjennom uke 52 hos voksne og ungdom 12 år og eldre (TREET del C) og hos barn i alderen 1 til 11 år (EoE KIDS del B) var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 24 i TREET del A og B og i uke 16 i EoE KIDS del A.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av dupilumab. I tilfeller av overdose skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk støttebehandling iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, midler mot dermatitt, ekskl. kortikosteroider, ATC-kode: D11AH05

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et rekombinant, humant, monoklonalt IgG4-antistoff som hemmer interleukin-4- og interleukin-13-signaler. Dupilumab hemmer IL-4-signaler via type I-reseptorer (IL-4R α / γ C) og både IL-4- og IL-13-signaler via type II-reseptorer (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 og IL-13 er viktige drivere av type 2 inflammasjonssykdom hos mennesker, som atopisk dermatitt, astma, CRSwNP, PN, EoE, kols og CSU. Blokkering av IL-4/IL-13-signalveien med dupilumab hos pasienter reduserer mange av mediatorene for type 2-inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier på atopisk dermatitt var behandling med dupilumab forbundet med reduksjoner fra baseline i konsentrasjoner av type 2 biomarkører for immunitet, som tymus- og aktiveringsregulert kjemokin (TARC/CCL17), total serum-IgE og allergenspesifikt IgE i serum. En reduksjon i laktatdehydrogenase (LDH), en biomarkør knyttet til sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad av atopisk dermatitt, ble observert ved dupilumab-behandling hos voksne og ungdommer med atopisk dermatitt.

Hos voksne og ungdommer med astma, reduserte dupilumabbehandling markant FeNO og sirkulerende konsentrasjoner av eotaksin-3, totalt IgE, allergenspesifikt IgE, TARC og periostin, type 2-biomarkører evaluerte i kliniske studier sammenlignet med placebo. Disse reduksjonene i type 2 inflammasjonsmarkører var tilsvarende for behandlingsregimene med 200 mg annenhver uke og 300 mg annenhver uke. Hos barn (6 til 11 år) med astma, reduserte dupilumabbehandling markant FeNO og sirkulerende konsentrasjoner av totalt IgE, allergenspesifikt IgE og TARC, type 2-biomarkører evaluerte i kliniske studier sammenlignet med placebo. Disse markørene var nær maksimal undertrykking etter 2 ukers behandling, med unntak av IgE som falt saktere. Disse effektene ble opprettholdt gjennom behandlingsperioden.

Hos kols-pasienter reduserte dupilumabbehandling type 2-biomarkører inkludert FeNO og total IgE sammenlignet med placebo. Fall i FeNO ble observert ved uke 4. Disse effektene på type 2-biomarkørene ble opprettholdt gjennom hele behandlingen med dupilumab.

Klinisk effekt og sikkerhet ved atopisk dermatitt

Voksne med atopisk dermatitt

Effekt og sikkerhet av dupilumab som monoterapi og ved samtidig bruk av topikale kortikosteroider ble evaluert i tre pivotale randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS) hos 2119 pasienter i alderen 18 år og eldre, med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) definert etter Investigator's Global Assessment (IGA)-score ≥ 3 , en Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 og minimum affisert kroppsoverflate (BSA) ≥ 10 %. Pasienter som ble inkludert i de tre studiene hadde tidligere hatt utilstrekkelig respons på topikal behandling.

I alle tre studiene fikk pasientene subkutane (s.c.) dupilumab-injeksjoner administrert som 1) en innledende dose på 600 mg dupilumab (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang annenhver uke; eller 2) en innledende dose på 600 mg dupilumab på dag 1, etterfulgt av 300 mg én gang ukentlig; eller 3) tilpasset placebo. Ved behov for kontroll av uutholdelige symptomer på atopisk dermatitt, kunne pasientene få tilleggsbehandling (som inkluderte høypotente topikale steroider eller systemiske immunsuppressiva), basert på utprøvers skjønnsmessige vurderinger. Pasienter som fikk tilleggsbehandling ble ansett som ikke-respondere.

Endepunkter

I alle de tre pivotale studiene var de primære endepunktene andelen pasienter med IGA 0 eller 1 («ingen» eller «minimal») med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4, og andelen pasienter med forbedring på minst 75 % på EASI (EASI-75). Viktige sekundære og andre klinisk relevante sekundære endepunkter er presentert i tabell 8.

Baseline karakteristikker

I monoterapistudiene (SOLO 1 og SOLO 2) i alle behandlingsgruppene var gjennomsnittsalderen 38,3 år, gjennomsnittsvekten 76,9 kg, 42,1 % var kvinner, 68,1 % var av europeisk opprinnelse, 21,8 % var av asiatisk opprinnelse og 6,8 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. I disse studiene hadde 51,6 % av pasientene en IGA-score på 3 ved baseline (moderat AD), 48,3 % av pasientene hadde en IGA-score på 4 ved baseline (alvorlig AD) og 32,4 % av pasientene hadde fått tidligere systemisk behandling med immunsuppressiva. Gjennomsnittlig EASI-score ved baseline var 33,0, gjennomsnittlig ukentlig pruritus på numerisk rangskala (NRS) ved baseline var 7,4, gjennomsnittlig POEM-score ved baseline var 20,5, gjennomsnittlig DLQI ved baseline var 15,0 og gjennomsnittlig total HADS-score ved baseline var 13,3.

I studien på samtidig kortikosteroidbehandling (CHRONOS) i alle behandlingsgruppene var gjennomsnittsalderen 37,1 år, gjennomsnittsvekten 74,5 kg, 39,7 % var kvinner, 66,2 % var av europeisk opprinnelse, 27,2 % var av asiatisk opprinnelse og 4,6 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. I denne studien hadde 53,1 % av pasientene en IGA-score på 3 ved baseline, 46,9 % av pasientene hadde en IGA-score på 4 ved baseline og 33,6 % av pasientene hadde fått tidligere systemisk behandling med immunsuppressiva. Gjennomsnittlig EASI-score ved baseline var 32,5, gjennomsnittlig ukentlig pruritus på NRS ved baseline var 7,3, gjennomsnittlig POEM-score ved baseline var 20,1, gjennomsnittlig DLQI ved baseline var 14,5 og gjennomsnittlig total HADS-score var 12,7.

Klinisk respons

16-ukers monoterapistudier (SOLO 1 og SOLO 2) og 52-ukers studie med samtidig TCS (CHRONOS)

I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS, fra baseline til uke 16, oppnådde signifikant flere pasienter randomisert til å få dupilumab, IGA 0- eller 1-respons, EASI-75, og/eller en forbedring på ≥ 4 poeng på pruritus NRS (viktig sekundært endepunkt) sammenlignet med placebo (se tabell 8).

En signifikant større andel pasienter som var randomisert til å få dupilumab alene eller sammen med TCS, oppnådde en rask forbedring av pruritus på NRS sammenlignet med placebo eller placebo + TCS (definert som forbedring på ≥ 4 poeng så tidlig som uke 2, henholdsvis $p < 0,01$ og $p < 0,05$).

En vedvarende behandlingseffekt av dupilumab ble observert i CHRONOS-studien opptil uke 52 (se tabell 8).

Effektresultatene for koprimære, viktige sekundære og andre klinisk relevante sekundære endepunkter for alle de tre studiene er presentert i tabell 8.

Tabell 8: Effektresultater etter monoterapi med dupilumab ved uke 16 (FAS) og sammen med TCS^a ved uke 16 og uke 52

	SOLO 1 Uke 16 (FAS) ^b		SOLO 2 Uke 16 (FAS) ^b		CHRONOS Uke 16 (FAS) ^h		CHRONOS Uke 52 (FAS Uke 52) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg annenhver uke	Placebo	Dupilumab 300 mg annenhver uke	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg annenhver uke + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg annenhver uke + TCS
Randomiserte pasienter	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 eller 1 ^c , % respondere ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % respondere ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % respondere ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % respondere ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^g (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^g (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^g (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)
Pruritus på NRS (≥ 4-poengs forbedring), % respondere ^{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 = minste kvadraters metode, SE = standardfeil

^aalle pasienter hadde bakgrunnbehandling med topikale kortikosteroider, og pasienter hadde tillatelse til å bruke topikale kalsinevrinhemmere.

^bfullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^crespondent ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal") med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en 0-4 IGA-skala.

^dpasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde mangelfulle data ble ansett som ikke-respondere.

^eantallet pasienter med pruritus på NRS ≥ 4 ved baseline som nevner.

^fen signifikant større andel av pasienter på dupilumab viste forbedring på pruritus på NRS på ≥ 4 poeng sammenlignet med placebo ved uke 2 ($p < 0,01$).

^g p -verdi $< 0,0001$, statistisk signifikant sammenlighet med placebo med justering for multiplisitet.

^hfullt analysesett (FAS) inkluderer alle pasienter randomisert. FAS uke 52 inkluderer alle pasienter randomisert minst ett år før cutoff-dato til primæranalysen.

ⁱnominell p -verdi = 0,0005

^jnominell p -verdi $< 0,0001$

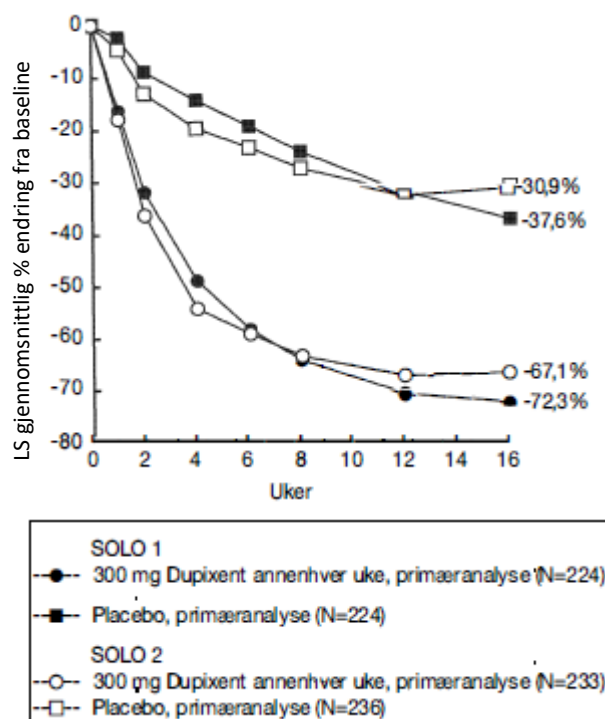
I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS ble det observert tilsvarende resultater hos pasienter som fikk dupilumab 300 mg én gang ukentlig.

Figur 1a og figur 1b viser henholdsvis gjennomsnittlig prosentvis endring av EASI fra baseline og gjennomsnittlig prosentvis endring av NRS fra baseline, opptil uke 16 i SOLO 1 og SOLO 2.

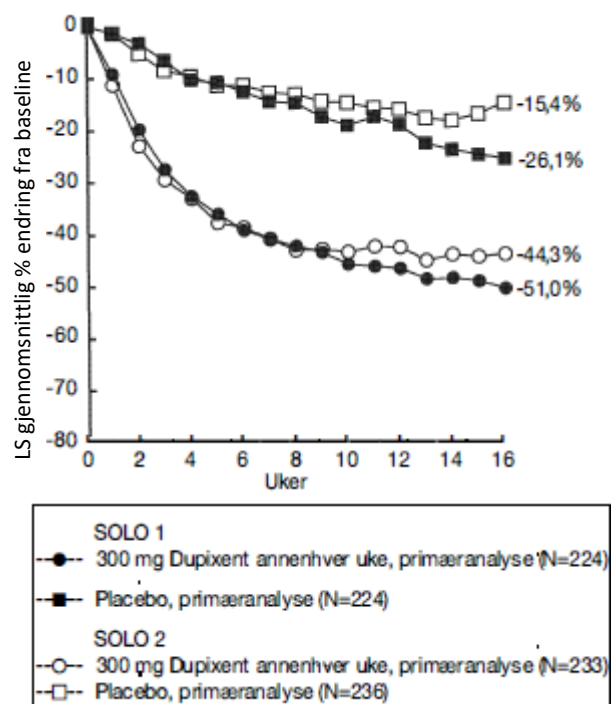
Figur 2a og figur 2b viser henholdsvis gjennomsnittlig prosentvis endring av EASI fra baseline og gjennomsnittlig prosentvis endring av NRS fra baseline, opptil uke 52 i CHRONOS.

Figur 1: Gjennomsnittlig prosentvis endring av EASI (figur 1a) og NRS (figur 1b) fra baseline i SOLO 1^a og SOLO 2^a (FAS)^b

Figur 1a. SOLO 1 og SOLO 2 - EASI



Figur 1b. SOLO 1 og SOLO 2 - NRS



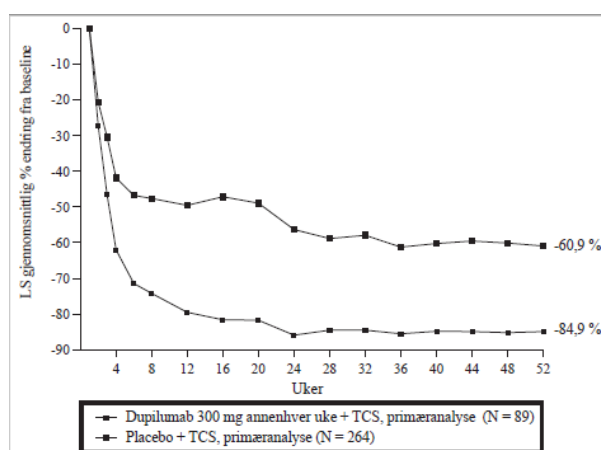
LS = minste kvadraters metode

^a I primæranalysen av effektendepunktene ble pasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde mangelfulle data ansett som ikke-respondere.

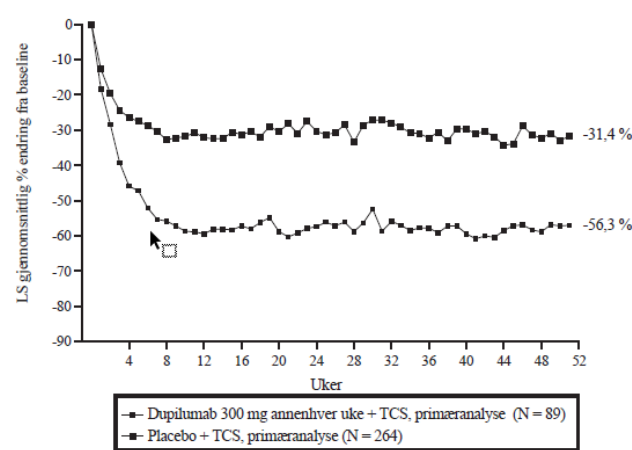
^b Fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

Figur 2: Gjennomsnittlig prosentvis endring av EASI og pruritus på NRS fra baseline i CHRONOS^a (FAS uke 52)^b

Figur 2a. CHRONOS EASI



Figur 2b. CHRONOS NRS



LS = minste kvadraters metode

^a I primæranalysen av effektendepunktene ble pasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde mangelfulle data ansett som ikke-respondere.

^b Fullt analysesett (FAS) uke 52 inkluderer alle pasienter randomisert minst ett år før cutoff-dato til primæranalysen.

Behandlingseffekt hos undergrupper (vekt, alder, kjønn, etnisitet og bakgrunnsbehandling, inkludert immunsuppressiva) i SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS var i overensstemmelse med resultatene i den samlede studiepopulasjonen i disse studiene.

Klinisk respons hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med, intolerant mot, eller hos pasienter der ciklosporin-behandling ikke var anbefalt (CAFE-studien)

CAFE-studien evaluerte effekt av dupilumab sammenlignet med placebo i løpet av en 16 ukers behandlingsperiode med samtidig administrering av TCS. Studien ble utført hos voksne pasienter med AD som ikke var tilstrekkelig kontrollert med eller var intolerant mot peroral ciklosporin, eller der behandling med ciklosporin var kontraindisert eller ikke medisinsk tilrådelig.

Totalt 325 pasienter ble inkludert, med 210 pasienter som tidligere hadde vært eksponert for ciklosporin og 115 pasienter som aldri hadde vært eksponert for ciklosporin ettersom ciklosporin-behandling ikke var medisinsk tilrådelig. Gjennomsnittsalderen var 38,4 år, 38,8 % var kvinner, EASI-score var 33,1 ved baseline, gjennomsnittlig BSA var 55,7, gjennomsnittlig ukentlig pruritus på NRS var 6,4 ved baseline og gjennomsnittlig DLQI ved baseline var 13,8.

Primært endepunkt (andel pasienter med EASI-75) og sekundære endepunkter fra den 16 uker lange CAFE-studien er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9: Resultater for primære og sekundære endepunkter i CAFE-studien

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg annenhver uke + TCS	Dupilumab 300 mg ukentlig + TCS
<i>Randomiserte pasienter</i>	108	107	110
EASI-75, % respondere	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(alle p-verdier < 0,0001, statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet)

I undergruppen av pasienter tilsvarende CAFE-studiepopulasjonen i den 52 uker lange CHRONOS-studien nådde 69,6 % av pasientene behandlet med 300 mg dupilumab annenhver uke EASI-75, sammenlignet med 18 % av pasientene behandlet med placebo ved uke 16, og 52,4 % av pasientene behandlet med 300 mg dupilumab annenhver uke sammenlignet med 18,6 % av placebobehandlede ved uke 52. I denne undergruppen var prosentvis endring av pruritus på NRS fra baseline -51,4 % versus -30,2 % ved uke 16 og -54,8 % versus -30,9 % ved uke 52 for henholdsvis 300 mg dupilumab annenhver uke- og placebogruppen.

Opprettholdelse og varighet av respons (SOLO CONTINUE-studien)

For evaluering av opprettholdelse og varighet av respons ble personer behandlet med dupilumab i 16 uker i SOLO 1 og SOLO 2-studiene, som oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75, randomisert på nytt til SOLO CONTINUE-studien for videre behandling i 36 uker med dupilumab eller placebo for en samlet behandlingsperiode i studien på 52 uker. Endepunkter ble evaluert ved uke 51 eller 52.

De primære endepunktene var prosentvis endring i EASI mellom baseline (uke 0) og uke 36 fra SOLO1 og SOLO 2 studienes baseline, samt prosentandel av pasienter med EASI-75 i uke 36 hos pasienter med EASI-75 ved baseline.

Pasienter som fortsatte med det samme doseringsregime som i SOLO 1 og SOLO 2 studiene (300 mg annenhver uke eller 300 mg ukentlig) viste optimal opprettholdelse av klinisk respons, mens effekten ved andre doseringsregimer viste doserelatert nedgang.

Primære og sekundære endepunkter for SOLO CONTINUE studien med varighet i 52 uker er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10: Resultater for primære og sekundære endepunkter i SOLO CONTINUE studien

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	n = 83	Hver 8. uke n = 84	Hver 4. uke n = 86	Annenhver uke/ukentlig n = 169
Primære endepunkter				
LS gjennomsnittlig prosentendring (SE) mellom baseline til den opprinnelige studien og uke 36 i EASI-score	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Prosent av pasienter med EASI-75 ved uke 36 for pasienter med EASI-75 ved baseline, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Viktige sekundære endepunkter				
Prosent av pasientene hvor IGA-responsen ved uke 36 ble opprettholdt innen 1 poeng av baseline i subgruppen av pasientene med IGA (0,1) ved baseline, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Prosent av pasientene med IGA (0,1) ved uke 36 i subgruppen av pasientene med IGA (0,1) ved baseline, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Prosent av pasientene med høyeste score på pruritus på NRS som økte med ≥ 3 poeng fra baseline til uke 35 i subgruppen av pasienter med høyeste score på pruritus på NRS ≤ 7 ved baseline, n (%).	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†p-verdi < 0,05, *p-verdi < 0,01, **p-verdi < 0,001, ***p-verdi ≤ 0,0001 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet.)

I SOLO CONTINUE, ble det sett en tendens til økt behandlingsutløst effekt på ADA-positivitet med økende doseringsintervall. Behandlingsutløst effekt på ADA: Ukentlig: 1,2 %; Annenhver uke: 4,3 %; Hver 4. uke: 6,0 %; Hver 8. uke: 11,7 %. ADA-respons som varte mer enn 12 uker: Ukentlig: 0,0 %; Annenhver uke: 1,4 %; Hver 4. uke: 0,0 %; Hver 8. uke: 2,6 %.

Livskvalitet (Quality of Life) / Pasientrapporterte utfallsmål ved atopisk dermatitt

I begge monoterapistudiene (SOLO 1 og SOLO 2) ble det sett en signifikant bedring av pasientrapporterte symptomer og påvirkning av AD på søvn, angst- og depresjonssymptomer som målt etter HADS, og helserelatert livskvalitet for både gruppen med 300 mg dupilumab annenhver uke og 300 mg ukentlig, målt etter henholdsvis POEM- og DLQI-totalscore ved uke 16, sammenlignet med placebo (se tabell 11).

På tilsvarende måte, i studien på samtidig behandling med TCS (CHRONOS) forbedret 300 mg dupilumab annenhver uke + TCS og 300 mg dupilumab ukentlig + TCS pasientrapporterte symptomer og påvirkning av AD på søvn og helserelatert livskvalitet ved uke 52, målt etter henholdsvis POEM- og DLQI-totalscore, sammenlignet med placebo + TCS (se tabell 11).

Tabell 11: Ytterligere sekundære endepunktsresultater for dupilumab monoterapi ved uke 16 og samtidig bruk av TCS ved uke 16 og uke 52

	SOLO 1 Uke 16 (FAS)		SOLO 2 Uke 16 (FAS)		CHRONOS Uke 16 (FAS)		CHRONOS Uke 52 (FAS Uke 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg annenhver uke	Placebo	Dupilumab 300 mg annenhver uke	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg annenhver uke + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg annenhver uke + TCS
Randomiserte pasienter	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (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 ^e (0,71)
DLQI (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^d	30,5 % (65/213)	64,1 % ^f (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^f (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^f (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^f (68/85)
POEM (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^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)
Pasienter som oppnådde HADS-angst og HADS-depresjon score < 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 = minste kvadraters metode, SE = standardfeil

^a p-verdi < 0,0001, ^b p-verdi < 0,001, ^c p-verdi < 0,05 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet).

^d antall pasienter med pruritus på DLQI, POEM og HADS ved baseline som nevner.

^e nominell p-verdi < 0,05, ^f nominell p-verdi < 0,0001, ^g nominell p-verdi < 0,001

I SOLO 1, SOLO 2 og CHRONOS ble det observert tilsvarende resultater hos pasienter som fikk dupilumab 300 mg én gang ukentlig.

Ungdom med atopisk dermatitt (fra 12 til 17 år)

Effekt og sikkerhet av dupilumab som monoterapi hos ungdom ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1526), med 251 ungdommer fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD). AD ble definert etter Investigator's Global Assessment (IGA)-score ≥ 3 i en samlet vurdering av AD-lesjoner på en alvorlighetsskala fra 0 til 4, en Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 på en skala fra 0 til 72, og minimum affisert kroppsoverflate (BSA) på ≥ 10 %. Kvalifiserte pasienter som ble inkludert i denne studien hadde en historie med utilstrekkelig respons på topikal behandling.

Pasientene fikk subkutane (s.c.) dupilumab-injeksjoner administrert som enten: 1) en innledende dose på 400 mg dupilumab (to injeksjoner på 200 mg) på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke for pasienter med baseline vekt < 60 kg, eller en innledende dose på 600 mg dupilumab (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke for pasienter med baseline vekt ≥ 60 kg; eller 2) en innledende dose på 600 mg dupilumab (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver 4. uke uavhengig av baseline kroppsvekt; eller 3) tilsvarende med placebo. Dersom behandling av uutholdelige symptomer var nødvendig, kunne pasienter få tilleggsbehandling etter skjønnsmessig vurdering fra utprøver. Pasienter som fikk tilleggsbehandling ble ansett som ikke-respondere.

I denne studien var gjennomsnittsalderen 14,5 år, median vekt var 59,4 kg, 41,0 % var kvinner, 62,5 % var av europeisk opprinnelse, 15,1 % var av asiatisk opprinnelse, 12,0 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. Ved baseline hadde 46,2 % av pasienter IGA-score på 3 (moderat AD), 53,8 % av pasienter hadde baseline IGA på 4 (alvorlig AD), gjennomsnittlig BSA-involvering var 56,5 % og 42,4 % av pasienter hadde mottatt tidligere systemisk immunsuppressiva. I tillegg var gjennomsnittlig “Eczema Area and Severity Index” (EASI)-score ved baseline 35,5, gjennomsnittlig ukentlig pruritus på numerisk rangskala (NRS) ved baseline 7,6, gjennomsnittlig “Patient Oriented Eczema Measure” (POEM)-score ved baseline 21,0, og gjennomsnittlig “Children Dermatology Life Quality Index” (CDLQI) ved baseline 13,6. Samlet hadde 92,0 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand, 65,6 % hadde allergisk rhinitt, 53,6 % hadde astma og 60,8 % hadde matallergi.

Det ko-primære endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”) forbedring på minst 2 poeng og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI).

Klinisk respons

Effektresultatene ved uke 16 for studien på atopisk dermatitt hos ungdom er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Effektresultater for dupilumab i studien av atopisk dermatitt hos ungdom ved uke 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) og 300 mg (≥ 60 kg) annenhver uke
Randomiserte pasienter	85^a	82^a
IGA 0 eller 1 ^b , % respondere ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % respondere ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % respondere ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % respondere ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Pruritus på NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	9,5 %	63,4 % ^e

^a fullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^b respondere ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”) med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4.

^c pasienter som fikk tilleggsbehandling eller med mangelfull data ble ansett som ikke-respondere (hhv. 58,8 % og 20,7 % i placebo- og dupilumab-armene).

^dp-verdi < 0,0001 (statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet)

^enominell p-verdi < 0,0001

En større prosentandel av pasienter randomisert til placebo hadde behov for tilleggsbehandling (topikale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider, eller systemisk ikke-steroid immunsuppressiva), sammenlignet med dupilumab-gruppen (hhv. 58,8 % og 20,7 %).

En signifikant større andel av pasienter randomisert til dupilumab oppnådde en rask bedring i pruritus på NRS sammenlignet med placebo (definert som ≥ 4 poeng forbedring så tidlig som i uke 4; nominell $p < 0,001$), og andelen av pasienter som responderte på pruritus på NRS fortsatte å øke gjennom behandlingsperioden.

Dupilumab-gruppen forbedret signifikant pasientrapporterte symptomer, påvirkningen av AD på søvn- og helse relatert livskvalitet ved uke 16, målt etter POEM- og CDLQI-score, sammenlignet med placebo.

Langtidseffekten av dupilumab hos ungdom med moderat til alvorlig AD, som tidligere hadde deltatt i kliniske studier med dupilumab, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien antyder at klinisk nytte ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52.

Pediatrisk populasjon (fra 6 til 11 år)

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos pediatriske pasienter med samtidig bruk av TCS ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1652), hos 367 personer fra 6 til 11 år med alvorlig AD med IGA-score på 4 (skala fra 0 til 4), EASI-score ≥ 21 (skala fra 0 til 72), og minimum BSA-involvering på ≥ 15 %. Kvalifiserte pasienter som ble inkludert i denne studien hadde en historie med utilstrekkelig respons på topikal behandling. Inklusjon ble stratifisert etter baseline vekt (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pasienter i gruppen med dupilumab annenhver uke + TCS med baseline vekt < 30 kg, fikk en innledende dose på 200 mg på dag 1, etterfulgt av 100 mg annenhver uke fra uke 2 til uke 14. Pasienter med baseline vekt ≥ 30 kg fikk en innledende dose på 400 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke fra uke 2 til uke 14. Pasienter i dupilumab hver fjerde uke + TCS-gruppen fikk en innledende dose på 600 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12, uavhengig av vekt.

I denne studien var gjennomsnittsalderen 8,5 år, median vekt var 29,8 kg, 50,1 % var jenter, 69,2 % var av europeisk opprinnelse, 16,9 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse og 7,6 % var av asiatisk opprinnelse. Ved baseline var gjennomsnittlig BSA-involvering 57,6 % og 16,9 % av pasienter hadde fått systemiske ikke-steroidale immunsuppressiver tidligere. I tillegg var gjennomsnittlig EASI-score ved baseline 37,9, og denukentielle gjennomsnittlige score på daglig verste kløe var 7,8 på en skala fra 0-10, gjennomsnittlig SCORAD-score ved baseline var 73,6, POEM-score ved baseline var 20,9, og gjennomsnittlig CDLQI ved baseline var 15,1. Samlet hadde 91,7 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand, 64,4 % hadde matallergier, 62,7 % hadde andre allergier, 60,2 % hadde allergisk rhinitt og 46,7 % hadde astma.

Det ko-primære endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal") forbedring på minst 2 poeng og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI).

Klinisk respons

Resultatene for de godkjente doseregimene er presentert etter baseline vekt i tabell 13.

Tabell 13: Effekresultater for dupilumab ved samtidig bruk av TCS i AD-1652 ved uke 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg hver 4. uke^d + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg annenhver uke^e + TCS	Placebo + TCS
	(n = 122)	(n = 123)	(n = 59)	(n = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 eller 1 ^b , % respondere ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % respondere ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % respondere ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % respondere ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus på NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^afullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^brespondere ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”).

^cpasienter som fikk tilleggsbehandling eller med mangelfull data ble ansett som ikke-respondere.

^dpå dag 1 fikk pasientene 600 mg dupilumab (se pkt. 5.2).

^epå dag 1 fikk pasientene 400 mg dupilumab (baseline vekt ≥ 30 kg).

^fp-verdi < 0,0001 (statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet)

^gnominelle p-verdier < 0,0001

^hnominell p-verdi < 0,0002

En større andel av pasienter randomisert til dupilumab + TCS oppnådde en forbedring i pruritus på NRS sammenlignet med placebo + TCS (definert som ≥4 poeng forbedring i uke 4).

Dupilumab-gruppene hadde en signifikant forbedring av pasientrapporterte symptomer, påvirkningen av AD på søvn- og helse relatert livskvalitet ved uke 16, målt etter POEM- og CDLQI-score, sammenlignet med placebo.

Langtidseffekten og sikkerheten av dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, som tidligere hadde deltatt i kliniske studier med dupilumab + TCS, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien tyder på at klinisk nytte ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52. Enkelte pasienter som fikk dupilumab 300 mg hver fjerde uke + TCS viste ytterligere klinisk nytte da doseringen ble økt til dupilumab 200 mg annenhver uke + TCS. Sikkerhetsprofilen til dupilumab hos pasienter som ble monitorert i 52 uker var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i AD-1526 og AD-1652 studiene.

Barn (fra 6 måneder til 5 år)

Effekten og sikkerheten av dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1539) hos 162 pasienter fra 6 måneder til 5 år, med moderat til alvorlig AD (ITT-populasjon) definert av en IGA-score ≥ 3 (skala fra 0 til 4), en EASI-score ≥ 16 (skala fra 0 til 72), og en minimum BSA-involvering på ≥ 10. Av de 162 pasientene

hadde 125 pasienter alvorlig AD definert av en IGA-score på 4. Kvalifiserte pasienter som ble inkludert i denne studien hadde tidligere utilstrekkelig respons på topikal behandling. Inklusjonen ble stratifisert etter vekt ved baseline (≥ 5 til < 15 kg og ≥ 15 til < 30 kg).

Pasienter i gruppen med dupilumab hver fjerde uke + TCS med baseline vekt på ≥ 5 til < 15 kg fikk en innledende dose på 200 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12.

Pasienter med baseline vekt på ≥ 15 til < 30 kg fikk en innledende dose på 300 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12. Pasienter kunne få tilleggsbehandling etter vurdering av utprøver. Pasienter som fikk tilleggsbehandling, ble ansett som ikke-respondere.

I AD-1539 var gjennomsnittsalderen 3,8 år, median vekt var 16,5 kg, 38,9 % av pasientene var kvinner, 68,5 % var av europeisk opprinnelse, 18,5 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse og 6,2 % var av asiatisk opprinnelse. Ved baseline var gjennomsnittlig BSA-involvering 58,4 %, og 15,5 % hadde tidligere fått systemiske ikke-steroid immunosuppressiva. I tillegg var gjennomsnittlig EASI-score ved baseline 34,1, og den ukentlige gjennomsnittlige score på daglig verste kløe var 7,6 på en skala fra 0-10. Samlet hadde 81,4 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand; 68,3 % hadde matallergi, 52,8 % hadde andre allergier, 44,1 % hadde allergisk rhinitt, og 25,5 % hadde astma.

Disse sykdomskarakteristikkene ved baseline var sammenlignbare mellom moderate til alvorlige og alvorlige AD-populasjoner.

Det koprime endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal", med en forbedring på minst 2 poeng) og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI). Det primære endepunktet var andelen pasienter med IGA 0 (ingen) eller 1 (minimal) ved uke 16.

Klinisk respons

Effektresultatene ved uke 16 for AD-1539 er presentert i tabell 14.

Tabell 14: Effektresultater for dupilumab ved samtidig bruk av TCS i AD-1539 ved uke 16 (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) hver 4. uke^d+ TCS (ITT-populasjon) (n = 83)^a	Placebo + TCS (ITT-populasjon) (n = 79)	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) hver 4. uke^d+ TCS (populasjon med alvorlig AD) (n = 63)	Placebo + TCS (populasjon med alvorlig AD) (n = 62)
IGA 0 eller 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % respondere ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Verste kløe på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 % ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Verste kløe på NRS (≥ 4 poeng forbedring) ^{c *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Pasientens søvnkvalitet på NRS, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)

Pasientens hudsmerte på NRS, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aFullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^bRespondere ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal").

^cPasienter som fikk tilleggsbehandling (henholdsvis 62 % og 19 % i placebo- og dupilumab-armene) eller med manglende data ble ansett som ikke-respondere.

^dPå dag 1 fikk pasientene 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) dupilumab.

^ep-verdier < 0,0001, ^fnominell p-verdi < 0,05, ^gnominell p-verdi < 0,0001, ^hnominell p-verdi < 0,005, ⁱnominell p-verdi < 0,001

*Utfall rapportert av omsorgsperson

En signifikant større andel av pasienter randomisert til dupilumab + TCS oppnådde en rask bedring i verste kløe på NRS sammenlignet med placebo + TCS (definert ≥ 4 poeng forbedring så tidlig som i uke 3, nominell $p < 0,005$) og andelen av pasienter som responderte på verste kløe på NRS fortsatte å øke gjennom behandlingsperioden.

I denne studien forbedret dupilumab signifikant helserelatert livskvalitet målt ved CDLQI (hos 85 pasienter i alderen 4 til 5 år) og IDQOL (hos 77 pasienter i alderen 6 måneder til 3 år). I ITT-populasjonen ble det observert større LS gjennomsnittlige endringer i henholdsvis CDLQI- og IDQOL-score fra baseline til uke 16 i dupilumab + TCS-gruppen (-10,0 og -10,9) sammenlignet med placebo + TCS-gruppen (-2,5 og -2,0) ($p < 0,0001$). Lignende forbedringer i både CDLQI og IDQOL ble observert hos populasjonen med alvorlig AD.

Langtidseffekten og sikkerheten til dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, som hadde deltatt i de tidligere kliniske studiene med dupilumab + TCS, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien tyder på at klinisk nytte ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52. Sikkerhetsprofilen til dupilumab hos pasienter som ble monitorert i 52 uker var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i AD-1539-studien.

Atopisk dermatitt på hender og føtter (voksne og ungdom)

Effekt og sikkerhet av dupilumab ble evaluert i en 16-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert studie (AD-1924) med 133 voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter, definert ved en IGA-score på hender og føtter ≥ 3 (skala fra 0 til 4) og en numerisk rangskala (NRS) for maksimal kløeintensitet ≥ 4 (skala fra 0 til 10). Kvalifiserte pasienter hadde tidligere hatt utilstrekkelig respons eller intoleranse for behandling av dermatitt på hender og føtter med topikale legemidler mot AD.

I AD-1924 var 38 % av pasientene menn, 80 % var av europeisk opprinnelse, 72 % av forsøkspersonene hadde en baseline IGA-score (hender og føtter) på 3 (moderat atopisk dermatitt på hender og føtter), og 28 % av pasientene hadde en baseline IGA-score (hender og føtter) på 4 (alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter). Gjennomsnittlig ukentlig pruritus (hender og føtter) NRS-score ved baseline var 7,1.

Primærendepunktet var andelen pasienter med en IGA-score for hender og føtter på 0 (ingen) eller 1 (minimal) ved uke 16. Det viktigste sekundære endepunktet var reduksjon av kløe målt ved pruritus (hender og føtter) på NRS (≥ 4 poeng forbedring). Andre pasientrapporterte utfall inkluderte vurdering av smerter i huden på hender og føtter på NRS (0-10), søvnkvalitet på NRS (0-10), livskvalitet ved Hand Eczema Questionnaire (0-117) (QoLHEQ) og arbeidsproduktivitet og svekkelse (WPAI) (0-100 %).

Andelen pasienter med IGA-score (hender og føtter) 0 til 1 ved uke 16 var 40,3 % for dupilumab og 16,7 % for placebo (behandlingsforskjell 23,6, 95 % KI: 8,84, 38,42). Andelen pasienter med

forbedring (reduksjon) av gjennomsnittlig ukentlig kløe på hender og føtter på NRS ≥ 4 ved uke 16 var 52,2 % for dupilumab og 13,6 % for placebo (behandlingsforskjell 38,6, 95 % KI: 24,06, 53,15).

Større forbedringer for smerter i huden på hender og føtter på NRS, søvnkvalitet på NRS, QoLHEQ score og WPAI total arbeidssvekkelse og rutineaktivitetssvekkelse fra baseline til uke 16 ble sett i dupilumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen (LS gjennomsnittlig endring for dupilumab vs. placebo var henholdsvis: - 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 % [nominell $p < 0,001$] og -36,39 % vs -21,26 % [nominell $p < 0,001$]).

Klinisk effekt og sikkerhet ved astma

Studieprogrammet for astma inkluderte tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudier med parallelle grupper (DRI12544, QUEST og VENTURE) med behandlingsvarighet på 24 til 52 uker, som inkluderte totalt 2888 pasienter (12 år og eldre). Pasientene ble inkludert uten krav til minimumsnivå ved baseline av eosinofile celler i blodet eller andre type 2 inflammasjonsmarkører (f.eks. FeNO eller IgE). Retningslinjer for astmabehandling definerer type 2-inflammasjon som eosinofili ≥ 150 celler/mikrol og/eller FeNO ≥ 20 ppb. I DRI12544 og QUEST inkluderte de prespesifiserte undergruppeanalysene eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol, FeNO ≥ 25 og ≥ 50 ppb.

DRI12544 var en 24-ukers dosedefinerende studie som inkluderte 776 pasienter (18 år og eldre). Dupilumab sammenlignet med placebo ble evaluert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig astma som fikk en middels til høy dose inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende betaagonist. Det primære endepunktet var endring fra baseline til uke 12 i FEV₁ (liter). Årlig rate av alvorlige astmaeksaserbasjonshendelser i løpet av en 24-ukers placebokontrollert behandlingsperiode ble også bestemt. Resultatene ble evaluert for den samlede populasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2 inflammasjonsmarkører) og for undergrupper basert på eosinofile celler i blod ved baseline.

QUEST var en 52-ukers bekreftende studie som inkluderte 1902 pasienter (12 år og eldre). Dupilumab sammenlignet med placebo ble evaluert hos 107 ungdommer og 1795 voksne pasienter med kronisk astma som fikk en middels til høy dose inhalert kortikosteroid (ICS) og et andre kontrollegemiddel. Pasienter som hadde behov for et tredje kontrollegemiddel kunne delta i studien. De primære endepunktene var årlig rate med alvorlige eksaserbasjonshendelser i løpet av den 52-ukers placebokontrollerte perioden, og endring fra baseline av prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 i den samlede populasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2 inflammasjonsmarkører) og undergrupper basert på baseline eosinofile celler i blod og FeNO.

VENTURE var en 24-ukers studie på reduksjon av orale kortikosteroider. Den inkluderte 210 pasienter med astma, ikke begrenset av baseline type 2 markørnivåer, som hadde behov for orale kortikosteroider daglig i tillegg til regelmessig bruk av høydose inhalerte kortikosteroider pluss et ytterligere kontrollegemiddel. OCS-dosen ble optimalisert i løpet av screeningperioden. Pasientene fortsatte med den vanlige astmabehandlingen under studien. OCS-dosen ble imidlertid redusert hver 4. uke i løpet av OCS-reduksjonsfasen (uke 4-20) så lenge astmakontrollen ble opprettholdt. Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon av dosen med orale kortikosteroider målt i den samlede populasjonen basert på en sammenligning av dosen med orale kortikosteroider ved uke 20 til 24 som opprettholdt astmakontroll, med den tidligere optimaliserte (ved baseline) dosen med orale kortikosteroider.

Demografi og karakteristika ved baseline for disse 3 studiene er oppgitt i tabell 15 nedenfor.

Tabell 15: Demografi og karakteristika ved baseline for astmastudiene

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% kvinner	63,1	62,9	60,5
% av europeisk opprinnelse	78,2	82,9	93,8
Varighet av astma (år), gjennomsnitt ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Aldri-røykere, (%)	77,4	80,7	80,5
Gjennomsnitt eksaserbasjoner sist år ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Bruk av høydose ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Pre-dose FEV ₁ (liter) ved baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gjennomsnitt prosent forventet FEV ₁ ved baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Gjennomsnittlig ACQ-5-score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gjennomsnittlig AQLQ-score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopi i anamnesen % samlet (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)
Gjennomsnittlig FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pasienter med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Gjennomsnittlig totalt IgE IE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gjennomsnittlig baseline eosinofilverdi (± SD) celler/mikrol	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pasienter med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalert kortikosteroid, FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum etter 1 sekund, ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, AD = atopisk dermatitt, NP = nesepolypper, AR = allergisk rhinitt, FeNO = fraksjon ekshalert nitrogenoksid, EOS = eosinofile celler i blod

^apopulasjonen i astmastudiene med dupilumab inkluderte pasienter på middels til høy dose ICS. Middels ICS-dose var definert som lik 500 mikrog flutikason eller tilsvarende per dag.

Eksaserbasjoner

I den samlede populasjonen i DRI12544 og QUEST hadde pasienter som fikk dupilumab 200 mg eller 300 mg annenhver uke signifikant reduksjon i hyppigheten av alvorlige astmaeksaserbasjoner sammenlignet med placebo. Hos pasienter med høyere type 2 inflammasjonsmarkører ved baseline, slik som eosinofile celler i blod eller FeNO (tabell 16 og tabell 17), var det større reduksjoner i eksaserbasjoner.

Tabell 16: Raten av alvorlige eksaserbasjoner i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling				Baseline blod EOS				
≥ 150 celler/mikrol				≥ 300 celler/mikrol				
Eksaserbasjoner per år				% Reduk sjon	Eksaserbasjoner per år			% Reduk sjon
n	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)	n		Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)		
Alle alvorlige eksaserbasjoner								
DRI12544 studie								
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST studie								
Dupilumab 200 mg annenhver uke	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^f (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^f (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-verdi = 0,0003, ^bp-verdi = 0,0001, ^cp-verdi = 0,0116, ^dp-verdi = 0,0024, ^ep-verdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^fnominell p-verdi < 0,0001

Tabell 17. Rate av alvorlige eksaserbasjoner i QUEST definert etter baseline FeNO-undergrupper

Behandling	Eksaserbasjoner per år			Prosent reduksjon
	n	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 %KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg annenhver uke	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg annenhver uke	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^anominell p-verdi < 0,0001

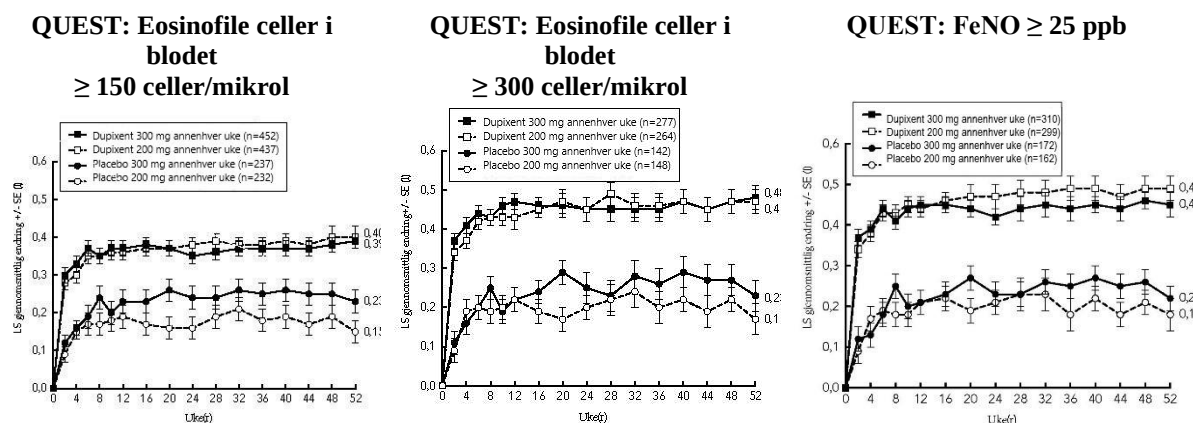
I den samlede analysen av DRI12544 og QUEST var forekomsten av alvorlige eksaserbasjoner som førte til sykehusinnleggelse og/eller legevaktsbesøk redusert med 25,5 % og 46,9 % med henholdsvis dupilumab 200 mg eller 300 mg annenhver uke.

Lungefunksjon

Klinisk signifikante økninger i prebronkodilator FEV₁ ble observert ved uke 12 for DRI12544 og QUEST. Hos pasienter med høyere nivåer av type 2 inflammasjonsmarkører ved baseline, f.eks. eosinofile celler i blod eller FeNO (tabell 18 og tabell 19), var det større bedring i FEV₁.

Signifikant forbedring av FEV₁ ble observert så tidlig som i uke 2 etter første dose med dupilumab for styrkene på både 200 mg og 300 mg, og ble opprettholdt ut uke 24 (DRI12544) og uke 52 i QUEST (se figur 3).

Figur 3: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ (liter) over tid (baseline eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb) i QUEST



Tabell 18: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling	Baseline blod EOS					
	≥ 150 celler/mikrol			≥ 300 celler/mikrol		
	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
DRI12544 studie						
Dupilumab 200 mg annenhver uke	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg annenhver uke	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST studie						
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-verdi < 0,0001, ^bp-verdi = 0,0004, ^cp-verdi = 0,0008, ^dp-verdi = 0,0063, ^ep-verdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^fnominell p-verdi < 0,0001

Tabell 19: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 og uke 52 i QUEST etter FeNO-undergrupper ved baseline

Behandling		Ved uke 12		Ved uke 52	
	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	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 annenhver uke	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 annenhver uke	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 %)	

^anominell p-verdi < 0,0001

Livskvalitet/pasientrapporterte utfall ved astma

Responstrate for de prespesifiserte sekundære endepunktene ACQ-5 og AQLQ(S) ble analysert etter 24 uker (DRI12544 og VENTURE) og etter 52 uker (QUEST, tabell 20). Responsraten ble definert som en forbedring av scoren på 0,5 eller mer (måleskala 0-6 for ACQ-5 og 1-7 for AQLQ(S)). Forbedringer i ACQ-5 og AQLQ(S) ble observert så tidlig som uke 2 og opprettholdt i 24 uker i DRI12544-studien og i 52 uker i QUEST-studien. Tilsvarende resultater ble observert i VENTURE.

Tabell 20: ACQ-5 og AQLQ(S) responsrater ved uke 52 i QUEST

PRO	Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol		EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
		n	Responstrate %	n	Responstrate %	n	Responstrate %
ACQ-5	Dupilumab 200 mg annenhver uke	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg annenhver uke	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg annenhver uke	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg annenhver uke	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Studie på reduksjon av orale kortikosteroider (VENTURE)

VENTURE evaluerte effekten av dupilumab på reduksjon av bruken av orale kortikosteroider som vedlikeholdsbehandling. Karakteristika ved baseline er presentert i tabell 15. Alle pasienter fikk orale kortikosteroider i minst 6 måneder før studiestart. Gjennomsnittlig bruk av orale kortikosteroider ved baseline var 11,75 mg i placebogruppen og 10,75 mg i gruppen som fikk dupilumab.

I denne 24-ukers studien var astmaeksaserbasjoner (definert som en midlertidig økning i dosen med oralt kortikosteroid i minst 3 dager) redusert med 59 % hos pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med dem som fikk placebo (årlig rate 0,65 og 1,60 for henholdsvis dupilumab- og placebogruppen; rateratio 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63]). Forbedring av prebronkodilator FEV₁ fra baseline til uke 24 var også større hos pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med de som fikk placebo (LS gjennomsnittlig differanse for dupilumab versus placebo på 0,22 liter [95 % KI: 0,09 til 0,34 liter]). Effekt på lungefunksjon, på orale steroider og reduksjon av eksaserbasjoner var tilsvarende uavhengig av baselinenivå av type 2 inflammasjonsmarkører (f.eks. eosinofile celler i blodet, FeNO). ACQ-5 og AQLQ(S) ble også målt i VENTURE, og viste tilsvarende forbedringer som i QUEST.

Resultatene for VENTURE basert på markører ved baseline er presentert i tabell 21.

Tabell 21: Effekt av dupilumab på OCS-dosereduksjon, VENTURE (baseline blodverdier av eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb)

	Baseline blod EOS ≥ 150 celler/mikrol		Baseline blod EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 57	Placebo n = 57
Primærendepunkt (uke 24)						
Prosent reduksjon av OCS fra baseline						
Gjennomsnittlig total prosent reduksjon fra baseline (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differanse (% [95 % KI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Median % reduksjon i daglig OCS-dose fra baseline	100	50	100	50	100	50
Prosent reduksjon fra baseline						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Ingen reduksjon eller økning i OCS-dose, eller fullførte ikke studien	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundært endepunkt (uke 24)^a						
Andel pasienter som oppnådde en reduksjon i OCS-dose til < 5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95 % KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^amodellestimater med logistisk regresjon, ^bnominell p-verdi $< 0,0001$, ^c nominell p-verdi = 0,0001, ^d nominell p-verdi = 0,0002

Langtids forlengelsesstudie (TRAVERSE)

Langtidssikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 2193 voksne og 89 ungdommer med moderat til alvorlig astma i den åpne forlengelsesstudien (TRAVERSE) (se pkt. 4.8). Studien inkluderte 185 voksne med oral kortikosteroid-avhengig astma som hadde deltatt i tidligere kliniske studier av dupilumab (DRI12544, QUEST, and VENTURE). Effekten ble målt som et sekundært endepunkt og ble opprettholdt i 96 uker, noe som var i samsvar med resultatene observert i de pivotale studiene. Hos voksne med oral kortikosteroid-avhengig astma var det vedvarende reduksjon i eksaserbasjon og forbedring av lungefunksjonen i opptil 96 uker, til tross for reduksjon eller seponering av oral kortikosteroid dose.

Pediatrisk studie (6 til 11 år; VOYAGE)

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos barn ble evaluert i en 52 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (VOYAGE) hos 408 pasienter fra 6 til 11 år, med moderat til alvorlig astma under behandling med en moderat til høydose ICS og et legemiddel for vedlikeholdsbehandling eller høydose ICS alene. Pasienter ble randomisert til dupilumab (n=273) eller tilsvarende placebo (n=135) annenhver uke basert på, henholdsvis, kroppsvekt ≤ 30 kg eller > 30 kg. Effekten ble evaluert i populasjoner med type 2-inflammasjon definert som eosinofilverdi i blod ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb.

Det primære endepunktet var den årlige raten av tilfeller av alvorlige eksaserbasjoner under den 52-uker placebokontrollerte perioden og det viktigste sekundære endepunktet var endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ prosent forutsagt i uke 12. Andre sekundære endepunkter inkluderte gjennomsnittlig endring fra baseline og responsrate i ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA score.

Demografi og karakteristika ved baseline for VOYAGE er oppgitt i tabell 22 nedenfor.

Tabell 22. Demografi og karakteristika ved baseline for VOYAGE

Parameter	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb (n = 350)	EOS ≥ 300 celler/mikrol (n = 259)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Kvinne	34,3	32,8
% Av europeisk opprinnelse	88,6	87,3
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	36,09	35,94
Gjennomsnittlige eksaserbasjoner i fjor ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS dose (%)		
Moderat	55,7	54,4
Høy	43,4	44,4
Predose FEV ₁ (l) ved baseline ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Gjennomsnittlig FEV ₁ beregnet prosent (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Gjennomsnittlig % reversibilitet ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Gjennomsnittlig ACQ-7-IA score ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Gjennomsnittlig PAQLQ(S)-IA score ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Atopisk sykdom i anamnesen totalt sett (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Gjennomsnittlig total IgE IE/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Gjennomsnittlig FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pasienter med FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Gjennomsnittlige baseline eosinofilverdi ($\pm$ SD) celler/mikrol	570 (380)	710 (360)
% pasienter med EOS		
≥ 150 celler/mikrol	94,6	0
≥ 300 celler/mikrol	74	100

ICS = Inhalerte kortikosteroider; FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund; ACQ-7-IA = Intervjueradministrert astmakontrollspørreskjema 7; PAQLQ(S)-IA = Intervjueradministrert spørreskjema om pediatrik astma livskvalitet; AD = atopisk dermatitt; AR = allergisk rhinitt; EOS = eosinofile celler i blod; FeNO = fraksjon av utåndet nitrogenoksid

Dupilumab reduserte signifikant den årlige raten av alvorlige astmaeksaserbasjontilfeller under 52-ukers behandlingsperioden sammenlignet med placebo i populasjonen med type 2-inflammasjon og i populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol eller av baseline FeNO ≥ 20 ppb. Kliniske signifikante forbedringer i prebronkodilator FEV₁ beregnet prosent ble observert i uke 12. Forbedringer ble også observert for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA i uke 24 og ble opprettholdt i uke 52. Høyere responsrate ble observert for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA sammenlignet med placebo i uke 24. Effekteresultater for VOYAGE er angitt i tabell 23.

I populasjonen med type 2-inflammasjon, var LS gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ i uke 12 0,22 l i dupilumabgruppen og 0,12 l i placebogruppen, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo på 0,10 l (95% KI: 0,04, 0,16). Behandlingseffekten ble opprettholdt i løpet av 52-ukers behandlingsperioden, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo i uke 52 på 0,17 l (95% KI: 0,09, 0,24).

I populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol, var LS gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ i uke 12 0,22 l i dupilumabgruppen og 0,12 l i placebogruppen, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo på 0,10 l (95% KI: 0,03, 0,17). Behandlingseffekten ble opprettholdt i løpet av 52-ukers behandlingsperioden, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo i uke 52 på 0,17 l (95% KI: 0,09, 0,26).

I begge primære effektpopulasjoner var det en rask forbedring i FEF25-75% og FEV₁/FVC (begynnelsen av forskjellen ble observert så tidlig som i uke 2) og opprettholdt i løpet av 52-ukers behandlingsperioden, se tabell 23.

Tabell 23: Raten av alvorlige eksaserbasjoner, gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁, ACQ-7IA og PAQLQ(S)-IA responsrate i VOYAGE

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥ 20 ppb		
Årlig rate av alvorlige eksaserbasjoner i løpet av 52 uker									
	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 ^b (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 ^b (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 ^c (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV ₁ beregnet prosent i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEF beregnet prosent 25-75 % i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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	

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥ 20 ppb		
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV ₁ /FVC % i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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 i uke 24 ^a									
	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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 i uke 24 ^a									
	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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	

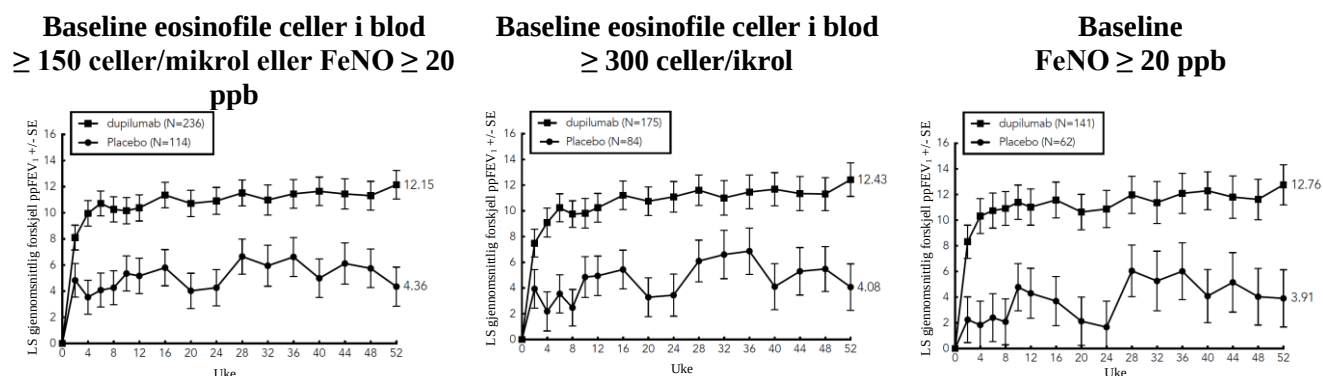
^aresponsraten var definert som en forbedring i score på 0,5 eller mer (skalaområde 0-6 for ACQ-7-IA og 1-7 for PAQLQ(S))

^bp-verdi $< 0,0001$; ^cp-verdi $< 0,001$, ^dp-verdi $< 0,01$ (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^enominell p-verdi $< 0,0001$, ^fnominell p-verdi $< 0,01$, ^gnominell p-verdi $< 0,05$

Signifikante forbedringer i FEV₁ beregnet prosent ble observert så tidlig som i uke 2 og ble opprettholdt til uke 52 i studien VOYAGE.

Forbedringer i FEV₁ beregnet prosent over tid i VOYAGE er vist i figur 4.

Figur 4: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ beregnet prosent (l) over tid i VOYAGE (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb, baseline eosinofile celler ≥ 300 celler/mikrol, og baseline FeNO ≥ 20 ppb)



I VOYAGE var det gjennomsnittlige årlige antallet kurer med systemiske kortikosteroider pga. astma redusert med 59,3 % vs. placebo (0,350 [95% KI: 0,256, 0,477] vs 0,860 [95% KI: 0,616, 1,200]) i populasjonen med type 2-inflammasjon. I populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol, var det gjennomsnittlige årlige antallet kurer med systemiske kortikosteroider pga. astma redusert med 66,0% vs. placebo (0,274 [95% KI: 0,188, 0,399] vs. 0,806 [95% KI: 0,563, 1,154]).

Dupilumab forbedret helsestatusen totalt sett målt ved European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) i populasjonene type 2-inflammasjon og baseline eosinofile celleværdier i blod ≥ 300 celler/mikrol i uke 52; LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo var henholdsvis 4,73 (95% KI: 1,18, 8,28) og 3,38 (95% KI: -0,66, 7,43).

Dupilumab reduserte påvirkning av pediatrike pasienters astma på omsorgspersoners livskvalitet målt ved pediatrik astmaomsorgers spørreskjema om livskvalitet (PACQLQ) i populasjonene type 2-inflammasjon og baseline eosinofile celleværdier i blod ≥ 300 celler/mikrol i uke 52; LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo var henholdsvis 0,47 (95% KI: 0,22, 0,72) og 0,50 (95% KI: 0,21, 0,79).

Langtids utvidelsesstudie (EXCURSION)

Effekten til dupilumab, målt som et sekundært endepunkt, ble undersøkt hos 365 pediatrike astmapasienter (i alderen 6 til 11 år) i den langtids utvidelsesstudien (EXCURSION). Det var vedvarende reduksjoner av forverringer som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på legevakt samt en reduksjon av eksponering for systemiske orale kortikosteroider. Vedvarende forbedringer av lungefunksjon ble observert på tvers av flere parametere, inkludert prosent forventet FEV₁, prosent forventet FVC, FEV₁/FVC-ratio og prosent forventet FEF 25-75 %. I tillegg oppnådde og/eller opprettholdt 75 % av pasientene normal lungefunksjon, med prosent forventet FEV₁ før bronkodilator > 80 % ved slutten av EXCURSION. Effekten vedvarte ved en kumulativ behandlingstid på opptil 104 uker (VOYAGE og EXCURSION).

Klinisk effekt ved kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Studieprogrammet for kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP) inkluderte to randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier (SINUS-24 og SINUS-52) med 724 pasienter i alderen 18 år og eldre under behandling med intranasale kortikosteroider (INCS). Disse studiene inkluderte pasienter med alvorlig CRSwNP til tross for tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene. Korrigerende behandling med systemiske kortikosteroider eller kirurgi under studien var tillatt dersom det ble vurdert nødvendig av utprøver. Alle pasientene hadde vist sinusopasifikasjon ved Lund McKay (LMK) sinus CT-skanning, og 73 % til 90 % av pasientene hadde opasifikasjon av alle sinuser. Pasientene ble stratifisert basert på deres historikk av tidligere

kirurgi og komorbid astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-forverret respiratorisk sykdom (NSAID-ERD).

De øvrige primære endepunktene på effekt var endring fra baseline til uke 24 i bilateral endoskopisk nasal polypp-skår (NPS), blindt vurdert, og endring fra baseline til uke 24 i pasientrapportert nesetetthet/obstruksjon-skår i gjennomsnitt over 28 dager (NC) gjennom føring av dagbok. For NPS, var polyppene på hver side av nesens gradert på en skala fra 0 til 4 (0 = ingen polypper; 1 = små polypper i midtre nesegang som ikke når den nedre grensen til midtre musling; 2 = polypper som når nedre grense av midtre musling; 3 = store polypper som når nedre grense av nedre musling eller polypper mediale til den midtre muslingen; 4 = store polypper som fører til fullstendig obstruksjon av den nedre nesehulen). Total skår var summen av høyre og venstre skår. Nesetetthet var rangert daglig av pasientene på en skala fra 0 til 3 (0 = ingen symptomer; 1 = milde symptomer; 2 = moderate symptomer; 3 = alvorlige symptomer).

Demografisk og baseline karakteristika av disse to studiene er angitt i tabell 24 under.

Tabell 24: Demografisk og baseline karakteristika av CRSwNP-studier

Parameter	SINUS-24 (n = 276)	SINUS-52 (n = 448)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% menn	57,2	62,3
Gjennomsnittlig varighet av CRSwNP (år)(SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pasienter med ≥ 1 tidligere kirurgi (%)	71,7	58,3
Pasienter med systemisk kortikosteroidbruk i de 2 foregående årene (%)	64,9	80,1
Gjennomsnittlig bilateral endoskopisk NPS ^a (SD), spekter 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Gjennomsnittlig nesetetthet (NC) skår ^a (SD) spekter 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Gjennomsnittlig LMK sinus CT total skår ^a (SD), spekter 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Gjennomsnittlig lukttest (UPSIT) skår ^a (SD), spekter 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Gjennomsnittlig tap av lukt skår ^a (AM), (SD) spekter 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Gjennomsnittlig SNOT-22 total skår ^a (SD), spekter 0-110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Gjennomsnittlig rhinosinussitt alvorlighetsskala ^a (VAS), (SD) 0-10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Gjennomsnittlig eosinofilverdi (celler/mikrol)(SD)	437 (333)	431 (353)
Gjennomsnittlig total IgE IE/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopisk (type 2 inflammatorisk sykdom) sykdom i anamnesen %	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Gjennomsnittlig FEV ₁ (kuter)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Gjennomsnittlig FEV ₁ beregnet prosent (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Gjennomsnittlig ACQ-6-skår ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^ahøyere skår indikerer større alvorlighet av sykdommen med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer lavere alvorlighet av sykdom; SD = standardavvik; AM = morgen; NPS = nasal polyppskår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; VAS = visuell analog skala; FEV₁ = Forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund; ACQ-6 = Astmakontrollspørreskjema 6; NSAID-ERD = astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-forverret respiratorisk sykdom

Klinisk respons (SINUS-24 og SINUS-52)

Resultatene av de primære og sekundære endepunktene i CRSwNP-studiene er presentert i tabell 25.

Tabell 25: Resultatene av de primære og sekundære endepunktene i CRSwNP-studiene

SINUS -24						SINUS -52					
	Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 143)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)		Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 295)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)
Primære endepunkter i uke 24											
Skår	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		
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)	
Viktigste sekundære endepunkter i uke 24											
Skår	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		
LMK sinus CT skann- skår	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)	
Total symptoms kår	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)	
Tap av lukt	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)	

En reduksjon i skår indikerer forbedring, med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer forbedring.

Total symptomskår er en skår sammensatt av summen av daglige symptomer av NC, tap av lukt og anterior/posterior rhinoré. NC = nesetetthet; NPS = nasal polyppskår; LMK = Lund-MacKay total CT-skår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; TSS = Total symptomskår; VAS = visuell analog skala for rhinosinusitt (alle p-verdier < 0,0001 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); nominell for VAS)

Resultatene av SINUS-52-studien ved uke 52 er presentert i tabell 26.

Tabell 26: Resultater av effekt ved uke 52 i SINUS-52-studien

	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 150)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)	Dupilumab 300 mg annenhver uke-hver fjerde uke (n = 145)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)
	Baseline gjennom- snitt	LS gjennom- snittlig endring	Baseline gjennom- snitt	LS gjennom- snittlig endring		Baseline gjennom- snitt	LS gjennom- snittlig endring	
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)
LMK sinus CT skann-skår	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 ^b (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 ^b (-6,64, -4,77)
Total symptomskår	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)
Tap av lukt	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 ^b (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 ^b (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 ^a (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 ^b (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 ^b (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 ^b (-4,10, -2,81)

En reduksjon i skår indikerer forbedring, med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer forbedring.

Total symptomskår er en skår sammensatt av summen av daglige symptomer av NC, tap av lukt og anterior/posterior rhinoré.

NC = nesetetthet; NPS = nasal polypppskår; LMK = Lund-MacKay total CT-skår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; TSS = Total symptomskår; VAS = visuell analog skala

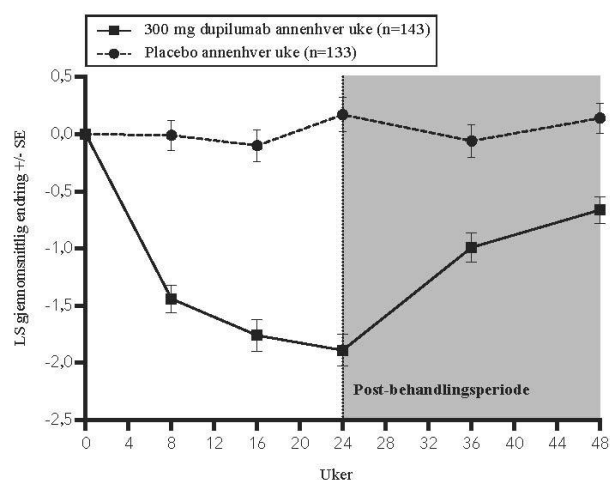
(^ap-verdi < 0,0001 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet);

^bnominell p-verdi < 0,0001)

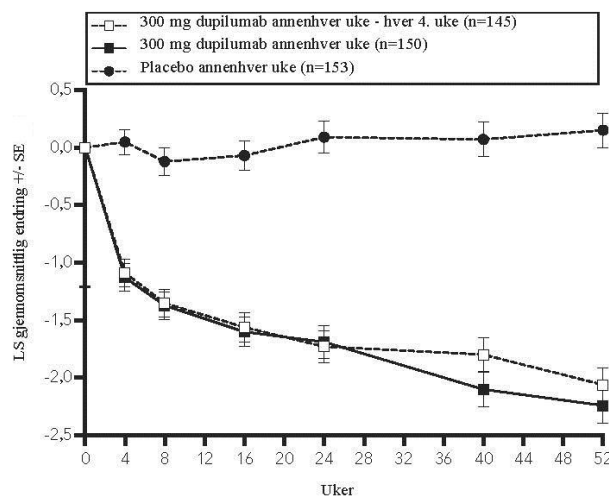
Statistisk signifikant og betydningsfull klinisk effekt ble observert i SINUS-24 med hensyn til forbedring i bilateral endoskopisk NPS-skår i uke 24. Etter behandlingsperioden da pasientene ikke ble injisert med dupilumab, ble behandlingseffekten redusert med tiden (se figur 5a). Lignende resultater ble også sett i SINUS-52 i både uke 24 og uke 52 med en progressiv forbedring over tid (se figur 5b).

Figur 5. LS gjennomsnittlig endring fra baseline i bilateral nasal polyppskår (NPS) i SINUS-24 og SINUS-52 – ITT populasjon.

Figur 5a. SINUS-24



Figur 5b. SINUS-52

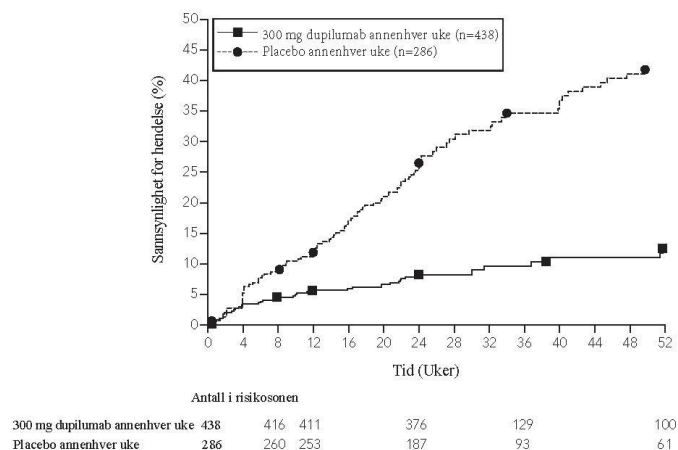


I begge studier ble det observert signifikante forbedringer i NC og redusert alvorlighetsgrad av daglig tap av lukt allerede ved de første vurderingene i uke 4. LS gjennomsnittlig endring for NC i uke 4 i dupilumabgruppen versus placebogruppen var -0,41 (95 % KI: -0,52, -0,30) i SINUS-24 og -0,37 (95 % KI: -0,46, -0,27) i SINUS-52. LS gjennomsnittlig endring for tap av lukt i uke 4 i dupilumabgruppen versus placebogruppen var -0,34 (95 % KI: -0,44, -0,25) i SINUS-24 og -0,31 (95 % KI: -0,41, -0,22) i SINUS-52. Det ble observert en reduksjon i andelen pasienter med anosmi i SINUS-24 og SINUS-52. Ved baseline hadde 74 % til 79 % anosmi, noe som ble redusert til 24 % i SINUS-24 og 30 % i SINUS-52 i uke 24, sammenlignet med ingen endring i placebogruppen. Det ble observert en forbedring i nasal inspiratorisk toppstrøm (NPIF) i SINUS-24 og SINUS-52 i uke 24. LS gjennomsnittlig endring i dupilumabgruppen versus placebo var henholdsvis 40,4 l/min (95 % KI: 30,4, 50,4) og 36,6 l/min (95 % KI: 28,0, 45,3).

Hos pasientene med rhinosinusitt VAS-skår > 7 ved baseline, oppnådde en større prosentandel av pasientene VAS ≤ 7 i dupilumabgruppen sammenlignet med placebogruppen (83,3 % versus 39,4 % i SINUS-24 og 75,0 % versus 39,3 % i SINUS-52) i uke 24.

I den forhåndsspesifiserte multiplisitetjusterte samlede analysen av de to studiene, resulterte behandling med dupilumab i en signifikant reduksjon av systemisk kortikosteroidbruk og behov for sinonasal kirurgi versus placebo (HR på 0,24; 95 % KI: 0,17, 0,35) (se figur 6). Andelen pasienter med behov for systemiske kortikosteroidkurer ble redusert med 74 % (HR på 0,26; 95 % KI: 0,18, 0,38). Totalt antall systemiske kortikosteroidkurer per år ble redusert med 75 % (RR på 0,25; 95 % KI: 0,17, 0,37). Gjennomsnittlig individuell årlig forskrevet total dose med systemiske kortikosteroider (i mg) under behandlingsperioden var 71 % lavere i den samlede dupilumabgruppen sammenlignet med den samlede placebogruppen (henholdsvis 60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg). Andelen pasienter med behov for kirurgi ble redusert med 83 % [HR på 0,17; 95 % KI: 0,07, 0,46].

Figur 6. Kaplan Meier-kurve for tid til første systemiske kortikosteroidbruk og/eller sinonasal kirurgi under behandlingsperioden – ITT populasjon [SINUS-24 og SINUS-52 samlet]



Effekten av dupilumab på de primære endepunktene til NPS og nesetetthet og de viktigste sekundære endepunktene til LMK sinus CT-skann-skår var konsistent hos pasienter med tidligere kirurgi og uten tidligere kirurgi.

Hos pasienter med komorbid astma ble det observert signifikante forbedringer i FEV₁ og ACQ-6 i uke 24, uavhengig av baseline eosinofilverdi i blodet. Den samlede LS gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁ i uke 24 for 300 mg dupilumab annenhver uke var 0,14 vs. -0,07 liter for placebo, med en forskjell på 0,21 liter (95 % KI: 0,13, 0,29). I tillegg ble det observert forbedringer i FEV₁ fra den første post-baseline vurderingen i uke 8 i SINUS-24 og uke 4 i SINUS-52. Forbedringer i ACQ-6 hos pasienter med komorbid astma ble observert i begge studiene. En respons ble definert som en forbedring i skår på 0,5 eller mer. LS gjennomsnittlig endring i dupilumabgruppen versus placebogruppen i uke 24 var -0,76 (95 % KI: -1,00 til -0,51) i SINUS-24 og -0,94 (95 % KI: -1,19, -0,69) i SINUS-52.

ACQ-6 responderraten for 300 mg dupilumab annenhver uke for SINUS-24 i uke 24 var 56 % versus 28 % i placebogruppen (oddsratio 3,17; 95 % KI: 1,65, 6,09). ACQ-6 responderraten for 300 mg dupilumab annenhver uke for SINUS-52 var 46 % versus 14 % placebo i uke 52 (oddsratio 7,02; 95 % KI: 3,10, 15,90).

Hos pasienter med NSAID-ERD var effektene av dupilumab på primærendepunktene NPS og NC og de viktigste sekundære endepunktene for LMK sinus CT-skann-skår konsistent med det som var observert i den totale CRSwNP-populasjonen.

Klinisk effekt ved prurigo nodularis (PN)

Studieprogrammet for prurigo nodularis (PN) inkluderte to 24 ukers randomiserte, dobbelblindede, placebokontrollerte, multisenter, parallellgruppestudier (PRIME og PRIME2) hos 311 pasienter på 18 år eller eldre med moderat til alvorlig PN, definert som alvorlig kløe (WI-NRS ≥ 7 på en skala fra 0 til 10) og 20 nodulære lesjoner eller mer, og hvor sykdommen ikke ble tilfredsstillende kontrollert med topikale behandlinger eller når slike behandlinger ikke kunne anbefales. PRIME og PRIME2 undersøkte effekten av dupilumab på forbedringen av kløe i tillegg til effekten på PN-lesjoner, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og smerter i huden.

I disse to studiene fikk pasientene enten subkutan dupilumab 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke i 24 uker eller tilsvarende administreringer med placebo.

I disse studiene var gjennomsnittsalder 49,5 år, median vekt var 71,3 kg, 65,3 % av pasientene var kvinner, 56,6 % var av europeisk opprinnelse, 6,1 % var av afrikansk opprinnelse og 34,1 % var av asiatisk opprinnelse. Ved baseline var gjennomsnittlig WI-NRS 8,5, 66,3 % hadde 20-100 noduler

(moderat), 33,7 % hadde mer enn 100 noduler (alvorlig), 99,7 % hadde tidligere fått topikale behandlinger, 12,5 % hadde tidligere fått systemiske kortikosteroider, 20,6 % hadde tidligere fått ikke-steroidale immunsuppressiva og 4,5 % hadde tidligere fått gabapentinoider. Elleve prosent av pasientene brukte stabile doser av antidepressiva ved baseline og ble instruert til å fortsette å ta disse legemidlene under studien. 43,4 % hadde atopi i anamnesen (definert som atopisk dermatitt, allergisk rhinitt/rhinokonjunktivitt, astma eller matallergi i anamnesen).

WI-NRS består av en enkelt bestanddel, målt med en skala fra 0 (ingen kløe) til 10 (verst tenkelige kløe). Deltakere ble bedt om å vurdere intensiteten til den verste kløen de opplevde i løpet av de siste 24 timer ved bruk av denne skalaen. IGA PN-S er en skala som måler det omtrentlige antallet noduler ved bruk av en 5-punktsskala fra 0 (uten noduler) til 4 (alvorlig).

Det primære effektendepunktet var andel av pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 . Viktige sekundære endepunkter inkluderte andel av pasienter med IGA PN-S på 0 eller 1 (tilsvarer 0-5 noduler).

Effektresultatene fra PRIME og PRIME2 er presentert i tabell 27 og figurene 7 og 8.

Tabell 27: Resultater på primære og sekundære endepunkter i PRIME og PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N = 76)	Dupilumab 300 mg annenhver uke (N = 75)	Forskjell (95 % KI) for Dupilumab vs. Placebo	Placebo (N = 82)	Dupilumab 300 mg annenhver uke (N = 78)	Forskjell (95 % KI) for Dupilumab vs. Placebo
Andel pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng fra baseline ved uke 24 (Det primære endepunktet i PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76, 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06, 56,08)
Andel pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng fra baseline ved uke 12. (Det primære endepunktet i 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)
Andel pasienter med IGA PN-S på 0 eller 1 ved uke 24 ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41, 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37, 45,22)
Andel pasienter med både en bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng fra baseline til uke 24 og en IGA PN-S på 0 eller 1 ved uke 24 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42, 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09, 37,86)
% endring fra baseline i WI-NRS ved uke 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)
Endring fra baseline i DLQI ved uke 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)
Endring fra baseline i hudsmerte-NRS ved uke 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)
Endring fra baseline i HADS ved uke 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 Ikke justert for multiplisitet i PRIME.

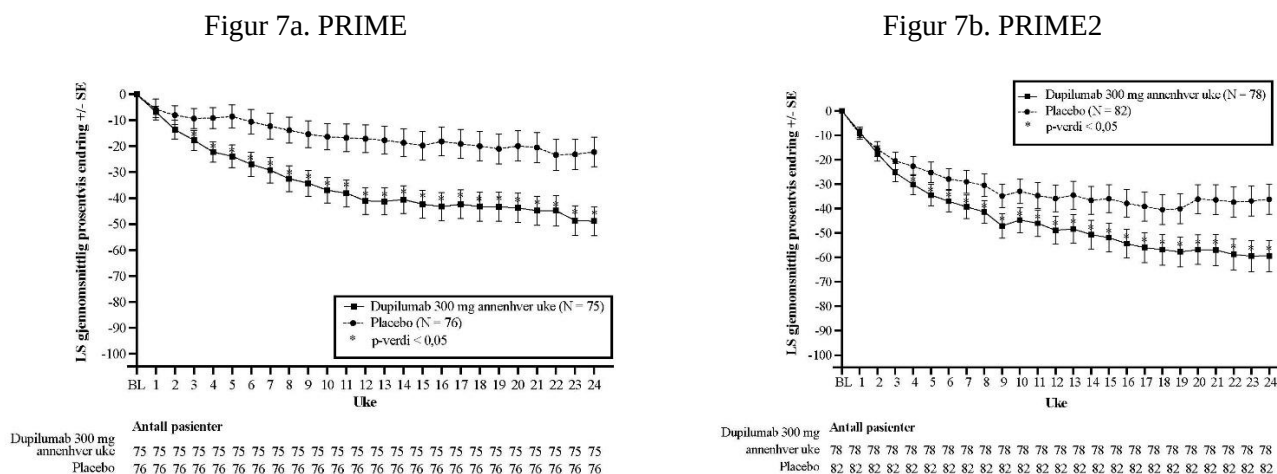
^b Pasienter som tidligere fikk tilleggsbehandling eller hvor data manglet ble ansett som ikke-respondere.

^c Pasienter som tidligere fikk tilleggsbehandling eller som seponerte behandlingen på grunn av manglende effekt ble imputert ved å bruke verste videreførte observasjon. Andre data ble imputert ved bruk av multipl imputering.

SE = sekundært endepunkt

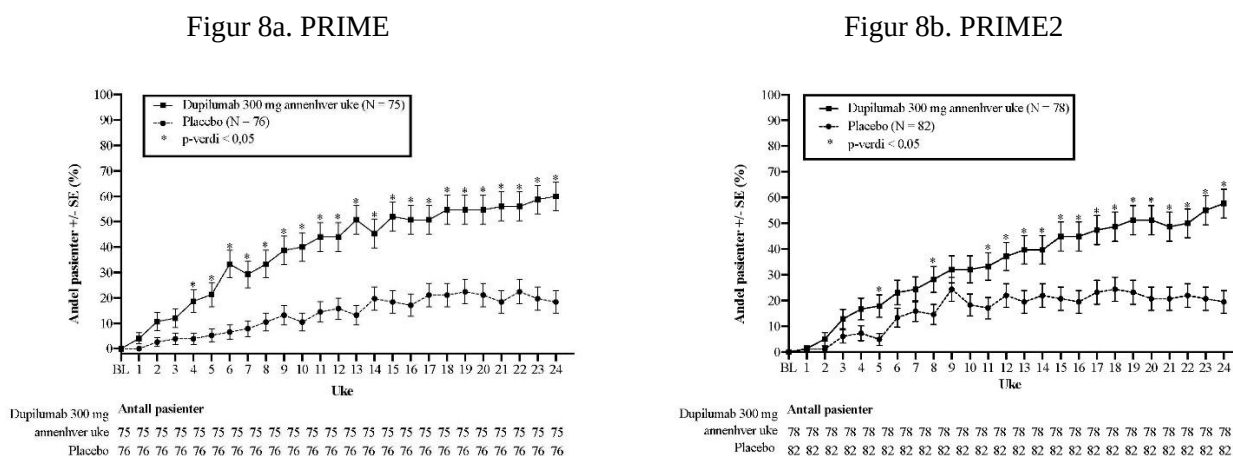
Start av effekt som endring fra baseline i WI-NRS, definert som det første tidspunktet der forskjellen fra placebo var og forble signifikant (nominell $p < 0,05$) i ukese gjennomsnittet for daglig WI-NRS ble observert så tidlig som i uke 3 i PRIME (figur 7a) og i uke 4 i PRIME2 (figur 7b).

Figur 7: LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i WI-NRS i PRIME og PRIME2 inntil uke 24



En større andel av pasientene opplevde bedringer i WI-NRS på ≥ 4 poeng fra baseline ved uke 4 og 11 i dupilumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen i henholdsvis PRIME (figur 8a nominell $p < 0,007$) og PRIME2 (figur 8b nominell $p < 0,013$), og denne forskjellen forble signifikant gjennom hele behandlingsperioden.

Figur 8: Andel av pasienter med bedring i WI-NRS på ≥ 4 over tid i PRIME og PRIME2



Behandlingseffektene i undergruppene (alder, kjønn, med eller uten atopi i anamnesen, og bakgrunnsbehandling, inkludert immunsuppressiva) i PRIME og PRIME2 var konsistente med resultatene i den totale studiepopulasjonen.

Etter avsluttet behandling ved 24 uker var det en indikasjon på tilbakefall av tegn og symptomer i løpet av oppfølgingsperioden på 12 uker.

Klinisk effekt ved eosinofil øsofagitt (EoE)

Voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år med EoE

Studieprogrammet for eosinofil øsofagitt (EoE) inkluderte en tredelt protokoll opp til 52 uker (TREET) bestående av to separat randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebokontrollerte, 24-ukers behandlingsstudier med parallelle grupper (TREET del A og TREET del B) etterfulgt av en

28-ukers forlengelsesstudie med aktiv behandling (TREET C) hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år, med unntak av pasienter < 40 kg. I TREET del A og B måtte alle inkluderte pasienter ha mislyktes med konvensjonell medisinsk behandling (protonpumpehemmere), 74 % ble behandlet med en annen konvensjonell medisinsk behandling (topikale kortikosteroider oralt) før inkludering. I TREET del B var 49 % av pasientene ikke tilstrekkelig kontrollert, tålte ikke eller var kontraindisert for topikal kortikosteroidbehandling oralt. I begge delene skulle pasienter ha ≥ 15 intraepitelliale eosinofiler per høyeffektfelt (eos/hpf) etter en minst 8-ukers behandlingsperiode med en høydose protonpumpehemmer (PPI) enten før eller under screeningsperioden, og en Dysfagia Symptom Questionnaire (DSQ) score ≥ 10 på en skala fra 0 til 84. Pasientene ble stratifisert basert på alder ved tidspunktet for screeningbesøket (12 til 17 år vs. 18 år og eldre) og bruk av PPI ved randomisering. TREET del A ble gjennomført først. TREET del B åpnet etter at inkluderingen til TREET del A var fullført. Pasienter som fullførte de 24 ukene av den dobbeltblindede behandlingsperioden i del A eller B, ble gitt muligheten til å melde seg på en 28-ukers aktiv studie på forlenget behandling (TREET del C).

I del A ble totalt 81 pasienter, hvorav 61 voksne og 20 pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år, randomisert til å få enten 300 mg dupilumab hver uke (N = 42) eller placebo (N = 39). I del B ble totalt 240 pasienter, hvorav 161 voksne og 79 pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år, randomisert til å få enten 300 mg dupilumab hver uke (N = 80), 300 mg dupilumab annenhver uke (N = 81; doseringsregimet på 300 mg annenhver uke er ikke godkjent for EoE) eller placebo (N = 79). I del C fikk alle pasientene som tidligere deltok i del A, 300 mg dupilumab (N = 77) hver uke. Av pasientene som tidligere deltok i del B, fikk 111 pasienter 300 mg dupilumab hver uke i del C. Korrigerende behandling med systemiske og/eller topikale kortikosteroider oralt eller akutt dilatasjon av øsofagus under studien var tillatt etter utprøvers skjønn.

I del A hadde totalt 74,1 % av de inkluderte pasientene tidligere bruk av topikale kortikosteroider oralt til behandling av EoE i anamnesen, og 43,2 % hadde tidligere øsofagal dilatasjon i anamnesen. I del B hadde totalt 73,3 % av de inkluderte pasientene tidligere bruk av topikale kortikosteroider oralt til behandling av EoE i anamnesen, og 35,4 % hadde tidligere dilatasjon av øsofagus i anamnesen.

De øvrige primære effektendepunktene i begge studiene var andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon, definert som maksimalt intraepitelliale eosinofiltall i øsofagus på ≤ 6 eos/hpf ved uke 24, og absolutt endring i pasientrapportert DSQ-score fra baseline til uke 24. Sekundære endepunkter inkluderte endring fra baseline for følgende: prosentvis endring i maksimalt intraepitelliale eosinofiltall i øsofagus (eos/hpf), absolutt endring i Mean Grade Score fra histologiscoresystemet (EoEHSS), absolutt endring i Mean Stage Score fra EoEHSS, absolutt endring i EoE-Endoscopic Reference Score (EoE-ERFS), og andel pasienter som oppnår et maksimalt intraepitelliale eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf.

Demografi og baseline karakteristika for TREET del A og B er oppgitt i tabell 28.

Tabell 28: Demografi og baseline karakteristika (TREET del A og B)

Parameter	TREET del A (n = 81)	TREET del B (n = 240)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% Gutter/menn	60,5	63,8
% Av europeisk opprinnelse	96,3	90,4
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg) (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Gjennomsnittlig BMI (kg/m ²) (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Gjennomsnittlig varighet av EoE (år) (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Tidligere bruk av topikale steroider oralt (%)	74,1	73,3
Tidligere dilatasjon av øsofagus (%)	43,2	35,4
Bruk av PPI ved randomisering (%)	67,9	72,5
Elimineringsdiett ved screening (%)	40,7	37,1
Gjennomsnittlig DSQ (0-84 ^a) (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)

Maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i 3 regioner av øsofagus (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Gjennomsnittlig intraepitelialt eosinofiltall i 3 regioner av øsofagus (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Gjennomsnittlig EoEHSS grad score [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Gjennomsnittlig EoEHSS stadium score [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Gjennomsnittlig total EREFS score [0-18 ^a] (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aHøyere score indikerer høyere alvorlighetsgrad av sykdommen

SD = standardavvik

Resultatene for TREET del A og B er presentert i tabell 29.

Tabell 29: Effekresultater for dupilumab ved uke 24 hos pasienter 12 år og eldre med EoE (TREET del A og B)

	TREET Del A			TREET Part B		
	Dupilumab 300 mg hver uke n = 42	Placebo n = 39	Forskjell vs. placebo (95 % KI) ^d	Dupilumab 300 mg hver uke n = 80	Placebo n = 79	Forskjell vs. placebo (95 % KI) ^d
Koprimære endepunkter						
Andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon (maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus ≤ 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)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i DSQ-score (0-84 ^a) (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)
Sekundære endepunkter						
LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus (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)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i gjennomsnittlig EoEHSS grad score (0-3 ^b) (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)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i gjennomsnittlig EoEHSS stadium score (0-3 ^b) (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)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i EoE-EREFs (0-18 ^c) (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)
Andelen pasienter som oppnår maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,5, 85,5)

^aTotal DSQ-score varierer fra 0 til 84; høyere score indikerer høyere frekvens og alvorlighetsgrad av dysfagi

^bEoEHSS score varierer fra 0 til 3; høyere score indikerer høyere alvorlighetsgrad og omfang av histologiske abnormiteter

^cEoE-EREFs samlet score varierer fra 0 til 18; høyere score indikerer dårligere endoskopiske funn av inflammasjon og remodelering

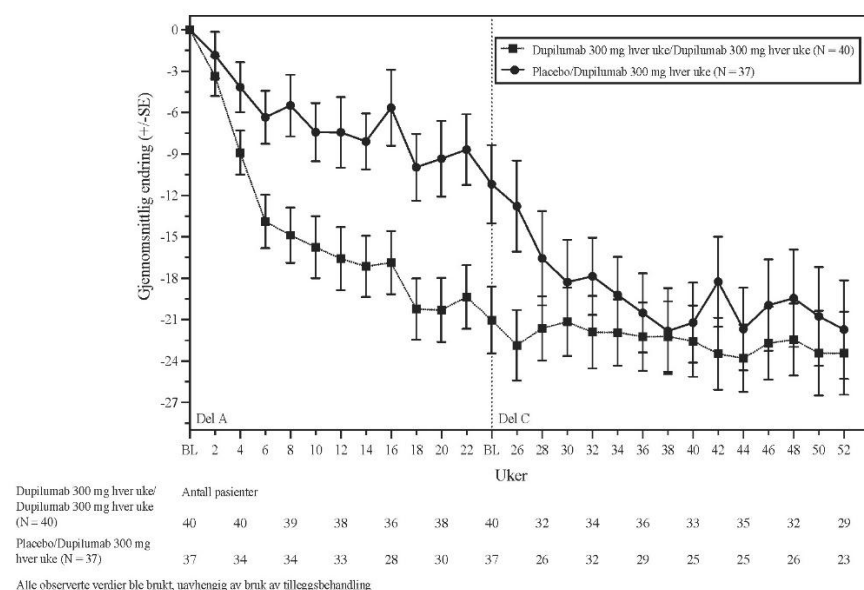
^dLS gjennomsnittlig forskjell for kontinuerlige endepunkter og absolutt forskjell i proporsjoner for kategoriske endepunkter

Effekresultatene for koprimære og viktige sekundære endepunkter i undergrupper tidligere behandlet med topikale kortikosteroider oralt og hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert, ikke tålte eller kontraindisert med hensyn på topikale kortikosteroider oralt, var i samsvar med den totale populasjonen.

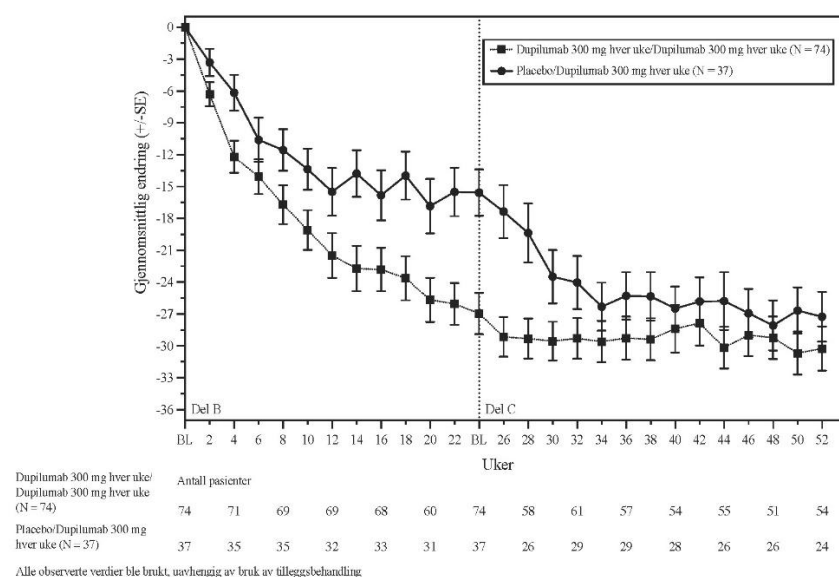
I del A og B oppnådde en større andel av pasientene randomisert til dupilumab histologisk remisjon (maksimalt intraepitelt eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen pasienter med histologisk remisjon observert etter 24-ukers behandling i del A og B ble opprettholdt i 52 uker i del C. På samme måte ble annen histologisk og endoskopisk forbedring opprettholdt gjennom 52 uker.

Behandling med dupilumab resulterte også i en signifikant forbedring i LS gjennomsnittlig endring i DSQ-score sammenlignet med placebo så tidlig som i uke 4, og ble opprettholdt gjennom uke 24. Effekten i del C var lignende resultatene observert i del A og B, med kontinuerlig forbedring i DSQ i opptil 52 uker (TREET del A og C, figur 9 og TREET del B og C, figur 10).

Figur 9: LS gjennomsnittlig endring fra baseline i DSQ-score over tid hos pasienter med EoE som er 12 år og eldre (TREET del A og C)



Figur 10: Gjennomsnittlig endring fra baseline i DSQ-score over tid hos pasienter med EoE som er 12 år og eldre (TREET del B og C)



I overensstemmelse med forbedring i DSQ-totalscore i TREET del A og B, ble nominelt signifikante forbedringer observert ved uke 24 sammenlignet med placebo i smerter relatert til dysfagi

(DSQ-smertescore), helserelatert QoL (EoE-IQ) og frekvensen av andre ikke-dysfagisyntomer (EoE-SQ).

Pediatrike pasienter fra 1 til 11 år med EoE

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 11 år med EoE ble evaluert i en todelt studie i opptil 52 uker (EoE KIDS del A & del B). Alle pasienter som ble inkludert måtte ha mislyktes med konvensjonell medisinsk behandling (protonpumpehemmere), 77,5 % ble behandlet med en annen konvensjonell medisinsk behandling (topikale kortikosteroider oralt) før inkludering. 53,5 % av pasientene var utilstrekkelig kontrollert, intolerante eller kontraindisert for bruk av topikale kortikosteroider oralt. Kvalifiserte pasienter hadde ≥ 15 intraepiteliale eosinofiler per høyeffektfelt (eos/hpf) til tross for et behandlingsforløp med en protonpumpehemmer (PPI) enten før eller under screeningsperioden og en historie med tegn og symptomer på EoE. Del A var en 16-ukers randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert studie med parallelle grupper. Del B var en forlengelsesperiode med aktiv behandling som evaluerte dupilumab-regimene i ytterligere 36 uker.

Del A evaluerte dupilumab vs. tilsvarende placebo ved doseringsregimer basert på kroppsvekt (≥ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke) Det anbefalte doseringsregimet for dupilumab ble valgt for pediatrike pasienter i alderen 1 til 11 år som veide ≥ 40 kg (300 mg hver uke) basert på simuleringer med en farmakokinetisk populasjonsmodell for å oppnå tilsvarende eksponeringer som for voksne og pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år med EoE som fikk 300 mg hver uke og hvor histologisk og symptomatisk effekt ble observert [se pkt. 5.1 og 5.2].

Totalt 71 pasienter ble inkludert i del A. Gjennomsnittsalderen var 7 år (område 1 til 11 år), medianvekten var 24,8 kg, 74,6 % av pasientene var gutter, 87,3 % var av europeisk opprinnelse, 9,9 % var av afrikansk opprinnelse, og 1,4 % var av asiatisk opprinnelse. Totalt 55 pasienter fra del A fortsatte i del B.

Det primære effektendepunktet i del A var andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon definert som maksimalt intraepiteliale eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf ved uke 16. Sekundære endepunkter inkluderte andelen pasienter som oppnådde maksimalt intraepiteliale eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf og endring fra baseline for følgende: maksimalt intraepiteliale eosinofiltall i øsofagus (eos/hpf), absolutt endring i Histology Scoring System (EoEHSS), absolutt endring i Mean Stage Score fra EoEHSS, og absolutt endring i EoE-Endoscopic Reference Score (EoE-EREFS). Effekten på tegn på EoE ble målt ved å bruke observatørrapporterte utfall; Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C) vurderte andelen dager med ett eller flere tegn på EoE og Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) vurderte frekvens og alvorlighetsgrad av tegn på EoE.

Effektresultatene for del A er presentert i tabell 30 og nedenfor.

Tabell 30: Effektresultater for dupilumab ved uke 16 hos pasienter 1-11 år med EoE (EoE KIDS del A)

	Dupilumab^a n=37	Placebo n=34	Forskjell vs. placebo (95% KI)
Primært endepunkt			
Andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon (maksimalt intraepiteliale eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundære endepunkter			
Andelen pasienter som oppnådde maksimalt intraepiteliale eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)

	Dupilumab^a n=37	Placebo n=34	Forskjell vs. placebo (95% KI)
LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i maksimalt intraepitelt eosinofiltall i øsofagus (eos/hpf) (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i gjennomsnittlig EoEHSS-gradscore (0-3 ^d) (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i EoEHSS-stadiumscore (0-3 ^d) (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i EoE-EREFS (0-18 ^e) (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a Dupixent ble evaluert ved ulike doseringsregimer basert på kroppsvekt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke), og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke).

^b For histologisk remisjon, er prosentvis forskjell estimert ved bruk av Mantel-Haenszel-metoden, justert for vektgruppe (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg) ved baseline.

^c Forskjellen i absolutt endring eller prosentvis endring er estimert ved bruk av ANCOVA-modellen med baselinemålinger som kovariat og behandlingen, vektgruppe (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg) ved baseline som faste faktorer.

^d EoEHSS-score varierer fra 0 til 3; høyere score indikerer høyere alvorlighetsgrad og omfang av histologiske abnormiteter

^e EoE-EREFS samlet score varierer fra 0 til 18; høyere score indikerer dårligere endoskopiske funn av inflammasjon og remodelering

I del A, oppnådde en større andel av pasientene randomisert til dupilumab histologisk remisjon (maksimalt intraepitelt eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen pasienter med histologisk remisjon observert etter 16-ukers behandling i del A ble opprettholdt i 52 uker i del B.

Numerisk forbedring for andel dager med 1 eller flere tegn på EoE (PESQ-C) ble observert etter 16-ukers dupilumab-behandling i del A og ble opprettholdt i 52 uker i del B.

Nominell signifikant forbedring i hyppighet og alvorlighetsgrad av tegn på EoE (PEESS-Caregiver) ble observert etter 16-ukers behandling i del A. PEESS-Caregiver ble ikke målt i del B.

Klinisk effekt ved kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Studieprogrammet for kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) omfattet to randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, parallellgruppe, placebokontrollerte studier over en behandlingsperiode på 52 uker (BOREAS og NOTUS) som totalt inkluderte 1874 voksne pasienter med kols for å evaluere dupilumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling.

Begge studiene inkluderte pasienter med kols-diagnose med moderat til alvorlig luftveisobstruksjon (postbronkodilator FEV₁/FVC ratio $< 0,7$ og postbronkodilator FEV₁ på 30 % til 70 % av forventet), kronisk produktiv hoste i minst 3 måneder det foregående året, og minimum 300 celler/mikroliter ved screening. Pasientene var ikke-kontrollert med en Medical Research Council (MRC) dyspnéscore ≥ 2 (skala 0-4) og en eksaserbasjonshistorikk med minst 2 moderate eller 1 alvorlig eksaserbasjon i det foregående året til tross for trippel vedlikeholdsbehandling bestående av en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), langtidsvirkende beta-agonist (LABA) og inhalert kortikosteroid (ICS). Pasientene ble tillatt å motta vedlikeholdsbehandling bestående av LAMA og LABA hvis ICS var uegnet. Eksaserbasjoner ble definert som moderat alvorlig hvis behandling med systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika var påkrevet, eller som alvorlig hvis de resulterte i sykehusinnleggelse eller observasjon i mer enn 24 timer i et akuttinntak.

I begge studiene ble pasientene randomisert til å få dupilumab 300 mg annenhver uke eller placebo, i tillegg til eksisterende vedlikeholdsbehandling, i 52 uker.

I begge studiene var det primære endepunktet årlig hyppighet av moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner i løpet av behandlingsperioden på 52 uker. Sekundære endepunkter inkluderte endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ i den totale populasjonen og i undergruppen av pasienter med baseline FeNO $\geq$ 20 ppb ved uke 12 og 52, endring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalscore ved uke 52 og årlig hyppighet av moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner i undergruppen av pasienter med baseline FeNO $\geq$ 20 ppb i løpet av behandlingsperioden på 52 uker.

Demografi og baseline karakteristika for BOREAS og NOTUS er oppgitt i tabell 31.

Tabell 31: Demografi og baseline karakteristika (BOREAS og NOTUS)

Parameter	BOREAS (n = 939)	NOTUS (n = 935)
Gjennomsnittlig alder (år) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Menn (%)	66,0	67,6
Av europeisk opprinnelse (%) ^c	84,1	89,6
Gjennomsnittlig røykehistorie (pakker/år) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Nåværende røykere (%)	30	29,5
Emfysem (%)	32,6	30,4
Gjennomsnittlig varighet av kols (år) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Gjennomsnittlig antall moderate ^a eller alvorlige ^b eksaserbasjoner foregående år ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Gjennomsnittlig antall alvorlige eksaserbasjoner ^b foregående år ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Eksisterende kols-legemidler ved randomisering: ICS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Gjennomsnittlig postbronkodilator FEV ₁ /FVC-ratio ($\pm$ SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Gjennomsnittlig prebronkodilator FEV ₁ (liter) ($\pm$ SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Gjennomsnittlig postbronkodilator FEV ₁ (liter) ($\pm$ SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Gjennomsnittlig prosent forventet postbronkodilator FEV ₁ (%) ($\pm$ SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Gjennomsnittlig prosent forventet postbronkodilator FEV ₁ <50 % (%) ($\pm$ SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Gjennomsnittlig SGRQ totalscore ($\pm$ SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Gjennomsnittlig E-RS:COPD [total score] ($\pm$ SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Gjennomsnittlig BODE indeksscore ($\pm$ SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Gjennomsnittlig FeNO ppb ($\pm$ SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Gjennomsnittlig baseline eosinofilverdi i blodet (celler/mikroliter) ($\pm$ SD)	401 (298)	407 (336)
Median baseline eosinofilverdi i blodet (celler/mikroliter) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

ICS = inhalert kortikosteroid; LAMA = langtidsvirkende muskarinantagonist; LABA = langtidsvirkende beta-agonist, FEV₁= forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund; FVC = forsert vitalkapasitet; FeNO = fraksjon av utåndet nitrogenoksid; BODE = body-mass index, obstruksjon av luftstrøm, dyspné, treningskapasitet

^a Eksaserbasjoner behandlet med systemisk kortikosteroid og/eller antibiotika ^b Eksaserbasjoner som medførte sykehusinnleggelse eller observasjon i mer enn 24 timer i et akuttmodtak

^c I BOREAS var 0,5 % av deltakerne av afrikansk opprinnelse og 14,3 % av asiatisk opprinnelse. I NOTUS var 1,3 % av deltakerne av afrikansk opprinnelse og 1,1 % av asiatisk opprinnelse

Eksaserbasjoner

I begge studiene viste dupilumab en statistisk signifikant reduksjon i årlig hyppighet av moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med placebo når dupilumab ble gitt i tillegg til eksisterende vedlikeholdsbehandling (se tabell 32).

Tabell 32: Årlig rate av moderate^a eller alvorlige^b kols-eksaserbasjoner i BOREAS og NOTUS

Studie	Behandling (n)	Rate (eksaserbasjoner /år)	Rate ratio vs. placebo (95 % KI)	% Reduksjon i eksaserbasjonsrate vs. placebo
Primært endepunkt: Moderata eller alvorlige kols-eksaserbasjoner				
BOREAS	Dupilumab 300 mg annenhver uke (n=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857) ^c	30 %
	Placebo (n=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg annenhver uke (n=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823) ^d	34 %
	Placebo (n=465)	1,30		
Samlet komponent av primærendepunkte: Alvorlige kols-eksaserbasjoner				
BOREAS og NOTUS	Dupilumab 300 mg annenhver uke (n=938)	0,08	0,674 (0,438 til 1,037)	33 %
	Placebo (n=936)	0,12		

^a Eksaserbasjoner behandlet med systemisk kortikosteroid og/eller antibiotika

^b Eksaserbasjoner som medførte sykehusinnleggelse eller observasjon i >24 timer i et akuttmodtak eller resulterte i død

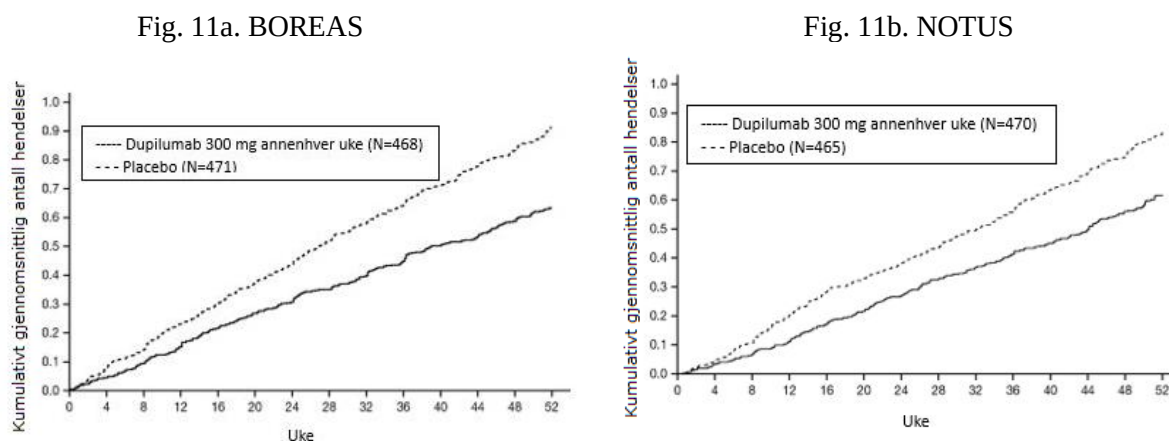
^c p-verdi = 0,0005

^d p-verdi = 0,0002

^e Analyse av komponenten i det primære endepunktet ble ikke justert for multiplisitet

I begge studiene var det kumulative gjennomsnittlige antallet moderate eller alvorlige eksaserbasjoner observert over 52 uker lavere hos pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med placebo (se figur 11a og 11b).

Figur 11: Kumulativt gjennomsnittlig antall moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner over 52 uker i BOREAS og NOTUS



Tiden til den første moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjonen var lengre for pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med placebo i BOREAS (HR: 0,803; 95 % KI: 0,658, 0,980) og NOTUS (HR: 0,71; 95 % KI: 0,57, 0,889).

I subgruppeanalysen av pasienter med en høyere baseline FeNO (≥ 20 ppb) i BOREAS (n=383), viste behandling med dupilumab en statistisk signifikant reduksjon i årlig hyppighet av moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med placebo (rate ratio: 0,625; 95 % KI: 0,45, 0,869; p=0,005). I NOTUS viste behandling med dupilumab en nominell signifikant reduksjon i årlig hyppighet av moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner i undergruppen av pasienter med høyere baseline FeNO (≥ 20 ppb) (n=355) sammenlignet med placebo (rate ratio: 0,471; 95 % KI: 0,328, 0,675; p<0,0001).

Reduksjoner i årlig hyppighet av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner ble observert på tvers av alle forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, røykestatus, eosinofilverdi i blodet, antall eksaserbasjoner foregående år (≤ 2 , 3 og ≥ 4), høydose ICS ved baseline og prosent forventet postbronkodilator FEV₁ (<50 %, ≥ 50 %) ved baseline. Hos pasienter med emfysem var reduksjon i hyppigheten av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner i samsvar med den samlede populasjonen.

Lungefunksjon

I begge studiene viste dupilumab en statistisk signifikant forbedring i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 og 52 sammenlignet med placebo når dupilumab ble gitt i tillegg til eksisterende vedlikeholdsbehandling (se tabell 33). Større forbedringer i lungefunksjon (LS gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁) ble observert hos pasienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo så tidlig som uke 2 (BOREAS) (første vurdering) og uke 4 (NOTUS) og ble opprettholdt ved uke 52 (se figur 12a og 12b).

I BOREAS ble det observert raske forbedringer i postbronkodilator FEV₁, postbronkodilator FEV₁/FVC-ratio og prebronkodilator FVC med dupilumabbehandling sammenlignet med placebo så tidlig som uke 2 (første vurdering), som ble opprettholdt ut uke 52. I NOTUS ble det observert raske forbedringer i postbronkodilator FEV₁ og postbronkodilator FEV₁/FVC-ratio med dupilumabbehandling sammenlignet med placebo så tidlig som henholdsvis uke 8 og uke 2, som ble opprettholdt ut uke 52.

Tabell 33: Gjennomsnittlig endring fra baseline for lungefunksjonsendepunkter i BOREAS og NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (n=468)	Placebo (n=471)	Differanse (95 % KI) for dupilumab vs. placebo	Dupilumab (n=470)	Placebo (n=465)	Differanse (95 % KI) for dupilumab vs. placebo
Endring fra baseline i prebronkodilator FEV ₁ ved uke 12, LS gjennomsnitt (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 til 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 til 0,124) ^f
Endring fra baseline i prebronkodilator FEV ₁ ved uke 52, LS gjennomsnitt (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 til 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 til 0,113) ^g
Endring fra baseline i postbronkodilator FEV ₁ ved uke 12, LS gjennomsnitt (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 til 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 til 0,121) ^h
Endring fra baseline i postbronkodilator FEV ₁ /FVC- ratio ved uke 12, LS gjennomsnitt (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 til 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 til 0,028) ⁱ
Endring fra baseline i prebronkodilator FVC ved uke 12, LS gjennomsnitt (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 til 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 til 0,126) ^j

LS = minste kvadraters metode, SE = standardfeil, FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund, FVC = forsert vitalkapasitet

^ap-verdi < 0,0001, ^bp-verdi = 0,0003 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for multiplisitet)

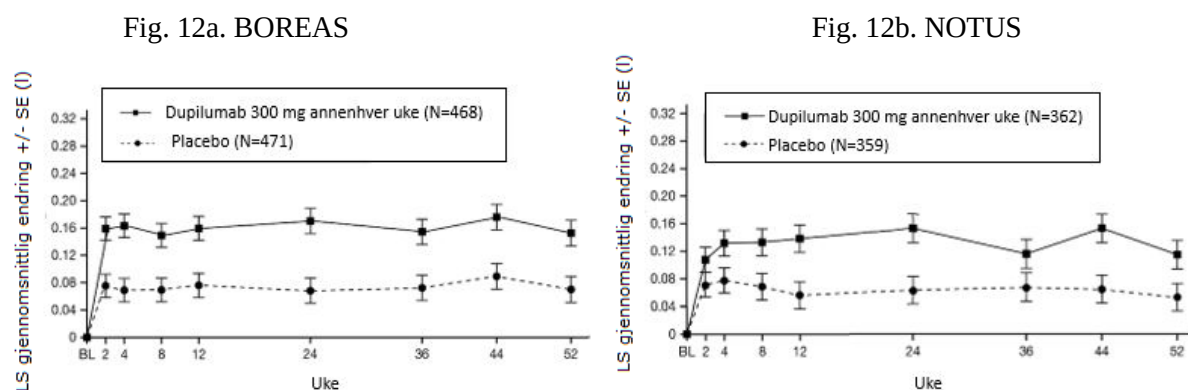
^cnominell p-verdi = 0,0010, ^dnominell p-verdi = 0,0016, ^enominell p-verdi = 0,0103

^fp-verdi = 0,0001, ^gp-verdi = 0,0182 (alle statistisk signifikante vs placebo med justering for multiplisitet)

^hnominell p-verdi = 0,0042, ⁱnominell p-verdi = 0,0020, ^jnominell p-verdi = 0,0327

^k Effekteresultater for gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 52 er presentert for 721 av 935 pasienter som fullførte behandlingsperioden på 52 uker eller hadde avsluttet studien på tidspunktet for dataanalysen.

Figur 12: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ (liter) over tid i BOREAS og NOTUS^a



^a Effekteresultater for gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ over tid er presentert for 721 av 935 pasienter som fullførte behandlingsperioden på 52 uker eller hadde avsluttet studien på tidspunktet for dataanalysen.

I subgruppeanalysen av pasienter med høyere baseline FeNO (≥ 20 ppb) i BOREAS (n=383), viste behandling med dupilumab en statistisk signifikant forbedring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 (LS gjennomsnittlig endring: 0,232 dupilumab vs. 0,108 placebo; LS gjennomsnittlig

forskjell: 0,124 [95 % KI: 0,045, 0,203]; $p=0,002$) og uke 52 (LS gjennomsnittlig endring: 0,247 dupilumab vs. 0,120 placebo; LS gjennomsnittlig forskjell: 0,127 [95 % KI: 0,042, 0,212]; $p=0,003$) sammenlignet med placebo. I NOTUS ble statistisk signifikant forbedring fra baseline observert i undergruppen av pasienter med en høyere baseline FeNO (≥ 20 ppb) ved uke 12 ($n=355$; LS gjennomsnittlig endring: 0,221 dupilumab vs 0,081 placebo; LS gjennomsnittlig forskjell: 0,141 [95 % KI: 0,058, 0,223]; $p=0,001$). Behandling med dupilumab forbedret prebronkodilator FEV₁ ved uke 52 i undergruppen av pasienter med høyere baseline FeNO (≥ 20 ppb) sammenlignet med placebo i NOTUS ($n=264$; LS gjennomsnittlig endring: 0,176 dupilumab vs 0,095 placebo; LS gjennomsnittlig forskjell: 0,081 [95 % KI: -0,019, 0,181]) men oppfylte ikke statistisk signifikans.

Forbedringer i lungefunksjon målt ved prebronkodilator FEV₁ ble observert på tvers av alle forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, røykestatus, eosinofilverdi i blodet, antall eksaserbasjoner foregående år (≤ 2 , 3 og ≥ 4), høydose ICS ved baseline og prosent forventet postbronkodilator FEV₁ (<50 %, ≥ 50 %) ved baseline. Hos pasienter med emfysem var forbedring i lungefunksjon målt ved prebronkodilator FEV₁ i samsvar med den samlede populasjonen.

Helserelatert livskvalitet

I BOREAS ble det observert en statistisk signifikant forbedring i SGRQ totalscore hos pasienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo (LS gjennomsnittlig endring: -9,73 dupilumab vs. -6,37 placebo; LS gjennomsnittlig forskjell: -3,36 [95% KI: -5,46, -1,27]; $p=0,0017$). I NOTUS forbedret dupilumab nominelt SGRQ totalscore ved uke 52 sammenlignet med placebo (LS gjennomsnittlig endring: -9,82 dupilumab vs -6,44 placebo; LS gjennomsnittlig forskjell: -3,37; 95% KI: -5,81, -0,93]; $p=0,007$).

Pasienter med postbronkodilator FEV₁ <30 % eller >70 %

Pasienter med postbronkodilator FEV₁ <30 % eller >70 % ved screening ble ekskludert fra BOREAS og NOTUS. Det foreligger imidlertid begrensede data hos pasienter med postbronkodilator FEV₁ <30 % eller >70 % ved baseline.

Klinisk effekt ved kronisk spontan urtikaria (CSU)

Studieprogrammet for kronisk spontan urtikaria (CSU) omfattet tre randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier over en behandlingsperiode på 24 uker (CUPID-studie A, CUPID-studie B og CUPID-studie C). I alle kliniske studier av CSU ble dupilumab brukt sammen med H-1-antihistaminer. Effekten av dupilumab hos pasienter med CSU støttes av CUPID-studie A og C som inkluderte voksne og pediatriske pasienter (i alderen 6 til 17 år) som var symptomatiske til tross for behandling med H1-antihistaminer, og som var naive for anti-IgE-behandling. Sikkerheten til dupilumab hos pasienter med CSU støttes av CUPID-studie A, B og C. I CUPID-studiene fikk pasienter i dupilumab-gruppen subkutane injeksjoner med dupilumab 600 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke. Ungdomspasienter som veide < 60 kg fikk dupilumab 400 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke.

CUPID-studie A og studie C

CUPID-studie A og C evaluerte effekten av dupilumab hos pasienter med CSU som var symptomatiske til tross for bruk av H1-antihistaminer og som var naive for anti-IgE-behandling. Disse studiene inkluderte 289 pasienter fra 6 år og eldre som ble randomisert til å motta dupilumab annenhver uke ($N=144$) eller placebo ($N=145$) i tillegg til bakgrunnsbehandling med antihistaminer.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline i score for urtikariaaktivitet over 7 dager (UAS7) ved uke 24. Sykdommens alvorlighetsgrad ble målt med en score for ukentlig urtikariaaktivitet (UAS7, område 0-42), som er en sammensetning av score for alvorlighet av ukentlig kløe (ISS7, område 0-21) og score for antall ukentlige tilfeller av elveblest (HSS7 område 0-21).

Det viktigste sekundære endepunktet var endring fra baseline i score for alvorlighet av kløe over 7 dager (ISS7) ved uke 24. ISS7-scoren ble definert som summen av de daglige scorene for alvorlighet av kløe (ISS) registrert på samme tidspunkt hver dag i en 7-dagers periode, med område fra 0 til 21.

Ytterligere sekundære endepunkter inkluderte endring fra baseline i score for alvorlighet av elveblest over 7 dager (HSS7) ved uke 24 og andelen pasienter som oppnådde $UAS7 \leq 6$ og $UAS7 = 0$ ved uke 24.

Demografi og baselinekarakteristika for CUPID-studie A og C er vist i tabell 34 nedenfor.

Tabell 34: Demografi og baseline karakteristika for CUPID-studie A og studie C

Parameter	CUPID-studie A (N=138)	CUPID-studie C (N=151)	Samlet (N=289)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Menn	34,1	29,8	31,8
Gjennomsnittlig BMI (kg/m ²) (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Gjennomsnittlig varighet av sykdom (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Gjennomsnittlig UAS7-score ved baseline (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Alvorlig CSU sykdomsaktivitet ($UAS7 \geq 28$)	70,3	59,6	64,7
Gjennomsnittlig ISS7-score ved baseline (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Gjennomsnittlig HSS7-score ved baseline (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Gjennomsnittlig UCT-score ved baseline (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Medianverdi for total IgE (IE/ml) ved baseline	101,0	107,3	103,0

Resultater for de primære og sekundære endepunktene i CUPID-studie A og studie C er presentert i tabell 35.

Tabell 35: Resultater for de primære og sekundære endepunktene i CUPID-studie A og studie C

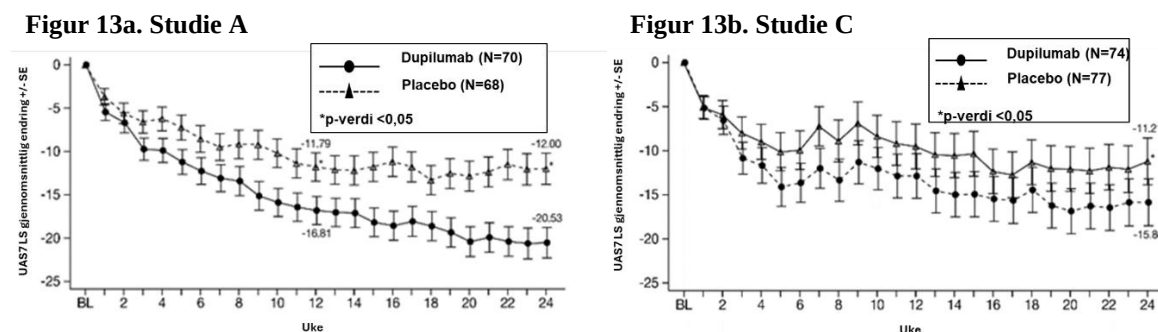
	CUPID-studie A			CUPID-studie C		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Forskjell (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Forskjell (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Primært endepunkt						
Endring i UAS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Sekundært endepunkt						
Endring i ISS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Endring i HSS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Oddsratio (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Oddsratio (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Andel av pasienter med $UAS7 \leq 6$ ved uke 24 ^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)
Andel av pasienter med $UAS7 = 0$ ved uke 24 ^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 Presenterte verdier er LS-gjennomsnittlig endring fra baseline (SE) for kontinuerlige variabler og antall, samt prosentandel av respondenter for binære variabler.

^b Forskjellen er LS-gjennomsnittsforskjellen for kontinuerlige variabler og oddsratio for binære variabler.

Behandling med dupilumab førte til forbedring i UAS7 gjennom behandlingsperioden på 24 uker (figur 13).

Figur 13: LS gjennomsnittlig endring i UAS7 fra baseline inntil uke 24 i CUPID-studie A og studie C ITT-populasjon



Tilsvarende forbedring i HSS7 og ISS7 ble observert over 24 uker.

Pediatrik populasjon

Atopisk dermatitt

Sikkerheten og effekten av dupilumab er fastslått hos pediatriske pasienter fra 6 måneder og eldre med atopisk dermatitt. Bruk av dupilumab i denne aldersgruppen støttes av AD-1526-studien som inkluderte 251 ungdommer fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, AD-1652-studien som inkluderte 367 pediatriske pasienter fra 6 til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt og AD-1539-studien som inkluderte 162 barn fra 6 måneder til 5 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (125 av dem hadde alvorlig atopisk dermatitt). Langtidsbruk støttes av AD-1434-studien som inkluderte 823 pasienter fra 6 måneder til 17 år. Disse inkluderte 275 ungdommer, 368 barn fra 6 til 11 år og 180 barn fra 6 måneder til 5 år. Sikkerheten og effekten var generelt den samme for barn fra 6 måneder til 5 år, 6 til 11 år, ungdom (12 til 17 år) og voksne med atopisk dermatitt (se pkt. 4.8). Sikkerhet og effekt hos pediatriske pasienter (< 6 måneder) med atopisk dermatitt er ikke fastslått.

Astma

Totalt 107 ungdommer i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig astma ble inkludert i QUEST-studien og fikk enten 200 mg (n = 21) eller 300 mg (n = 18) dupilumab (eller tilpasset placebo med enten 200 mg [n = 34] eller 300 mg [n = 34]) annenhver uke. Det ble observert effekt med henblikk på alvorlige astmaeksaserbasjoner og lungefunksjon hos både ungdom og voksne. Det ble observert signifikante forbedringer i FEV₁ (LS gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 12) ved dosering av både 200 mg og 300 mg annenhver uke (henholdsvis 0,36 liter og 0,27 liter). Ved dosering av 200 mg annenhver uke viste pasientene en reduksjon i raten av alvorlige astmaeksaserbasjoner tilsvarende som hos voksne. Sikkerhetsprofilen for ungdom var generelt tilsvarende som hos voksne.

Totalt 89 pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig astma ble inkludert i den åpne langtidsstudien (TRAVERSE). I denne studien ble effekten målt som et sekundært endepunkt og ble opprettholdt i 96 uker, og resultatene var i samsvar med hva som ble observert i de pivotale studiene.

Totalt 408 barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma var inkludert i VOYAGE-studien, som evaluerte doser på 100 mg annenhver uke og 200 mg annenhver uke. Effekten av dupilumab 300 mg hver fjerde uke hos barn fra 6 til 11 år er ekstrapolert fra effekten av 100 mg og 200 mg annenhver uke i VOYAGE og 200 mg og 300 mg annenhver uke hos voksne og ungdommer (QUEST). Pasienter som fullførte behandlingsperioden i VOYAGE-studien kunne delta i den åpne forlengelsesstudien (EXCURSION). 18 pasienter (≥ 15 kg til < 30 kg) av 365 pasienter fikk 300 mg hver fjerde uke i denne studien, og sikkerhetsprofilen var tilsvarende den som ble observert i VOYAGE. Sikkerheten og effekten hos barn < 6 år med astma er ikke fastslått.

Eosinofil øsofagitt

Sikkerheten og effekten av dupilumab er fastslått hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år for behandling av EoE. Bruk av dupilumab i denne populasjonen støttes av adekvate og godt kontrollerte studier samt ytterligere farmakokinetiske data. Totalt 72 pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år fikk dupilumab 300 mg hver uke eller placebo, i 24 uker (TREET del A og B). Av disse ble 37 pasienter i del A og B behandlet med dupilumab; 34 fortsatte behandling med 300 mg hver uke i ytterligere 28 uker (TREET del C). Totalt 71 pediatriske pasienter i alderen 1 til 11 år fikk dupilumab 100 mg annenhver uke, 200 mg annenhver uke, 300 mg annenhver uke eller placebo, i 16 uker (EoE KIDS del A). Av disse ble 37 pasienter i del A behandlet med dupilumab og samtlige fortsatte behandling med disse dupilumab regimene i ytterligere 36 uker (EoE KIDS del B). Bruk av 300 mg dupilumab hver uke hos pasienter i alderen 1 til 11 år med EoE og med en kroppsvekt ≥ 40 kg støttes også av en farmakokinetisk populasjonsanalyse (se pkt. 5.1). Sikkerheten og effekten for dupilumab hos voksne og pediatriske pasienter var tilsvarende (se pkt. 4.8 og 5.1).

Kronisk spontan urtikaria

Totalt 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU ble inkludert i CUPID-studiene A, B og C og fikk dupilumab 200 mg annenhver uke (30 kg til < 60 kg), 300 mg annenhver uke (≥ 60 kg) eller placebo. Effekten av dupilumab for behandling av CSU hos ungdom er basert på ekstrapolering av effektdata fra voksne med denne tilstanden. Den anbefalte dosen til ungdom er basert på kroppsvekt.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dupilumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk). Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dupilumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av nasale polypper, prurigo nodularis og kronisk obstruktiv lungesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk). Forpliktelser knyttet til de pediatriske utviklingsplaner for atopisk dermatitt og EoE er oppfylt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dupilumab er tilsvarende hos pasienter med atopisk dermatitt, astma, CRSwNP, PN, EoE og kols.

Absorpsjon

Etter én enkelt subkutan (s.c.) dose på 75-600 mg dupilumab til voksne var median tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) 3-7 dager. Absolutt biotilgjengelighet av dupilumab etter subkutan dose er tilsvarende for pasienter med AD, astma, CRSwNP, EoE, kols og CSU, og varierer fra 61 % til 64 %, som bestemt ved farmakokinetiske (PK) populasjonsanalyser.

Konsentrasjoner ved steady-state ble oppnådd ved uke 16 etter administrering av en innledende dose på 600 mg og doser på 300 mg annenhver uke eller doser på 300 mg gitt annenhver uke uten dobbel startdose. I alle kliniske studier varierte de laveste gjennomsnittlige $\pm$ SD steady-state konsentrasjonene fra $55,3 \pm 34,3$ mikrog/ml til $81,5 \pm 43,9$ mikrog/ml ved dose på 300 mg administrert annenhver uke, fra $172 \pm 76,6$ mikrog/ml til $195 \pm 71,7$ mikrog/ml ved 300 mg administrert hver uke, og fra $29,2 \pm 18,7$ til $36,5 \pm 22,2$ mikrog/ml ved 200 mg administrert annenhver uke.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for dupilumab på ca. 4,6 liter ble estimert ved PK-populasjonsanalyser, som indikerer at dupilumab distribueres hovedsakelig i karsystemet.

Biotransformasjon

Spesifikke metabolismestudier ble ikke utført fordi dupilumab er et protein. Det forventes at dupilumab degraderes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Eliminering av dupilumab skjer via parallelle lineære og ikke-lineære veier. Ved høyere konsentrasjoner skjer eliminering av dupilumab hovedsakelig via en ikke-mettet proteolytisk eliminasjonsvei, mens i lavere konsentrasjoner dominerer ikke-lineær, mettet IL-4R- α -målmediert eliminering. Etter den siste steady-state-dosen med 300 mg dupilumab hver uke, 300 mg dupilumab annenhver uke, 200 mg dupilumab annenhver uke, 300 mg dupilumab hver fjerde uke eller 200 mg dupilumab hver fjerde uke, varierte median tid for reduksjon, estimert ved PK-populasjonsanalyse, fra 9-13 uker hos ungdom og voksne og er omtrent 1,5-ganger og 2,5-ganger lenger hos henholdsvis pediatriske pasienter fra 6 til 11 år og pediatriske pasienter under 6 år.

Linearitet/ikke-linearitet

På grunn av ikke-lineær clearance øker eksponeringen av dupilumab med dosen, målt som areal under tid/konsentrasjonskurven, mer enn proporsjonalt, etter administrering av subkutane enkeltdoser fra 75-600 mg.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Kjønn ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab, som bestemt ved PK-populasjonsanalyse.

Eldre

Av de 1539 pasientene med atopisk dermatitt, inkludert pasienter med atopisk dermatitt på hender og føtter, som ble eksponert for dupilumab i en fase 2 dose-definerende studie eller i fase 3 placebo-kontrollerte studier, var totalt 71 pasienter 65 år eller eldre. Selv om det ikke ble funnet forskjeller i sikkerhet og effekt mellom eldre og yngre voksne pasienter med atopisk dermatitt, er antall pasienter i alderen 65 år og eldre ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Alder ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab, som bestemt ved PK-populasjonsanalyse. Det var imidlertid kun 61 pasienter 65 år eller eldre som var inkludert i denne analysen.

Av de 1977 pasientene med astma som ble eksponert for dupilumab, var totalt 240 pasienter 65 år eller eldre, og 39 pasienter var 75 år eller eldre. Effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen var tilsvarende som hos den samlede studiepopulasjonen.

Det var kun 79 pasienter eldre enn 65 år med CRSwNP i dupilumab-gruppen, blant dem var 11 pasienter 75 år og eldre.

Av de 152 pasientene med PN som ble eksponert for dupilumab var totalt 37 av dem 65 år eller eldre. Totalt 8 av pasientene var 75 år eller eldre. Sikkerhet og effekt i disse aldersgruppene var lignende som for den generelle studiepopulasjonen.

Det var kun 2 pasienter eldre enn 65 år med EoE som ble eksponert for dupilumab.

Av de 938 pasientene med kols som ble eksponert for dupilumab var totalt 551 av dem 65 år eller eldre, inkludert 116 pasienter som var 75 år eller eldre. Effekt og sikkerhet i disse aldersgruppene var lignende som for den samlede studiepopulasjonen.

Av de 198 pasientene med CSU som ble eksponert for dupilumab, var totalt 30 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 7 pasienter som var 75 år eller eldre. Effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen var tilsvarende den generelle studiepopulasjonen.

Etnisitet

Etnisitet ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab etter PK-populasjonsanalyse.

Nedsatt leverfunksjon

Et monoklonalt antistoff som dupilumab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminasjon i leveren. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dupilumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Et monoklonalt antistoff som dupilumab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminasjon i nyrene. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier for å evaluere effekt av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til dupilumab. Det ble via PK-populasjonsanalyse ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ikke vist å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab. Svært begrensede data er tilgjengelig fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Kroppsvekt

Konsentrasjoner av dupilumab var lavere hos individer med høyere kroppsvekt uten å ha noen betydningsfull påvirkning på effekt. Det var kun 6 pasienter eksponert for dupilumab med en kroppsvekt ≥ 130 kg i de kliniske studiene av CRSwNP.

Pediatrike pasienter

Atopisk dermatitt

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse, påvirket ikke alder clearance av dupilumab hos voksne og pediatrike pasienter fra 6 til 17 år. Hos pediatrike pasienter fra 6 måneder til 5 år økte clearance med alderen, men dette er tatt hensyn til i det anbefalte doseregimet.

Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatrike pasienter (< 6 måneder) eller kroppsvekt < 5 kg med atopisk dermatitt har ikke blitt undersøkt.

Hos ungdom fra 12 til 17 år med atopisk dermatitt var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon av dupilumab på $54,5 \pm 27,0$ mikrog/ml når 200 mg (< 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg) ble administrert annenhver uke.

Hos barn fra 6 til 11 år med atopisk dermatitt var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon på $76,3 \pm 37,2$ mikrog/ml når 300 mg (≥ 15 kg) ble administrert hver fjerde uke i AD-1652. Hos barn fra 6 til 11 år ved uke 16 i AD-1434 var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon på $108 \pm 53,8$ mikrog/ml når 300 mg ble administrert hver fjerde uke (≥ 15 kg), og hvor dosen ble økt til 200 mg (≥ 15 til < 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg) annenhver uke. Hos barn fra 6 til 11 år som fikk administrert 300 mg hver fjerde uke, ga innledende doser på 300 mg på dag 1 og 15 lignende steady-state eksponering som en innledende dose på 600 mg på dag 1, basert på PK-simuleringer.

For barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitt og dosering hver fjerde uke med 300 mg (≥ 15 til < 30 kg) eller 200 mg (≥ 5 til < 15 kg) var gjennomsnittlig $\pm$ SD bunnkonsentrasjon ved steady-state henholdsvis $110 \pm 42,8$ mikrog/ml og $109 \pm 50,8$ mikrog/ml.

Astma

Farmakokinetikken til dupilumab hos barn (< 6 år) med astma har ikke blitt undersøkt.

Totalt 107 ungdommer i alderen 12 til 17 år med astma var inkludert i QUEST-studien. Gjennomsnittlig $\pm$ steady-state bunnkonsentrasjon av dupilumab var $107 \pm 51,6$ mikrog/ml og $46,7 \pm 26,9$ mikrog/ml for henholdsvis 300 mg eller 200 mg administrert annenhver uke. Det ble ikke observert noen aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller hos ungdom etter å ha korrigert for kroppsvekt.

I VOYAGE-studien ble farmakokinetikken til dupilumab undersøkt hos 270 pasienter med moderat til alvorlig astma etter subkutan administrasjon av enten 100 mg annenhver uke (for 91 barn som veide < 30 kg) eller 200 mg annenhver uke (for 179 barn som veide $\geq$ 30 kg). Distribusjonsvolumet til dupilumab var ca. 3,7 liter estimert ved PK-populasjonsanalyser. Steady-state konsentrasjoner ble oppnådd innen uke 12. De laveste gjennomsnittlige $\pm$ SD steady-state konsentrasjonene var henholdsvis $58,4 \pm 28,0$ mikrog/ml og $85,1 \pm 44,9$ mikrog/ml. Simulering av en 300 mg dose hver fjerde uke hos barn fra 6 til 11 år med en kroppsvekt $\geq$ 15 kg til < 30 kg og $\geq$ 30 kg til < 60 kg resulterte i anslåtte laveste steady-state konsentrasjonene tilsvarende de konsentrasjonene observert hos henholdsvis 200 mg annenhver uke ($\geq$ 30 kg) og 100 mg annenhver uke (< 30 kg). I tillegg resulterte en simulering av 300 mg hver fjerde uke subkutan hos barn fra 6 til 11 år med kroppsvekt $\geq$ 15 kg til < 60 kg i anslåtte laveste steady-state konsentrasjoner tilsvarende de som ble vist effektive hos voksne og ungdommer. Etter den siste steady-state dosen, var median tid for reduksjon av dupilumabkonsentrasjoner under de lave grensene for deteksjon, estimert ved PK-populasjonsanalyser, 14 til 18 uker for 100 mg annenhver uke, 200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke.

CRSwNP

CRSwNP forekommer vanligvis ikke hos barn. Farmakokinetikken av dupilumab hos pediatriske pasienter (< 18 år) med CRSwNP har ikke blitt undersøkt.

PN

Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatriske pasienter (< 18 år) med PN har ikke blitt undersøkt.

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Totalt 35 ungdommer i alderen 12 til 17 år med eosinofil øsofagitt, som veide $\geq$ 40 kg, ble inkludert i TREET del A og B, og fikk en dose på 300 mg hver uke. Gjennomsnittlig $\pm$ SD steady-state bunnkonsentrasjon av dupilumab var $227 \pm 95,3$ mikrog/ml.

Farmakokinetikken til dupilumab ble undersøkt i en klinisk studie (EoE KIDS del A) hos 36 barn i alderen 1 til 11 år med EoE som fikk dupilumab [$\geq$ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), $\geq$ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke), og $\geq$ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke)]. Gjennomsnittlig $\pm$ steady-state bunnkonsentrasjon av dupilumab var $163 \pm 60,8$ mikrog/ml.

Følgende simuleringer ble utført ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell hos pediatriske pasienter fra 1 til 11 år for å anslå bunnkonsentrasjoner av dupilumab ved steady-state; 200 mg annenhver uke ved kroppsvekt $\geq$ 15 til < 30 kg (170 ± 78 mikrog/ml); 300 mg annenhver uke ved kroppsvekt $\geq$ 30 til < 40 kg (158 ± 63 mikrog/ml); eller 300 mg hver uke ved kroppsvekt $\geq$ 40 kg (276 ± 99 mikrog/ml). Bunnkonsentrasjoner ved steady-state ble også simulert for voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år og for pasienter med kroppsvekt fra $\geq$ 30 til < 40 kg som fikk 300 mg annenhver uke (159 ± 61 mikrog/ml).

Kols

Kols forekommer vanligvis ikke hos barn. Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatriske pasienter (< 18 år) med kols har ikke blitt undersøkt.

Kronisk spontan urtikaria

Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatriske pasienter (< 12 år) med CSU har ikke blitt undersøkt.

Totalt 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU var inkludert i CUPID-studiene A, B og C. Steady-state bunnkonsentrasjonene som ble observert hos de 5 ungdommene med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke eller 200 mg annenhver uke i 24 uker var innenfor området for de individuelle steady-state bunnkonsentrasjonene hos voksne pasienter med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 24 uker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering (inkludert farmakologiske sikkerhetsendepunkter) og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Det mutagene potensiale til dupilumab har ikke blitt evaluert, men imidlertid forventes det ikke at monoklonale antistoffer kan endre DNA eller kromosomer.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med dupilumab. En vurdering av tilgjengelig dokumentasjon relatert til IL-4R α -hemming og toksisitetsdata hos dyr med surrogatantistoffer indikerer ikke økt potensiale for karsinogenitet ved bruk av dupilumab.

Under en studie på reproduksjonstoksisitet hos aper ved bruk av et surrogatantistoff spesifikt rettet mot IL-4R α i ape, ble det ikke observert føtale abnormaliteter ved doser som mettet IL-4R α .

En forbedret pre- og postnatal utviklingsstudie fant ingen bivirkninger hos maternale dyr og deres avkom i opptil 6 måneder etter fødsel.

Fertilitetsstudier utført i hann- og hunnmus ved bruk av et surrogatantistoff mot IL-4R α viste ingen nedsatt fertilitet (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-argininmonohydroklorid
L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
polysorbat 80 (E 433)
natriumacetattrihydrat
eddiksyre, konsentrert (E 260)
sukrose
vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Om nødvendig kan ferdigfylte sprøyter eller ferdigfylte penner fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2 ml oppløsning i en silikonbelagt ferdigfylt sprøyte av klart type 1-glass, med nålebeskytter, med en fiksert 27 gauge 12,7 mm, tynnvegget påsatt kanyle i rustfritt stål.

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt sprøyte
- 2 ferdigfylte sprøyter
- Multipakning som inneholder 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2 ml oppløsning i en silikonbelagt sprøyte av klart type 1-glass i en ferdigfylt penn med en fiksert 27 gauge 12,7 mm, tynnvegget påsatt kanyle i rustfritt stål.

Den ferdigfylte pennen er tilgjengelig enten med en rund hette og ovalt visningsvindu, med en pil rundt, eller med firkantet hette med riller og ovalt visningsvindu uten en pil.

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt penn
- 2 ferdigfylte penner
- 6 ferdigfylte penner
- Multipakning som inneholder 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Omfattende bruksanvisninger for administrering av Dupixent i en ferdigfylt sprøyte eller i en ferdigfylt penn er oppgitt på slutten av pakningsvedlegget.

Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler, skal ikke oppløsningen brukes.

Etter uttak av 300 mg ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn fra kjøleskap, bør den oppnå romtemperatur opp til 25 °C ved å vente i 45 minutter før injisering av Dupixent.

Den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen skal ikke utsettes for varme eller direkte sollys og skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Etter bruk, putt den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i en punkteringssikker beholder og kast den i henhold til lokale krav. Beholderen skal ikke resirkuleres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2017
Dato for siste fornyelse: 02. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dupilumab 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn til engangsbruk inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

Dupilumab er et rent humant monoklonalt antistoff. Dupilumab er fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 2,28 mg polysorbat 80 per 200 mg (1,14 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul, steril, oppløsning, fri for synlige partikler og med en pH på ca. 5,9.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atopisk dermatitt

Voksne og ungdom

Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som er aktuelle for systemisk behandling.

Barn fra 6 måneder til 11 år

Dupixent er indisert til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 måneder til 11 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Astma

Voksne og ungdom

Dupixent er indisert hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon, karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod

og/eller forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), se pkt. 5.1, og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose inhalerte kortikosteroider (ICS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Barn fra 6 til 11 år

Dupixent er indisert hos barn fra 6 til 11 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon, karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller ved forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), se pkt. 5.1, og som er utilstrekkelig kontrollert med moderat til høydose inhalerte kortikosteroider (ICS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Dupixent er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne, ungdom og barn 1 år og eldre, som veier minst 15 kg, som er utilstrekkelig kontrollert av, ikke tåler, eller som ikke er kandidater for konvensjonell medisinsk behandling (se pkt. 5.1).

Kronisk spontan urtikaria (CSU)

Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria hos voksne og ungdom (12 år og eldre), med utilstrekkelig respons på H1-antihistaminer, og som er naive for anti-IgE-behandling mot CSU.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp av helsepersonell som har erfaring innen diagnostisering og behandling av tilstander som dupilumab er indisert for (se pkt. 4.1).

Dosering

Atopisk dermatitt

Voksne

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Anbefalt dose av dupilumab til ungdom fra 12 til 17 år er listet opp i tabell 1.

Tabell 1: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos ungdom fra 12 til 17 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende dose (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 til 11 år er listet opp i tabell 2.

Tabell 2: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos barn fra 6 til 11 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke*, start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

*dosen kan økes til 200 mg annenhver uke hos pasienter med kroppsvekt fra 15 kg til under 60 kg basert på legens vurdering.

Barn fra 6 måneder til 5 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 måneder til 5 år er listet opp i tabell 3.

Tabell 3: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Dupilumab kan brukes alene eller sammen med topikale kortikosteroider. Topikale kalsinevrinhemmere kan brukes, men bør kun være forbeholdt problemområder, som ansikt, nakke, intertriginøse områder eller området rundt genitalia.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling mot atopisk dermatitt. Enkelte pasienter som har delvis respons ved oppstart av behandling, kan fortsatt få bedring ved behandling utover 16 uker. Dersom avbrudd i behandling med dupilumab skulle bli nødvendig, kan pasienter likevel reintrodures for behandling med vellykket utfall.

Astma

Voksne og ungdom

Anbefalt dose av dupilumab til voksne og ungdom (12 år og eldre) er:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg), etterfulgt av 200 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.
- For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og komorbid moderat til alvorlig atopisk dermatitt eller voksne med komorbid alvorlig kronisk rhinosinusitt med nasal polypose: En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.

Barn fra 6 til 11 år

Anbefalt dose av dupilumab til barn fra 6 til 11 år er listet opp i tabell 4.

Tabell 4: Dupilumabdose ved subkutan administrasjon hos barn med astma fra 6 til 11 år

Kroppsvekt	Innledende og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For barn (6 til 11 år) med astma og komorbid alvorlig atopisk dermatitt, som ved godkjent indikasjon, er anbefalt dose gitt i tabell 2.

Pasienter som bruker orale kortikosteroider samtidig, kan redusere steroiddosen ved klinisk forbedring med dupilumab (se pkt. 5.1). Det anbefales at reduksjon av steroider gjøres gradvis (se pkt. 4.4).

Dupilumab er til langtidsbehandling. Legen bør minst én gang i året vurdere behovet for videre behandling ut ifra pasientens kontroll av astmaen.

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Anbefalt dose av dupilumab for voksne, ungdommer og barn fra 1 år og eldre som veier minst 15 kg er listet opp i tabell 5.

Tabell 5: Dupilumabdose ved subkutan administrering hos voksne, ungdom og barn fra 1 år med EoE

Kroppsvekt	Dose
15 kg til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 kg til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Dupilumab er til langtidsbehandling.

Kronisk spontan urtikaria (CSU)

Voksne

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke.

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Anbefalt dose av dupilumab til ungdom fra 12 til 17 år er listet opp i tabell 6.

Tabell 6: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos ungdom fra 12 til 17 år med CSU

Kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Dosering utover 24 uker har ikke blitt undersøkt ved CSU. Etter 24 uker bør behovet for videre behandling vurderes jevnlig. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist noen respons etter 24 ukers behandling mot CSU.

Glemt dose

Dersom en dose som administreres hver uke glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig, og en ny doseringsplan startes basert på denne datoen.

Dersom en dose som administreres annenhver uke glemmes, skal injeksjonen administreres innen 7 dager fra den glemte dosen, og deretter skal pasientens opprinnelige doseringsplan fortsettes. Dersom den glemte dosen ikke administreres innen 7 dager, skal det ventes til neste dose i den opprinnelige doseringsplanen.

Dersom en dose som administreres hver 4. uke glemmes, skal injeksjonen administreres innen 7 dager fra den glemte dosen, og deretter skal pasientens opprinnelige doseringsplan fortsettes. Dersom den

glemte dosen ikke administreres innen 7 dager, gis en dose og en ny doseringsplan startes, basert på denne datoen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for eldre (≥ 65 år) pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Svært begrensede data er tilgjengelig fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Kroppsvekt

Det anbefales ingen dosejustering i henhold til kroppsvekt hos pasienter fra 12 år og eldre med astma, eller hos voksne med atopisk dermatitt eller CSU (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med atopisk dermatitt under 6 måneder har ikke blitt fastslått. Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med kroppsvekt < 5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med alvorlig astma under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med EoE under 1 år, eller med en kroppsvekt < 15 kg har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet og effekt av dupilumab hos barn med CSU under 12 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Dupilumab i ferdigfylt penn er beregnet til bruk hos voksne og barn fra 2 år og eldre.

Dupilumab i ferdigfylt sprøyte er beregnet til bruk hos voksne og barn fra 6 måneder og eldre.

Dupilumab i ferdigfylt penn er ikke beregnet til bruk hos barn under 2 år.

Dupilumab administreres som subkutan injeksjon i lår eller mage, bortsett fra et område 5 cm rundt navlen. Dersom en annen person setter injeksjonen, kan øvre del av armen også brukes.

Hver ferdigfylte sprøyte eller ferdigfylte penn er kun til engangsbruk.

For indikasjoner der det kreves en innledende dose på 400 mg (se Dosering i pkt. 4.2), administreres to 200 mg injeksjoner etter hverandre på to forskjellige injeksjonssteder.

Det anbefales å skifte injeksjonssted for hver injeksjon. Injisering av dupilumab i hud som er øm, skadet eller som har blåmerker eller arr skal unngås.

Dupilumab kan injiseres av pasienten selv eller administreres av pasientens omsorgsperson, dersom helsepersonell mener at dette er hensiktsmessig. Riktig opplæring skal gis til pasienter og/eller omsorgspersoner vedrørende forberedelse og administrering av dupilumab før bruk i henhold til bruksanvisningen, som er i slutten av pakningsvedlegget. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at dupilumab gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn fra 6 måneder til under 12 år anbefales det at dupilumab gis av en omsorgsperson.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Akutte astma- eller kols-eksaserbasjoner

Dupilumab skal ikke brukes til å behandle akutte symptomer eller akutte eksaserbasjoner forårsaket av astma eller kols. Dupilumab skal ikke brukes til å behandle akutt bronkospasme eller status asthmaticus.

Kortikosteroider

Det anbefales at systemiske, topikale eller inhalerte kortikosteroider ikke seponeres brått ved oppstart av behandling med dupilumab. Ved behov bør reduksjoner i kortikosteroiddosen skje gradvis, og utføres under direkte overvåkning av lege. En reduksjon i kortikosteroiddosen kan være forbundet med systemiske seponeringsreaksjoner og/eller avdekke tilstander som tidligere ble undertrykket av den systemiske kortikosteroidbehandlingen.

Type 2 inflammasjonsmarkører kan være dempet som følge av systemisk bruk av kortikosteroider. Dette bør tas i betraktning ved avgjørelse av type 2-status hos pasienter som bruker orale kortikosteroider (se pkt. 5.1).

Overfølsomhet

Dersom en systemisk overfølsomhetsreaksjon oppstår (umiddelbar eller forsinket) må administrering av dupilumab avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling iverksettes. Tilfeller av anafylaktisk reaksjon, angioødem og serumsykdom/serumsykdom-lignende reaksjoner har blitt rapportert. Anafylaktiske reaksjoner og angioødem har oppstått fra minutter til opptil syv dager etter injeksjon med dupilumab (se pkt. 4.8).

Eosinofile tilstander

Tilfeller av eosinofil pneumoni og tilfeller av vaskulitt som er forenlig med eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA) er rapportert ved behandling med dupilumab hos voksne pasienter som deltok i studieprogrammet for astma. Tilfeller med vaskulitt som er forenlig med EGPA er rapportert ved behandling med dupilumab og placebo hos voksne pasienter med komorbid astma i studieprogrammet for CRSwNP. Leger bør være oppmerksomme på vaskulittutslett, forverrede lungesyntomer, hjertekomplikasjoner og/eller nevropati hos pasienter med eosinofili. Pasienter som behandles for astma kan få alvorlig systemisk eosinofili som noen ganger har kliniske symptomer på eosinofil pneumoni eller vaskulitt som er forenlig med EGPA; tilstander som ofte behandles med systemiske kortikosteroider. Disse hendelsene kan vanligvis, men ikke alltid, være forbundet med reduksjon av orale kortikosteroider.

Infeksjon med helminter

Pasienter med kjent helmintinfeksjon ble ekskludert fra å delta i kliniske studier. Dupilumab kan påvirke immunresponsen mot helmintinfeksjon ved å hemme IL-4-/IL-13-signaler. Pasienter med allerede eksisterende helmintinfeksjon skal behandles før oppstart med dupilumab. Dersom pasienter blir infisert under pågående behandling med dupilumab og ikke responderer på behandling med antihelmintika skal behandling med dupilumab seponeres inntil infeksjonen er bekjempet. Tilfeller av

enterobiasis ble rapportert hos barn fra 6 til 11 år som deltok i det pediatrike studieprogrammet for astma (se pkt. 4.8).

Konjunktivitt og keratitt-relaterte hendelser

Konjunktivitt og keratitt-relaterte hendelser er rapportert med dupilumab, hovedsakelig hos pasienter med atopisk dermatitt. Noen pasienter rapporterte om synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn) assosiert med konjunktivitt eller keratitt (se pkt. 4.8).

Pasienter skal rådes til å rapportere nyoppståtte eller forverrende øyesymptomer til helsepersonell. Pasienter under behandling med dupilumab som utvikler vedvarende konjunktivitt etter standard behandling eller tegn og symptomer som kan tyde på keratitt skal få utført en oftalmologisk undersøkelse, etter behov (se pkt. 4.8).

Pasienter med komorbid astma

Pasienter som bruker dupilumab og som også har komorbid astma skal rådes til å ikke justere eller avbryte deres astmabehandlinger uten å forhøre seg med lege. Pasienter med komorbid astma skal overvåkes nøye etter seponering av dupilumab.

Vaksinasjoner

Samtidig bruk av levende og levende attenuerte vaksiner med dupilumab skal unngås, da klinisk sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått. Før behandling med dupilumab anbefales det at pasienter revaksineres med levende og levende attenuert immunisering i henhold til dagens retningslinjer for immunisering. Kliniske data for å støtte mer spesifikk veiledning om administrering av levende og levende attenuerte vaksiner hos pasienter behandlet med dupilumab er ikke tilgjengelig. Immunrespons mot Tdap-vaksine og meningokokk polysakkaridvaksine er blitt undersøkt, se pkt. 4.5.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 200 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 2,28 mg polysorbat 80 per 200 mg (1,14 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Immunresponser etter vaksiner ble evaluert i en studie der pasienter med atopisk dermatitt ble behandlet én gang ukentlig i 16 uker med 300 mg dupilumab. Etter 12 ukers administrering med dupilumab ble pasientene vaksinert med en Tdap-vaksine (T-celle-avhengig) og en meningokokk polysakkaridvaksine (T-celle-uavhengig), der immunresponsen ble evaluert 4 uker senere. Antistoff-responsen til både tetanusvaksinen og meningokokk polysakkaridvaksinen var tilsvarende hos pasienter behandlet med dupilumab og placebo. Ingen uheldige interaksjoner mellom noen av de inaktiverede vaksinene og dupilumab ble observert i studien.

Pasienter som bruker dupilumab kan derfor få inaktiverede eller ikke-levende vaksiner. For informasjon om levende vaksiner, se pkt. 4.4.

Effekten av dupilumab på farmakokinetikken (PK) til CYP-substrater ble evaluert i en klinisk studie på pasienter med atopisk dermatitt. Innsamlede data fra studien ga ingen indikasjon på at dupilumab hadde klinisk relevant effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2C9.

Det forventes ikke at dupilumab påvirker farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler. Basert på populasjonsanalysen hadde vanlig administrerte legemidler ingen effekt på farmakokinetikken til dupilumab hos pasienter med moderat til alvorlig astma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av dupilumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Dupilumab bør kun brukes ved graviditet dersom potensielle fordeler oppveier risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent hvorvidt dupilumab utskilles i morsmelk hos mennesker eller absorberes systemisk etter inntak. Det må avgjøres om enten amming eller behandling med dupilumab skal opphøre etter å ha vurdert fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dupilumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved atopisk dermatitt, astma og CRSwNP var reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter og hevelse), konjunktivitt, allergisk konjunktivitt, artralgi, oral herpes og eosinofili. Ytterligere en bivirkning, blåmerke på injeksjonsstedet, ble rapportert ved EoE og kols. Ytterligere bivirkninger på injeksjonsstedet som indurasjon og dermatitt ble rapportert ved kols og CSU. Ytterligere bivirkninger som utslett på injeksjonsstedet ble rapportert ved kols, og hematom på injeksjonsstedet ble rapportert ved CSU. Sjeldne tilfeller av serumsykdom, serumsykdomlignende reaksjoner, anafylaktisk reaksjon og ulcerøs keratitt har blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene for dupilumab som er presentert i tabell 7, kom hovedsakelig fra 12 randomiserte, placebokontrollerte studier, inkludert pasienter med atopisk dermatitt, astma og CRSwNP. Disse studiene involverte 4206 pasienter som fikk dupilumab og 2326 pasienter som fikk placebo i den kontrollerte perioden, og er representative for den samlede sikkerhetsprofilen til dupilumab.

Bivirkninger observert i kliniske studier og/eller etter markedsføring er listet opp i tabell 7 i henhold til organklasser og frekvens, med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkningstabell

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Vanlige	Konjunktivitt* Oral herpes*
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Vanlige	Eosinofili
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige Sjeldne	Angioødem [#] Anafylaktisk reaksjon Serumsykdome Serumsykdomlignende reaksjoner
<i>Øyesykdommer</i>	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Allergisk konjunktivitt* Keratitt* [#] Blefaritt* [†] Pruritus i øyet* [†] Tørre øyne* [†] Ulcerøs keratitt* ^{†#}
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Mindre vanlige	Utslett i ansikt [#]
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige	Artralgi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter, hevelser og blåmerke)

*øyesykdommer og oral herpes forekom hovedsakelig i studiene på atopisk dermatitt.

[†]hyppigheten av pruritus i øyet, blefaritt og tørre øyne var vanlig og ulcerøs keratitt var mindre vanlig i studiene på atopisk dermatitt.

[#]fra rapportering etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon, angioødem og serumsykdome/serumsykdom-lignende reaksjon har blitt rapportert etter administrering av dupilumab (se pkt. 4.4).

Konjunktivitt og keratitt relaterte hendelser

Konjunktivitt og keratitt forekom hyppigere hos pasienter med atopisk dermatitt som fikk dupilumab sammenlignet med placebo i studier om atopisk dermatitt. De fleste pasientene med konjunktivitt eller keratitt fikk bedring eller var under bedring i behandlingsperioden. I langtidsstudien OLE om atopisk dermatitt (AD-1225) var hyppigheten av konjunktivitt og keratitt ved år 5 tilsvarende som i dupilumabarmen i placebokontrollerte atopisk dermatitt-studier. Blant astma- og kols-pasienter var hyppigheten av konjunktivitt og keratitt lav og tilsvarende mellom dupilumab og placebo. Hos pasienter med CRSwNP og prurigo nodularis (PN) var frekvensen av konjunktivitt høyere hos gruppen som fikk dupilumab enn hos gruppen som fikk placebo, men den var lavere enn frekvensen av konjunktivitt observert hos pasienter med atopisk dermatitt. Hos pasienter med EoE og CSU var frekvensen av konjunktivitt lav og lik mellom dupilumab- og placebogruppene. Det var ingen tilfeller av keratitt i studieprogrammene for CRSwNP, PN, EoE og CSU (se pkt. 4.4).

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum ble rapportert hos < 1 % i dupilumab-gruppen og hos < 1 % i placebogruppen under monoterapi-studiene på atopisk dermatitt hos voksne på 16 uker. I studien hos voksne med atopisk dermatitt med dupilumab + TCS på 52 uker ble eczema herpeticum rapportert hos 0,2 % i dupilumab + TCS-gruppen og 1,9 % i placebo + TCS-gruppen. Denne hyppigheten forble stabil ved år 5 i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Eosinofili

Pasienter som ble behandlet med dupilumab, hadde en større gjennomsnittlig initial økning i eosinofilverdi fra baseline sammenlignet med pasienter behandlet med placebo ved indikasjonene atopisk dermatitt, astma, CRSwNP, kols og CSU. Eosinofilverdiene falt til nær baselinenivå under studiebehandlingen og returnerte til baseline under den åpne astma sikkerhets forlengelsesstudien (TRAVERSE). De gjennomsnittlige eosinofilverdiene i blod ble redusert til under baseline ved uke 20 og var opprettholdt i opptil 5 år i langtidsstudien OLE (AD-1225). Sammenlignet med placebo ble det ikke sett noen økning i gjennomsnittlig eosinofiltall i blodet ved PN (PRIME og PRIME2). Gjennomsnittlig og median eosinofiltall i blod falt til nær baseline eller holdt seg under baselinenivå ved EoE og kols (BOREAS og NOTUS) under studiebehandlingen.

Behandlingsrelatert eosinofili (≥ 5000 celler/mikrol) ble sett hos < 3 % av pasienter behandlet med dupilumab og $< 0,5$ % av pasienter behandlet med placebo (studiene SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST og VOYAGE; SINUS-24, SINUS-52; PRIME og PRIME2; TREET del A og B; BOREAS og NOTUS, samt studiene CUPID A, B og C).

Behandlingsrelatert eosinofili (≥ 5000 celler/mikrol) ble sett hos 8,4 % av pasienter behandlet med dupilumab og 0 % av pasienter behandlet med placebo i studien AD-1539. Median eosinofiltall falt under baseline ved slutten av behandlingsperioden.

Infeksjoner

I de 16 uker lange kliniske monoterapistudiene hos voksne med atopisk dermatitt ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,0 % av pasientene behandlet med placebo og 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab. I den 52 uker lange CHRONOS-studien hos voksne med atopisk dermatitt ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,6 % av pasientene behandlet med placebo og 0,2 % av pasientene behandlet med dupilumab. Hyppigheten av alvorlige infeksjoner forble stabilt ved år 5 i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Ingen økning i total forekomst av infeksjoner med dupilumab sammenlignet med placebo ble sett i samlet sikkerhetsdata i de kliniske studiene på astma. I 24-ukers samlet sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,0 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,1 % av pasientene behandlet med placebo. I den 52-uker lange QUEST-studien ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,4 % av pasientene behandlet med placebo.

Det var ikke observert en økning i total forekomst av infeksjoner med dupilumab sammenlignet med placebo i samlet sikkerhetsdata fra de kliniske studiene på CRSwNP. I den 52-uker lange SINUS-52-studien ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene behandlet med dupilumab og 1,3 % av pasientene behandlet med placebo.

Det ble ikke sett noen økning i totalforekomst av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlet sikkerhetsdata for de kliniske studiene på PN. I samlet sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 1,3 % av pasientene som ble behandlet med dupilumab og 1,3 % av pasientene som ble behandlet med placebo.

Den totale forekomsten av infeksjoner var numerisk høyere med dupilumab (32,0 %) sammenlignet med placebo (24,8 %) i 24-ukers samlet sikkerhetsdata for EoE TREET-studiene (del A og B). Den totale forekomsten av infeksjoner var numerisk høyere med placebo (41,2 %) sammenlignet med dupilumab (35,8 %) i EoE KIDS (del A)-studien. I 24-ukers samlet sikkerhetsdata for EoE TREET (del A og B)-studiene ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab og 0 % av pasientene behandlet med placebo. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i EoE KIDS (del A)-studien. Øvre luftveisinfeksjoner bestående av flere termer, inkludert, men ikke begrenset til, COVID-19, sinusitt og øvre luftveisinfeksjon var numerisk høyere med dupilumab (17,2 %) sammenlignet med placebo (10,3 %) i EoE TREET (del A og B), og med dupilumab (26,9 %) sammenlignet med placebo (20,6 %) i EoE KIDS (del A)-studien.

Det ble ikke sett noen økning i totalforekomst av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlede sikkerhetsdata for de kliniske studiene på kols. Alvorlige infeksjoner ble

rapportert hos 4,9 % av pasientene behandlet med dupilumab og hos 4,8 % av pasientene behandlet med placebo.

Det ble ikke sett noen økning i den totale forekomsten av infeksjoner ved bruk av dupilumab sammenlignet med placebo i samlede sikkerhetsdata for de kliniske studiene på CSU. I samlede sikkerhetsdata ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,5 % av pasientene behandlet med dupilumab og hos 0,5 % av pasientene behandlet med placebo.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det risiko for immunogenisitet med dupilumab.

Anti-legemiddelstoff-antistoff (ADA)-responser ble generelt ikke ansett å ha innvirkning på eksponering, sikkerhet eller effekt av dupilumab.

Omtrent 5 % av pasientene med atopisk dermatitt, astma eller CRSwNP som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 52 uker, utviklet ADA mot dupilumab. Omtrent 2 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 2 % hadde nøytraliserende antistoffer. Lignende resultater ble observert hos voksne pasienter med PN som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 24 uker, barn (fra 6 måneder til 11 år) med atopisk dermatitt som fikk enten dupilumab 200 mg annenhver uke, 200 mg hver fjerde uke eller 300 mg hver fjerde uke i 16 uker og pasienter (6 til 11 år) med astma som fikk dupilumab 100 mg annenhver uke eller 200 mg annenhver uke i 52 uker. Tilsvarende ADA-responser ble observert hos voksne pasienter med atopisk dermatitt behandlet med dupilumab i opptil 5 år i langtidsstudien OLE (AD-1225).

Omtrent 16 % av ungdomspasientene med atopisk dermatitt som fikk dupilumab 300 mg eller 200 mg annenhver uke i 16 uker, utviklet antistoffer mot dupilumab. Omtrent 3 % utviste vedvarende ADA-responser, og omtrent 5 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 9 % av pasientene med astma som fikk dupilumab 200 mg annenhver uke i 52 uker, utviklet antistoffer mot dupilumab. Omtrent 4 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 4 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 1 % av pasientene som var 1 år og eldre med EoE som fikk dupilumab 300 mg hver uke (≥ 40 kg), 300 mg annenhver uke (≥ 30 til < 60 kg), 200 mg annenhver uke (≥ 15 til < 30 kg), eller 100 mg annenhver uke (≥ 5 til < 15 kg) i 52 uker utviklet antistoffer mot dupilumab. ADA-respons var hverken vedvarende eller nøytraliserende.

Omtrent 8 % av pasientene med kols som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 52 uker utviklet antistoffer mot dupilumab, omtrent 3 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 3 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Omtrent 4,7 % av de voksne pasientene med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke og ungdom med CSU som fikk dupilumab 300 mg eller 200 mg annenhver uke i 24 uker utviklet antistoffer mot dupilumab, omtrent 0,5 % utviste vedvarende ADA-respons, og omtrent 1 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Uavhengig av alder eller populasjon, var inntil 7 % av pasientene i placebogruppene positive for antistoffer mot dupilumab. Opp til 3 % utviste vedvarende ADA-respons, og opp til 2 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Mindre enn 1 % av pasientene som fikk dupilumab ved godkjente doseringsregimer utviste responser i form av høye ADA-titre forbundet med redusert eksponering og effekt. I tillegg hadde én pasient serumsykdom og én serumsykdom-lignende reaksjon ($< 0,1$ %) forbundet med høye ADA-titre (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Atopisk dermatitt

Ungdom (12 til 17 år)

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 250 pasienter fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD-1526). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab, etter 16 uker med monitorering, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne med atopisk dermatitt.

Barn fra 6 til 11 år

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 367 pasienter fra 6 til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt (AD-1652). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab med samtidig TCS, til og med uke 16, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og ungdommer med atopisk dermatitt.

Barn fra 6 måneder til 5 år

Sikkerheten til dupilumab med samtidig TCS ble vurdert i en studie med 161 pasienter fra 6 måneder til 5 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Studien inkluderte en undergruppe på 124 pasienter med alvorlig atopisk dermatitt (AD-1539). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab med samtidig TCS, til og med uke 16, lignende sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med atopisk dermatitt.

Atopisk dermatitt på hender og føtter

Sikkerheten til dupilumab ble vurdert i en studie med 27 pediatriske pasienter fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter (AD-1924). Hos disse pasientene var sikkerhetsprofilen til dupilumab, til og med uke 16, i samsvar med sikkerhetsprofilen fra studier hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 måneder og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt.

Astma

Ungdom (12 til 17 år)

Totalt 107 ungdommer med astma i alderen 12 år til 17 år ble inkludert i den 52-uker lange QUEST-studien. Sikkerhetsprofilen som ble observert var lignende den som var sett hos voksne.

Langtidssikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 89 ungdomspasienter, som ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie på moderat til alvorlig astma (TRAVERSE). I denne studien ble pasientene fulgt i opptil 96 uker. Sikkerhetsprofilen for dupilumab i TRAVERSE var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i pivotale astmastudier med behandling i opptil 52 uker.

Barn fra 6 til 11 år

Hos barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma (VOYAGE) ble tilleggsvirkningen enterobiasis rapportert hos 1,8 % (5 pasienter) i dupilumabgruppene og ingen i placebogruppen. Alle tilfeller med enterobiasis var milde til moderate, og pasientene frisknet til med antihelminetikabehandling uten seponering av dupilumabbehandling.

Hos barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma ble eosinofili (eosinofile celler i blod ≥ 3000 celler/mikrol eller ansett som en bivirkning av utprøver) rapportert hos 6,6 % i dupilumabgruppene og 0,7 % i placebogruppen. De fleste eosinofilitilfellene var milde til moderate, og ikke assosiert med noen kliniske symptomer. Disse tilfellene var forbigående, minsket over tid, og førte ikke til seponering av dupilumabbehandling.

Langtidssikkerheten for dupilumab ble undersøkt i en åpen utvidelsesstudie (EXCURSION) hos barn i alderen 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma som tidligere deltok i VOYAGE. Av 365 pasienter som ble inkludert i EXCURSION, var det 350 som fullførte 52 uker med behandling. 228 pasienter fullførte en kumulativ behandlingsslengde på 104 uker (VOYAGE og EXCURSION). Langtidssikkerhetsprofilen for dupilumab i EXCURSION var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i den pivotale astmastudien (VOYAGE) ved 52-ukers behandling.

EoE

Ungdom (12 til 17 år)

Totalt 99 ungdommer med EoE i alderen 12 til 17 år ble inkludert i TREET-studiene (del A og B). Sikkerhetsprofilen som ble observert var lignende den som var sett hos voksne.

Barn fra 1 til 11 år

Sikkerheten til dupilumab ble undersøkt i en studie hos 101 barn i alderen 1 til 11 år med EoE (EoE KIDS del A). Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos disse pasientene ved uke 16 var lignende den som ble observert hos voksne og ungdom fra 12 til 17 år med EoE.

Totalt 98 pasienter som fullførte del A ble tilbudt muligheten til å delta i en 36-ukers forlengelsesperiode med aktiv behandling (EoE KIDS del B). Sikkerhetsprofilen for dupilumab ved uke 52 var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16.

Kronisk spontan urtikaria

Ungdom (fra 12 til 17 år)

Sikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU som var inkludert i CUPID (studie A, B og C). En bivirkning ble rapportert hos en ungdom behandlet med dupilumab.

Langtidssikkerhet

Atopisk dermatitt

Sikkerhetsprofilen for dupilumab + TCS (CHRONOS) hos voksne pasienter med atopisk dermatitt til uke 52 var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 16. Langtidssikkerheten for dupilumab ble evaluert i en åpen forlengelsesstudie med pasienter i alderen 6 måneder til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD-1434). Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos pasienter fulgt gjennom uke 52 var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i studiene AD-1526, AD-1652 og AD-1539. Langtidssikkerhetsprofilen for dupilumab observert hos barn og ungdom var i samsvar med det som ble observert hos voksne med atopisk dermatitt.

Langtidssikkerheten ved gjentagende doser av dupilumab ble evaluert i en fase 3, multisenter, åpen forlengelsesstudie (AD-1225) hos 2677 voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt utsatt for en 300 mg ukentlig dosering (99,7 %), inkludert 179 som fullførte minst 260 uker av studien. Langtidssikkerhetsprofilen observert i denne studien opptil 5 år var generelt sett i samsvar med sikkerhetsprofilen til dupilumab observert i kontrollerte studier.

Astma

Sikkerhetsprofilen for dupilumab i den 96-ukers langtidssikkerhetsstudien (TRAVERSE) var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i pivotale astmastudier med behandling i opptil 52 uker.

Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos barn med astma i alderen 6 til 11 år som deltok i den 52-ukers langtidssikkerhetsstudien (EXCURSION) var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i den pivotale astmastudien (VOYAGE) ved 52-ukers behandling.

CRSwNP

Sikkerhetsprofilen for dupilumab hos voksne med CRSwNP gjennom uke 52 var i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 24.

Eosinofil øsofagitt

Sikkerhetsprofilen for dupilumab gjennom uke 52 hos voksne og ungdom 12 år og eldre (TREET del C) og hos barn i alderen 1 til 11 år (EoE KIDS del B) var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i uke 24 i TREET del A og B og i uke 16 i EoE KIDS del A.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av dupilumab. I tilfeller av overdose skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk støttebehandling iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, midler mot dermatitt, ekskl. kortikosteroider, ATC-kode: D11AH05

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et rekombinant, humant, monoklonalt IgG4-antistoff som hemmer interleukin-4- og interleukin-13-signalering. Dupilumab hemmer IL-4-signalering via type I-reseptorer (IL-4R α / γ C) og både IL-4- og IL-13-signalering via type II-reseptorer (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 og IL-13 er viktige drivere av type 2 inflammasjonssykdom hos mennesker, som atopisk dermatitt, astma, EoE og CSU. Blokkering av IL-4/IL-13-signalveien med dupilumab hos pasienter reduserer mange av mediatorene for type 2-inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier på atopisk dermatitt var behandling med dupilumab forbundet med reduksjoner fra baseline i konsentrasjoner av type 2 biomarkører for immunitet, som tymus- og aktiveringsregulert kjemokin (TARC/CCL17), total serum-IgE og allergenspesifikt IgE i serum. En reduksjon i laktatdehydrogenase (LDH), en biomarkør knyttet til sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad av atopisk dermatitt, ble observert ved dupilumab-behandling hos voksne og ungdommer med atopisk dermatitt.

Hos voksne og ungdommer med astma, reduserte dupilumabbehandling markant FeNO og sirkulerende konsentrasjoner av eotaksin-3, totalt IgE, allergenspesifikt IgE, TARC og periostin, type 2-biomarkører evaluerte i kliniske studier sammenlignet med placebo. Disse reduksjonene i type 2 inflammasjonsmarkører var tilsvarende for behandlingsregimene med 200 mg annenhver uke og 300 mg annenhver uke. Hos barn (6 til 11 år) med astma, reduserte dupilumabbehandling markant FeNO og sirkulerende konsentrasjoner av totalt IgE, allergenspesifikt IgE og TARC, type 2-biomarkører evaluerte i kliniske studier sammenlignet med placebo. Disse markørene var nær maksimal undertrykking etter 2 ukers behandling, med unntak av IgE som falt saktere. Disse effektene ble opprettholdt gjennom behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet ved atopisk dermatitt

Ungdom med atopisk dermatitt (fra 12 til 17 år)

Effekt og sikkerhet av dupilumab som monoterapi hos ungdom ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1526), med 251 ungdommer fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD). AD ble definert etter Investigator's Global Assessment (IGA)-score ≥ 3 i en samlet vurdering av AD-lesjoner på en alvorlighetsskala fra 0 til 4, en Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 på en skala fra 0 til 72, og minimum affisert kroppsoverflate (BSA) på ≥ 10 %. Kvalifiserte pasienter som ble inkludert i denne studien hadde en

historie med utilstrekkelig respons på topikal behandling.

Pasientene fikk dupilumab administrert som subkutan (s.c.) injeksjon, enten som: 1) en innledende dose på 400 mg dupilumab (to injeksjoner på 200 mg) på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke for pasienter med baseline vekt < 60 kg, eller en innledende dose på 600 mg dupilumab (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke for pasienter med baseline vekt ≥ 60 kg; eller 2) en innledende dose på 600 mg dupilumab (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver 4. uke uavhengig av baseline kroppsvekt; eller 3) tilsvarende med placebo. Dersom behandling av uutholdelige symptomer var nødvendig, kunne pasienter få tilleggsbehandling etter skjønnsmessig vurdering fra utprøver. Pasienter som fikk tilleggsbehandling ble ansett som ikke-respondere.

I denne studien var gjennomsnittsalderen 14,5 år, median vekt var 59,4 kg, 41,0 % var kvinner, 62,5 % var av europeisk opprinnelse, 15,1 % var av asiatisk opprinnelse, 12,0 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. Ved baseline hadde 46,2 % av pasienter IGA-score på 3 (moderat AD), 53,8 % av pasienter hadde baseline IGA på 4 (alvorlig AD), gjennomsnittlig BSA-involvering var 56,5 % og 42,4 % av pasienter hadde mottatt tidligere systemisk immunsuppressiva. I tillegg var gjennomsnittlig "Eczema Area and Severity Index" (EASI)-score ved baseline 35,5, gjennomsnittlig ukentlig pruritus på numerisk rangskala (NRS) ved baseline 7,6, gjennomsnittlig "Patient Oriented Eczema Measure" (POEM)-score ved baseline 21,0, og gjennomsnittlig "Children Dermatology Life Quality Index" (CDLQI) ved baseline 13,6. Samlet hadde 92,0 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand, 65,6 % hadde allergisk rhinitt, 53,6 % hadde astma og 60,8 % hadde matallergi.

Det ko-primære endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal") forbedring på minst 2 poeng og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI).

Klinisk respons

Effektresultatene ved uke 16 for studien på atopisk dermatitt hos ungdom er presentert i tabell 8.

Tabell 8: Effektresultater for dupilumab i studien av atopisk dermatitt hos ungdom ved uke 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) og 300 mg (≥ 60 kg) annenhver uke
Randomiserte pasienter	85^a	82^a
IGA 0 eller 1 ^b , % respondere ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % respondere ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % respondere ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI 90, % respondere ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Pruritus på NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	9,5 %	63,4 % ^e

^afullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^brespondere ble definert som et individ med IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”) med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en IGA-skala fra 0-4.

^cpasienter som fikk tilleggsbehandling eller med mangelfull data ble ansett som ikke-respondere (hhv. 58,8 % og 20,7 % i placebo- og dupilumab-armene).

^dp-verdi $< 0,0001$ (statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet)

^enominell p-verdi $< 0,0001$

En større prosentandel av pasienter randomisert til placebo hadde behov for tilleggsbehandling (topikale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider, eller systemisk ikke-steroid immunsuppressiva), sammenlignet med dupilumab-gruppen (hhv. 58,8 % og 20,7 %).

En signifikant større andel av pasienter randomisert til dupilumab oppnådde en rask bedring i pruritus på NRS sammenlignet med placebo (definert som ≥ 4 poeng forbedring så tidlig som i uke 4; nominell $p < 0,001$), og andelen av pasienter som responderte på pruritus på NRS fortsatte å øke gjennom behandlingsperioden.

Dupilumab-gruppen forbedret signifikant pasientrapporterte symptomer, påvirkningen av AD på søvn- og helse relatert livskvalitet ved uke 16, målt etter POEM- og CDLQI-score, sammenlignet med placebo.

Langtidseffekten av dupilumab hos ungdom med moderat til alvorlig AD, som tidligere hadde deltatt i kliniske studier med dupilumab, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien antyder at klinisk nytte ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52.

Pediatrisk populasjon (fra 6 til 11 år)

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos pediatriske pasienter med samtidig bruk av TCS ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1652), hos 367 personer fra 6 til 11 år med alvorlig AD med IGA-score på 4 (skala fra 0 til 4), EASI-score ≥ 21 (skala fra 0 til 72), og minimum BSA-involvering på ≥ 15 %. Kvalifiserte pasienter som ble inkludert i denne studien hadde en historie med utilstrekkelig respons på topikal behandling. Inklusjon ble stratifisert etter baseline vekt (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pasienter i gruppen med dupilumab annenhver uke + TCS med baseline vekt < 30 kg, fikk en innledende dose på 200 mg på dag 1, etterfulgt av 100 mg annenhver uke fra uke 2 til uke 14. Pasienter med baseline vekt ≥ 30 kg fikk en innledende dose på 400 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke fra uke 2 til uke 14. Pasienter i dupilumab hver fjerde uke + TCS-gruppen fikk en innledende dose på 600 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12, uavhengig av vekt.

I denne studien var gjennomsnittsalderen 8,5 år, median vekt var 29,8 kg, 50,1 % var jenter, 69,2 % var av europeisk opprinnelse, 16,9 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse og 7,6 % var av asiatisk opprinnelse. Ved baseline var gjennomsnittlig BSA-involvering 57,6 % og 16,9 % av pasienter hadde fått systemiske ikke-steroidale immunsuppressiver tidligere. I tillegg var gjennomsnittlig EASI-score ved baseline 37,9, og den ukentlige gjennomsnittlige score på daglig verste kløe var 7,8 på en skala fra 0-10, gjennomsnittlig SCORAD-score ved baseline var 73,6, POEM-score ved baseline var 20,9, og gjennomsnittlig CDLQI ved baseline var 15,1. Samlet hadde 91,7 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand, 64,4 % hadde matallergier, 62,7 % hadde andre allergier, 60,2 % hadde allergisk rhinitt og 46,7 % hadde astma.

Det ko-primære endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”) forbedring på minst 2 poeng og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI).

Klinisk respons

Resultatene for de godkjente doseregimene er presentert etter baseline vekt i tabell 9.

Tabell 9: Effekresultater for dupilumab ved samtidig bruk av TCS i AD-1652 ved uke 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg hver 4. uke^d + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg annenhver uke^e + TCS	Placebo + TCS
	(n = 122)	(n = 123)	(n = 59)	(n = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 eller 1 ^b , % respondere ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % respondere ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI 75, % respondere ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI 90, % respondere ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/- SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus på NRS (≥ 4 poeng forbedring), % respondere ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥ 6 poeng forbedring), % respondere	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^afullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^brespondere ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 (“ingen” eller “minimal”).

^cpasienter som fikk tilleggsbehandling eller med mangelfull data ble ansett som ikke-respondere.

^dpå dag 1 fikk pasientene 600 mg dupilumab (se pkt. 5.2).

^epå dag 1 fikk pasientene 400 mg dupilumab (baseline vekt ≥ 30 kg).

^fp-verdi < 0,0001 (statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet)

^gnominelle p-verdier < 0,0001

^hnominell p-verdi = 0,0002

En større andel av pasienter randomisert til dupilumab + TCS oppnådde en forbedring i pruritus på NRS sammenlignet med placebo + TCS (definert som ≥ 4 poeng forbedring i uke 4).

Dupilumab-gruppene hadde en signifikant forbedring av pasientrapporterte symptomer, påvirkningen av AD på søvn- og helse relatert livskvalitet ved uke 16, målt etter POEM- og CDLQI-score, sammenlignet med placebo.

Langtidseffekten og sikkerheten av dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, som tidligere hadde deltatt i kliniske studier med dupilumab + TCS, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien tyder på at klinisk nytte ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52. Enkelte pasienter som fikk dupilumab 300 mg hver fjerde uke + TCS viste ytterligere klinisk nytte da doseringen ble økt til dupilumab 200 mg annenhver uke + TCS. Sikkerhetsprofilen til dupilumab hos pasienter som ble monitorert i 52 uker var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i AD-1526 og AD-1652 studiene.

Barn (fra 6 måneder til 5 år)

Effekt og sikkerhet av dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (AD-1539) hos 162 pasienter fra 6 måneder til 5 år, med moderat til alvorlig AD (ITT-populasjon) definert av en IGA-score ≥ 3 (skala fra 0 til 4), en EASI-score ≥ 16 (skala fra 0 til 72), og en minimum BSA-involvering på ≥ 10. Av de 162 pasientene hadde 125 pasienter alvorlig AD definert av en IGA-score på 4. Kvalifiserte pasienter som ble

inkludert i denne studien hadde tidligere utilstrekkelig respons på topikal behandling. Inklusjonen ble stratifisert etter vekt ved baseline (≥ 5 til < 15 kg og ≥ 15 til < 30 kg).

Pasienter i gruppen med dupilumab hver fjerde uke + TCS med baseline vekt på ≥ 5 til < 15 kg fikk en innledende dose på 200 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12. Pasienter med baseline vekt på ≥ 15 til < 30 kg fikk en innledende dose på 300 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg hver fjerde uke fra uke 4 til uke 12. Pasienter kunne få tilleggsbehandling etter vurdering av utprøver. Pasienter som fikk tilleggsbehandling, ble ansett som ikke-respondere.

I AD-1539 var gjennomsnittsalderen 3,8 år, median vekt var 16,5 kg, 38,9 % av pasientene var kvinner, 68,5 % var av europeisk opprinnelse, 18,5 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse og 6,2 % var av asiatisk opprinnelse. Ved baseline var gjennomsnittlig BSA-involvering 58,4 %, og 15,5 % hadde tidligere fått systemiske ikke-steroidale immunsuppressiva. I tillegg var gjennomsnittlig EASI-score ved baseline 34,1, og den ukentlige gjennomsnittlige score på daglig verste kløe var 7,6 på en skala fra 0-10. Samlet hadde 81,4 % av pasientene minst én komorbid allergisk tilstand; 68,3 % hadde matallergi, 52,8 % hadde andre allergier, 44,1 % hadde allergisk rhinitt, og 25,5 % hadde astma.

Disse sykdomskarakteristikkene ved baseline var sammenlignbare mellom moderate til alvorlige og alvorlige AD-populasjoner.

Det koprimære endepunktet var andelen pasienter som, fra baseline til uke 16, hadde IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal", med en forbedring på minst 2 poeng) og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI). Det primære endepunktet var andelen pasienter med IGA 0 (ingen) eller 1 (minimal) ved uke 16.

Klinisk respons

Effektresultatene ved uke 16 for AD-1539 er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Effektresultater for dupilumab ved samtidig bruk av TCS i AD-1539 ved uke 16 (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) hver 4. uke^d+ TCS (ITT-populasjon) (n = 83)^a	Placebo + TCS (ITT-populasjon) (n = 79)	Dupilumab 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) hver 4. uke^d+ TCS (populasjon med alvorlig AD) (n = 63)	Placebo + TCS (populasjon med alvorlig AD) (n = 62)
IGA 0 eller 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % respondere ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Verste kløe på NRS, LS gjennomsnittlig % endring fra baseline (+/-SE)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Verste kløe på NRS (≥ 4 poeng forbedring) ^{c *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8%
Pasientens søvnkvalitet på NRS, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)

Pasientens hudsmerte på NRS, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aFullt analysesett (FAS) inkluderer alle randomiserte pasienter.

^bRespondere ble definert som en pasient med IGA 0 eller 1 ("ingen" eller "minimal").

^cPasienter som fikk tilleggsbehandling (henholdsvis 62 % og 19 % i placebo- og dupilumab-armene) eller med manglende data ble ansett som ikke-respondere.

^dPå dag 1 fikk pasientene 200 mg (5 til < 15 kg) eller 300 mg (15 til < 30 kg) dupilumab.

^ep-verdier < 0,0001, ^fnominell p-verdi < 0,05, ^gnominell p-verdi < 0,0001, ^hnominell p-verdi < 0,005, ⁱnominell p-verdi < 0,001

*Utfall rapportert av omsorgsperson

En signifikant større andel av pasienter randomisert til dupilumab + TCS oppnådde en rask bedring i verste kløe på NRS sammenlignet med placebo + TCS (definert ≥ 4 poeng forbedring så tidlig som i uke 3, nominell $p < 0,005$) og andelen av pasienter som responderte på verste kløe på NRS fortsatte å øke gjennom behandlingsperioden.

I denne studien forbedret dupilumab signifikant helserelatert livskvalitet målt ved CDLQI (hos 85 pasienter i alderen 4 til 5 år) og IDQOL (hos 77 pasienter i alderen 6 måneder til 3 år). I ITT-populasjonen ble det observert større LS gjennomsnittlige endringer i henholdsvis CDLQI- og IDQOL-score fra baseline til uke 16 i dupilumab + TCS-gruppen (-10,0 og -10,9) sammenlignet med placebo + TCS-gruppen (-2,5 og -2,0) ($p < 0,0001$). Lignende forbedringer i både CDLQI og IDQOL ble observert hos populasjonen med alvorlig AD.

Langtidseffekten og sikkerheten til dupilumab + TCS hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, som hadde deltatt i de tidligere kliniske studiene med dupilumab + TCS, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie (AD-1434). Effektdata fra denne studien tyder på at klinisk nytte oppnådd ved uke 16 ble opprettholdt til og med uke 52. Sikkerhetsprofilen til dupilumab hos pasienter som ble monitorert i 52 uker var lignende sikkerhetsprofilen observert ved uke 16 i AD-1539-studien.

Atopisk dermatitt på hender og føtter (voksne og ungdom)

Effekt og sikkerhet av dupilumab ble evaluert i en 16-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert studie (AD-1924) med 133 voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter, definert ved en IGA-score på hender og føtter ≥ 3 (skala fra 0 til 4) og en numerisk rangskala (NRS) for maksimal kløeintensitet ≥ 4 (skala fra 0 til 10). Kvalifiserte pasienter hadde tidligere hatt utilstrekkelig respons eller intoleranse for behandling av dermatitt på hender og føtter med topikale legemidler mot AD.

I AD-1924 var 38 % av pasientene menn, 80 % var av europeisk opprinnelse, 72 % av forsøkspersonene hadde en baseline IGA-score (hender og føtter) på 3 (moderat atopisk dermatitt på hender og føtter), og 28 % av pasientene hadde en baseline IGA-score (hender og føtter) på 4 (alvorlig atopisk dermatitt på hender og føtter). Gjennomsnittlig ukentlig pruritus (hender og føtter) NRS-score ved baseline var 7,1.

Primærendepunktet var andelen pasienter med en IGA-score for hender og føtter på 0 (ingen) eller 1 (minimal) ved uke 16. Det viktigste sekundære endepunktet var reduksjon av kløe målt ved pruritus (hender og føtter) på NRS (≥ 4 poeng forbedring). Andre pasientrapporterte utfall inkluderte vurdering av smerter i huden på hender og føtter på NRS (0-10), søvnkvalitet på NRS (0-10), livskvalitet ved Hand Eczema Questionnaire (0-117) (QoLHEQ) og arbeidsproduktivitet og svekkelse (WPAI) (0-100 %).

Andelen pasienter med IGA-score (hender og føtter) 0 til 1 ved uke 16 var 40,3 % for dupilumab og 16,7 % for placebo (behandlingsforskjell 23,6, 95 % KI: 8,84, 38,42). Andelen pasienter med

forbedring (reduksjon) av gjennomsnittlig ukentlig kløe på hender og føtter på NRS ≥ 4 ved uke 16 var 52,2 % for dupilumab og 13,6 % for placebo (behandlingsforskjell 38,6, 95 % KI: 24,06, 53,15).

Større forbedringer for smerter i huden på hender og føtter på NRS, søvnkvalitet på NRS, QoLHEQ score og WPAI total arbeidssvekkelse og rutineaktivitetssvekkelse fra baseline til uke 16 ble sett i dupilumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen (LS gjennomsnittlig endring for dupilumab vs. placebo var henholdsvis: - 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 % [nominell $p < 0,001$] og -36,39 % vs -21,26 % [nominell $p < 0,001$]).

Voksne med atopisk dermatitt

For kliniske data vedrørende atopisk dermatitt hos voksne, se preparatomtalen til dupilumab 300 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet ved astma

Studieprogrammet for astma inkluderte tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudier med parallelle grupper (DRI12544, QUEST og VENTURE) med behandlingsvarighet på 24 til 52 uker, som inkluderte totalt 2888 pasienter (12 år og eldre). Pasientene ble inkludert uten krav til minimumsnivå ved baseline av eosinofile celler i blodet eller andre type 2 inflammasjonsmarkører (f.eks. FeNO eller IgE). Retningslinjer for astmabehandling definerer type 2-inflammasjon som eosinofili ≥ 150 celler/mikrol og/eller FeNO ≥ 20 ppb. I DRI12544 og QUEST inkluderte de prespesifiserte undergruppeanalysene eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol, FeNO ≥ 25 og ≥ 50 ppb.

DRI12544 var en 24-ukers dosedefinerende studie som inkluderte 776 pasienter (18 år og eldre). Dupilumab sammenlignet med placebo ble evaluert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig astma som fikk middels til høy dose inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende betaagonist. Det primære endepunktet var endring fra baseline til uke 12 i FEV₁ (liter). Årlig rate av alvorlig astmaeksaserbasjonshendelse i løpet av en 24-ukers placebokontrollert behandlingsperiode ble også bestemt. Resultatene ble evaluert for den samlede populasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2 inflammasjonsmarkører) og for undergrupper basert på eosinofile celler i blod ved baseline.

QUEST var en 52-ukers bekreftende studie som inkluderte 1902 pasienter (12 år og eldre). Dupilumab sammenlignet med placebo ble evaluert hos 107 ungdommer og 1795 voksne pasienter med kronisk astma som fikk middels til høy dose inhalert kortikosteroid (ICS) og et andre kontrollegemiddel. Pasienter som hadde behov for et tredje kontrollegemiddel kunne delta i studien. De primære endepunktene var årlig rate med alvorlige eksaserbasjonshendelser i løpet av den 52-ukers placebokontrollerte perioden, og endring fra baseline av prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 i den samlede populasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2 inflammasjonsmarkører) og undergrupper basert på baseline eosinofile celler i blod og FeNO.

VENTURE var en 24-ukers studie på reduksjon av orale kortikosteroider. Den inkluderte 210 pasienter med astma, ikke begrenset av baseline type 2 markørnivåer, som hadde behov for orale kortikosteroider daglig i tillegg til regelmessig bruk av høydose inhalerte kortikosteroider pluss et ytterligere kontrollegemiddel. OCS-dosen ble optimalisert i løpet av screeningperioden. Pasientene fortsatte med den vanlige astmabehandlingen under studien. OCS-dosen ble imidlertid redusert hver 4. uke i løpet av OCS-reduksjonsfasen (uke 4-20) så lenge astmakontrollen ble opprettholdt. Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon av dosen med orale kortikosteroider målt i den samlede populasjonen basert på en sammenligning av dosen med orale kortikosteroider ved uke 20 til 24 som opprettholdt astmakontroll, med den tidligere optimaliserte (ved baseline) dosen med orale kortikosteroider.

Demografi og karakteristika ved baseline for disse 3 studiene er oppgitt i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11: Demografi og karakteristika ved baseline for astmastudiene

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% kvinner	63,1	62,9	60,5
% av europeisk opprinnelse	78,2	82,9	93,8
Varighet av astma (år), gjennomsnitt ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Aldri-røykere, (%)	77,4	80,7	80,5
Gjennomsnitt eksaserbasjoner sist år ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Bruk av høydose ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Pre-dose FEV ₁ (liter) ved baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gjennomsnitt prosent forventet FEV ₁ ved baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Gjennomsnittlig ACQ-5-score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gjennomsnittlig AQLQ-score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopi i anamnesen % samlet (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)
Gjennomsnittlig FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pasienter med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Gjennomsnittlig totalt IgE IE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gjennomsnittlig baseline eosinofilverdi (± SD) celler/mikrol	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pasienter med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalert kortikosteroid, FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum etter 1 sekund, ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, AD = atopisk dermatitt, NP = nesepolypper, AR = allergisk rhinitt, FeNO = fraksjon ekshalert nitrogenoksid, EOS = eosinofile celler i blod

^apopulasjonen i astmastudiene med dupilumab inkluderte pasienter på middels til høy dose ICS. Middels ICS-dose var definert som lik 500 mikrog flutikason eller tilsvarende per dag.

Eksaserbasjoner

I den samlede populasjonen i DRI12544 og QUEST hadde pasienter som fikk dupilumab 200 mg eller 300 mg annenhver uke signifikant reduksjon i hyppigheten av alvorlige astmaeksaserbasjoner sammenlignet med placebo. Hos pasienter med høyere type 2 inflammasjonsmarkører ved baseline, slik som eosinofile celler i blod eller FeNO (tabell 12 og tabell 13), var det større reduksjoner i eksaserbasjoner.

Tabell 12: Raten av alvorlige eksaserbasjoner i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling				Baseline blod EOS				
≥ 150 celler/mikrol				≥ 300 celler/mikrol				
Eksaserbasjoner per år				% Reduksjon	Eksaserbasjoner per år			% Reduksjon
n	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)	n		Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)		
Alle alvorlige eksaserbasjoner								
DRI12544 studie								
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST studie								
Dupilumab 200 mg annenhver uke	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^f (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^f (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-verdi = 0,0003, ^bp-verdi = 0,0001, ^cp-verdi = 0,0116, ^dp-verdi = 0,0024, ^ep-verdi < 0,0001 (alle statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^fnominell p-verdi < 0,0001

Tabell 13: Rate av alvorlige eksaserbasjoner i QUEST definert etter baseline FeNO-undergrupper

Behandling	Eksaserbasjoner per år			Prosent reduksjon
	n	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 %KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg annenhver uke	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg annenhver uke	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg annenhver uke	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^anominell p-verdi < 0,0001

I den samlede analysen av DRI12544 og QUEST var forekomsten av alvorlige eksaserbasjoner som førte til sykehusinnleggelse og/eller legevaktsbesøk redusert med 25,5 % og 46,9 % med henholdsvis dupilumab 200 mg eller 300 mg annenhver uke.

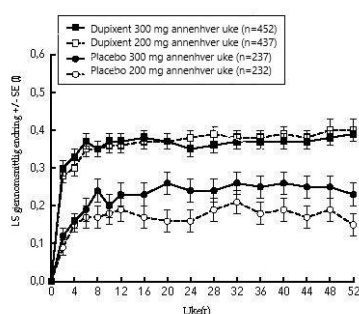
Lungefunksjon

Klinisk signifikante økninger i prebronkodilator FEV₁ ble observert ved uke 12 for DRI12544 og QUEST. Hos pasienter med høyere nivåer av type 2 inflammasjonsmarkører ved baseline, f.eks. eosinofile celler i blod eller FeNO (tabell 14 og tabell 15), var det større bedring i FEV₁.

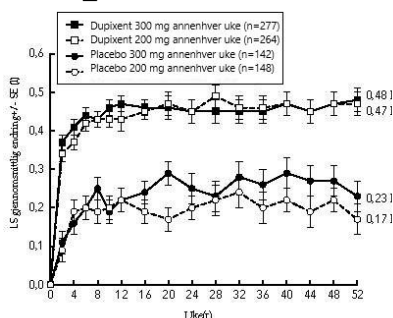
Signifikant forbedring av FEV₁ ble observert så tidlig som i uke 2 etter første dose med dupilumab for styrkene på både 200 mg og 300 mg, og ble opprettholdt ut uke 24 (DRI12544) og uke 52 i QUEST (se figur 1).

Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ (liter) over tid (baseline eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb) i QUEST

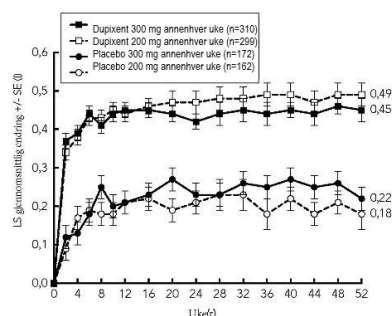
QUEST: eosinofile celler i blodet ≥ 150 celler/mikrol



QUEST: eosinofile celler i blodet ≥ 300 celler/mikrol



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



Tabell 14: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol)

Behandling	Baseline blod EOS					
	≥ 150 celler/mikrol			≥ 300 celler/mikrol		
	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
DRI12544 studie						
Dupilumab 200 mg annenhver uke	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg annenhver uke	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST studie						
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-verdi < 0,0001, ^bp-verdi = 0,0004, ^cp-verdi = 0,0008, ^dp-verdi = 0,0063, ^ep-verdi < 0,0001 (alle statistisk signifikant sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^fnominell p-verdi < 0,0001

Tabell 15: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ ved uke 12 og uke 52 i QUEST etter FeNO-undergruppe ved baseline

Behandling		Ved uke 12		Ved uke 52	
	n	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg annenhver uke	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 annenhver uke	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 annenhver uke	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 annenhver uke	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 %)	

^anominell p-verdi < 0,0001

Livskvalitet/pasientrapporterte utfall ved astma

Responstrate for de prespesifiserte sekundære endepunktene ACQ-5 og AQLQ(S) ble analysert etter 24 uker (DRI12544 og VENTURE) og etter 52 uker (QUEST, tabell 16). Responsraten ble definert som en forbedring av scoren på 0,5 eller mer (måleskala 0-6 for ACQ-5 og 1-7 for AQLQ(S)). Forbedringer i ACQ-5 og AQLQ(S) ble observert så tidlig som uke 2 og opprettholdt i 24 uker i DRI12544-studien og i 52 uker i QUEST-studien. Tilsvarende resultater ble observert i VENTURE.

Tabell 16: ACQ-5 og AQLQ(S) responstrate ved uke 52 i QUEST

PRO	Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol		EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
		n	Responstrate %	n	Responstrate %	n	Responstrate %
ACQ-5	Dupilumab 200 mg annenhver uke	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg annenhver uke	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg annenhver uke	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg annenhver uke	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Studie på reduksjon av orale kortikosteroider (VENTURE)

VENTURE evaluerte effekten av dupilumab på reduksjon av bruken av orale kortikosteroider som vedlikeholdsbehandling. Karakteristika ved baseline er presentert i tabell 11. Alle pasienter fikk orale kortikosteroider i minst 6 måneder før studiestart. Gjennomsnittlig bruk av orale kortikosteroider ved baseline var 11,75 mg i placebogruppen og 10,75 mg i gruppen som fikk dupilumab.

I denne 24-ukers studien var astmaeksaserbasjoner (definert som en midlertidig økning i dosen med oralt kortikosteroid i minst 3 dager) redusert med 59 % hos pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med de som fikk placebo (årlig rate 0,65 og 1,60 for henholdsvis dupilumab- og placebogruppen; rateratio 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63]). Forbedring av prebronkodilator FEV₁ fra baseline til uke 24 var også større hos pasienter som fikk dupilumab sammenlignet med dem som fikk placebo (LS gjennomsnittlig differanse for dupilumab versus placebo på 0,22 liter [95 % KI: 0,09 til 0,34 liter]). Effekt på lungefunksjon, på orale steroider og reduksjon av eksaserbasjoner var tilsvarende uavhengig av baselinenivå av type 2 inflammasjonsmarkører (f.eks. eosinofile celler i blodet, FeNO). ACQ-5 og AQLQ(S) ble også målt i VENTURE, og viste tilsvarende forbedringer som i QUEST.

Resultatene for VENTURE er presentert i tabell 17.

Tabell 17: Effekt av dupilumab på OCS-dosereduksjon, VENTURE (baseline blodverdier av eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/mikrol og FeNO ≥ 25 ppb)

	Baseline blod EOS ≥ 150 celler/mikrol		Baseline blod EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg annenhver uke n = 57	Placebo n = 57
Primærendepunkt (uke 24)						
Prosent reduksjon av OCS fra baseline						
Gjennomsnittlig total prosent reduksjon fra baseline (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differanse (% [95 % KI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Median % reduksjon i daglig OCS-dose fra baseline	100	50	100	50	100	50
Prosent reduksjon fra baseline						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Ingen reduksjon eller økning i OCS-dose, eller fullførte ikke studien	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundært endepunkt (uke 24)^a						
Andel pasienter som oppnådde en reduksjon i OCS-dose til < 5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95 % KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^amodellestimater med logistisk regresjon, ^bnominell p-verdi $< 0,0001$, ^cnominell p-verdi = 0,0001, ^dnominell p-verdi = 0,0002

Langtids forlengelsesstudie (TRAVERSE)

Langtidssikkerheten for dupilumab ble vurdert hos 2193 voksne og 89 ungdommer med moderat til alvorlig astma i den åpne forlengelsesstudien (TRAVERSE) (se pkt. 4.8). Studien inkluderte 185 voksne med oral kortikosteroid-avhengig astma som hadde deltatt i tidligere kliniske studier av dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE). Effekten ble målt som et sekundært endepunkt og ble opprettholdt i 96 uker, noe som var i samsvar med resultatene observert i de pivotale studiene. Hos voksne med oral kortikosteroid-avhengig astma var det vedvarende reduksjon i eksaserbasjon og forbedring av lungefunksjonen i opptil 96 uker, til tross for reduksjon eller seponering av oral kortikosteroid dose.

Pediatrisk studie (6 til 11 år; VOYAGE)

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos barn ble evaluert i en 52 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (VOYAGE) hos 408 pasienter fra 6 til 11 år, med moderat til alvorlig astma under behandling med en moderat til høydose ICS og et legemiddel for vedlikeholdsbehandling eller høydose ICS alene. Pasienter ble randomisert til dupilumab (n=273) eller tilsvarende placebo (n=135) annenhver uke basert på, henholdsvis, kroppsvekt ≤ 30 kg eller > 30 kg. Effekten ble evaluert i populasjoner med type 2-inflammasjon definert som eosinofilverdi i blod ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb.

Det primære endepunktet var den årlige raten av tilfeller av alvorlige eksaserbasjoner under den 52-uker placebokontrollerte perioden og det viktigste sekundære endepunktet var endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ prosent forutsagt i uke 12. Andre sekundære endepunkter inkluderte gjennomsnittlig endring fra baseline og responsrate i ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA score. Demografi og karakteristika ved baseline for VOYAGE er oppgitt i tabell 18 nedenfor.

Tabell 18. Demografi og karakteristika ved baseline for VOYAGE

Parameter	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb (n = 350)	EOS ≥ 300 celler/mikrol (n = 259)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Kvinne	34,3	32,8
% Av europeisk opprinnelse	88,6	87,3
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	36,09	35,94
Gjennomsnittlige eksaserbasjoner i fjor ($\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS dose (%)		
Moderat	55,7	54,4
Høy	43,4	44,4
Predose FEV ₁ (l) ved baseline ($\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Gjennomsnittlig FEV ₁ beregnet prosent (%) ($\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Gjennomsnittlig % reversibilitet ($\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Gjennomsnittlig ACQ-7-IA score ($\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Gjennomsnittlig PAQLQ(S)-IA score ($\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Atopisk sykdom i anamnesen totalt sett (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Gjennomsnittlig total IgE IE/ml ($\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Gjennomsnittlig FeNO ppb ($\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pasienter med FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Gjennomsnittlige baseline eosinofilverdi ($\pm$ SD) celler/mikrol	570 (380)	710 (360)
% pasienter med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	94,6 74	0 100

ICS = Inhalerte kortikosteroider; FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund; ACQ-7-IA = Intervjueradministrert astmakontrollspørreskjema 7; PAQLQ(S)-IA = Intervjueradministrert spørreskjema om pediatrik astma livskvalitet; AD = atopisk dermatitt; AR = allergisk rhinitt; EOS = eosinofile celler i blod; FeNO = fraksjon av utåndet nitrogenoksid

Dupilumab reduserte signifikant den årlige raten av alvorlige astmaeksaserbasjonstilfeller under 52-ukers behandlingsperioden sammenlignet med placebo i populasjonen med type 2-inflammasjon og i populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol eller av baseline FeNO ≥ 20 ppb. Kliniske signifikante forbedringer i prebronkodilator FEV₁ beregnet prosent ble observert i uke 12. Forbedringer ble også observert for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA i uke 24 og ble opprettholdt i uke 52. Høyere responsrate ble observert for ACQ-7-IA og PAQLQ(S)-IA sammenlignet med placebo i uke 24. Effekteresultater for VOYAGE er angitt i tabell 19.

I populasjonen med type 2-inflammasjon, var LS gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ i uke 12 0,22 l i dupilumabgruppen og 0,12 l i placebogruppen, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo på 0,10 l (95% KI: 0,04, 0,16). Behandlingseffekten ble opprettholdt i løpet av 52-ukers behandlingsperioden, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo i uke 52 på 0,17 l (95% KI: 0,09, 0,24).

I populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol, var LS gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ i uke 12 0,22 l i dupilumabgruppen og 0,12 l i placebogruppen, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo på 0,10 l (95% KI: 0,03, 0,17). Behandlingseffekten ble opprettholdt i løpet av 52-ulers behandlingsperioden, med en LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo i uke 52 på 0,17 l (95% KI: 0,09, 0,26).

I begge primære effektpopulasjoner var det en rask forbedring i FEF25-75% og FEV₁/FVC (begynnelsen av forskjellen ble observert så tidlig som i uke 2) og opprettholdt i løpet av 52-ukers behandlingsperioden, se tabell 19.

Tabell 19: Raten av alvorlige eksaserbasjoner, gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁, ACQ-7IA og PAQLQ(S)-IA responsrate i VOYAGE

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥ 20 ppb		
Årlig rate av alvorlige eksaserbasjoner i løpet av 52 uker									
	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)	n	Rate (95 % KI)	Rate ratio (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 ^b (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 ^b (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 ^c (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV ₁ beregnet prosent i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEF beregnet prosent 25-75 % i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (< 30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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	

Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 celler/mikrol			FeNO ≥ 20 ppb		
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV ₁ /FVC % i uke 12									
	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)	n	LS gjennom- snittlig Δ fra baseline	LS gjennom- snittlig forskjell vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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 i uke 24 ^a									
	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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 i uke 24 ^a									
	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)	n	Respon- s-rate %	Odds ratio vs. placebo (95 % KI)
Dupilumab 100 mg annenhver uke (30 kg)/ 200 mg annenhver uke (≥ 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	

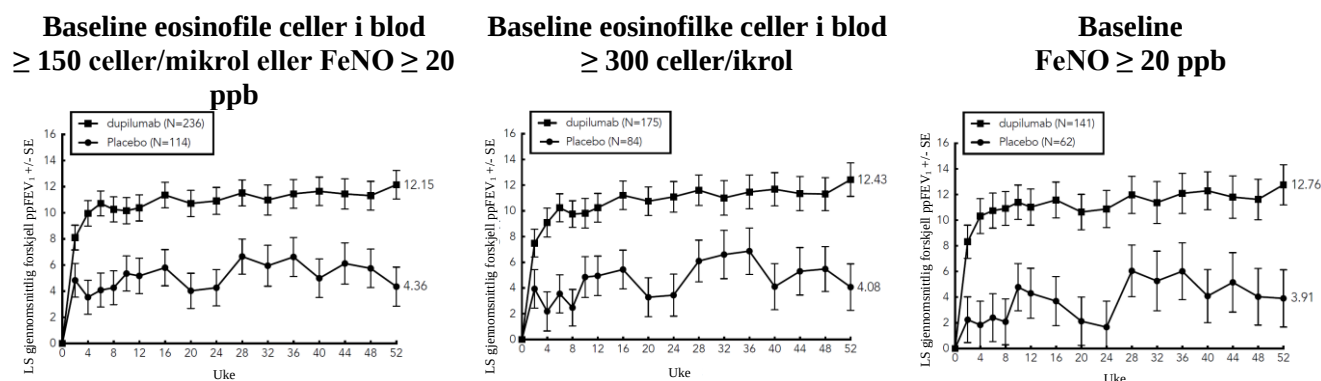
^aresponsraten var definert som en forbedring i score på 0,5 eller mer (skalaområde 0-6 for ACQ-7-IA og 1-7 for PAQLQ(S))

^bp-verdi < 0,0001; ^cp-verdi < 0,001, ^dp-verdi < 0,01 (alle statistisk signifikante sammenlignet med placebo med justering for multiplisitet); ^enominell p-verdi < 0,0001, ^fnominell p-verdi < 0,01, ^gnominell p-verdi < 0,05

Signifikante forbedringer i FEV₁ beregnet prosent ble observert så tidlig som i uke 2 og ble opprettholdt til uke 52 i studien VOYAGE.

Forbedringer i FEV₁ beregnet prosent over tid i VOYAGE er vist i figur 2.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline i prebronkodilator FEV₁ beregnet prosent (l) over tid i VOYAGE (baseline eosinofile celler i blod ≥ 150 celler/mikrol eller FeNO ≥ 20 ppb, baseline eosinofile celler ≥ 300 celler/mikrol, og baseline FeNO ≥ 20 ppb)



I VOYAGE var det gjennomsnittlige årlige antallet kurer med systemiske kortikosteroider pga. astma redusert med 59,3 % vs. placebo (0,350 [95% KI: 0,256, 0,477] vs 0,860 [95% KI: 0,616, 1,200]) i populasjonen med type 2-inflammasjon. I populasjonen definert av baseline eosinofile celler i blod ≥ 300 celler/mikrol, var det gjennomsnittlige årlige antallet kurer med systemiske kortikosteroider pga. astma redusert med 66,0% vs. placebo (0,274 [95% KI: 0,188, 0,399] vs. 0,806 [95% KI: 0,563, 1,154]).

Dupilumab forbedret helsestatusen totalt sett målt ved European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) i populasjonene type 2-inflammasjon og baseline eosinofile celleværdier i blod ≥ 300 celler/mikrol i uke 52; LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo var henholdsvis 4,73 (95% KI: 1,18, 8,28) og 3,38 (95% KI: -0,66, 7,43).

Dupilumab reduserte påvirkning av pediatrike pasienters astma på omsorgspersoners livskvalitet målt ved pediatrik astmaomsorgers spørreskjema om livskvalitet (PACQLQ) i populasjonene type 2-inflammasjon og baseline eosinofile celleværdier i blod ≥ 300 celler/mikrol i uke 52; LS gjennomsnittlig forskjell vs. placebo var henholdsvis 0,47 (95% KI: 0,22, 0,72) og 0,50 (95% KI: 0,21, 0,79).

Langtids utvidelsesstudie (EXCURSION)

Effekten til dupilumab, målt som et sekundært endepunkt, ble undersøkt hos 365 pediatrike astmapasienter (i alderen 6 til 11 år) i den langtids utvidelsesstudien (EXCURSION). Det var vedvarende reduksjoner av forverringer som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på legevakt samt en reduksjon av eksponering for systemiske orale kortikosteroider. Vedvarende forbedringer av lungefunksjon ble observert på tvers av flere parametere, inkludert prosent forventet FEV₁, prosent forventet FVC, FEV₁/FVC-ratio og prosent forventet FEF 25-75 %. I tillegg oppnådde og/eller opprettholdt 75 % av pasientene normal lungefunksjon, med prosent forventet FEV₁ før bronkodilator > 80 % ved slutten av EXCURSION. Effekten vedvarte ved en kumulativ behandlingstid på opptil 104 uker (VOYAGE og EXCURSION).

Klinisk effekt og sikkerhet ved eosinofil øsofagitt

Pediatrike pasienter fra 1 til 11 år med EoE

Effekt og sikkerhet av dupilumab hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 11 år med EoE ble evaluert i en todelt studie i opptil 52 uker (EoE KIDS del A & del B). Alle pasienter som ble inkludert måtte ha mislyktes med konvensjonell medisinsk behandling (protonpumpehemmere), 77,5 % ble behandlet med en annen konvensjonell medisinsk behandling (topikale kortikosteroider oralt) før inkludering. 53,5 % av pasientene var utilstrekkelig kontrollert, intolerante eller kontraindisert for bruk av topikale kortikosteroider oralt. Kvalifiserte pasienter hadde ≥ 15 intraepiteliale eosinofiler per høyeffektfelt (eos/hpf) til tross for et behandlingsforløp med en protonpumpehemmer (PPI) enten før eller under

screeningsperioden og en historie med tegn og symptomer på EoE. Del A var en 16-ukers randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert studie med parallelle grupper. Del B var en forlengelsesperiode med aktiv behandling som evaluerte dupilumab-regimene i ytterligere 36 uker.

Del A evaluerte dupilumab vs. tilsvarende placebo ved doseringsregimer basert på kroppsvekt (≥ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke) og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke) Det anbefalte doseringsregimet for dupilumab ble valgt for pediatriske pasienter i alderen 1 til 11 år som veide ≥ 40 kg (300 mg hver uke) basert på simuleringer med en farmakokinetisk populasjonsmodell for å oppnå tilsvarende eksponeringer som for voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år med EoE som fikk 300 mg hver uke og hvor histologisk og symptomatisk effekt ble observert [se pkt. 5.1 og 5.2].

Totalt 71 pasienter ble inkludert i del A. Gjennomsnittsalderen var 7 år (område 1 til 11 år), medianvekten var 24,8 kg, 74,6 % av pasientene var gutter, 87,3 % var av europeisk opprinnelse, 9,9 % var av afrikansk opprinnelse, og 1,4 % var av asiatisk opprinnelse. Totalt 55 pasienter fra del A fortsatte i del B.

Det primære effektendepunktet i del A var andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon definert som maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf ved uke 16. Sekundære endepunkter inkluderte andelen pasienter som oppnådde maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf og endring fra baseline for følgende: maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus (eos/hpf), absolutt endring i Histology Scoring System (EoEHSS), absolutt endring i Mean Stage Score fra EoEHSS, og absolutt endring i EoE-Endoscopic Reference Score (EoE-EREFS). Effekten på tegn på EoE ble målt ved å bruke observatørrapporterte utfall; Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C) vurderte andelen dager med ett eller flere tegn på EoE og Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) vurderte frekvens og alvorlighetsgrad av tegn på EoE.

Effektresultatene for del A er presentert i tabell 20 og nedenfor.

Tabell 20: Effektresultater for dupilumab ved uke 16 hos pasienter 1-11 år med EoE (EoE KIDS del A)

	Dupilumab ^a n=37	Placebo n=34	Forskjell vs. placebo (95% KI)
Primært endepunkt			
Andelen pasienter som oppnådde histologisk remisjon (maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundære endepunkter			
Andelen pasienter som oppnår maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus på < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus (eos/hpf) (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i gjennomsnittlig EoEHSS-gradscore (0-3 ^d) (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i EoEHSS-stadiumscore (0-3 ^d) (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,048)	-0,883 (-1,01, -0,76)
LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i EoE-EREFS (0-18 ^e) (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a Dupixent ble evaluert ved ulike doseringsregimer basert på kroppsvekt: ≥ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke), og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke).

^b For histologisk remisjon, er prosentvis forskjell estimert ved bruk av Mantel-Haenszel-metoden, justert for vektgruppe (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg) ved baseline.

^c Forskjellen i absolutt endring eller prosentvis endring er estimert ved bruk av ANCOVA-modellen med baselinemålinger som kovariat og behandlingen, vektgruppe (≥ 5 til < 15 kg, ≥ 15 til < 30 kg, og ≥ 30 til < 60 kg) ved baseline som faste faktorer.

^d EoEHSS-score varierer fra 0 til 3; høyere score indikerer høyere alvorlighetsgrad og omfang av histologiske abnormiteter

^e EoE-EREFS samlet score varierer fra 0 til 18; høyere score indikerer dårligere endoskopiske funn av inflammasjon og remodelering

I del A, oppnådde en større andel av pasientene randomisert til dupilumab histologisk remisjon (maksimalt intraepitelialt eosinofiltall i øsofagus ≤ 6 eos/hpf) sammenlignet med placebo. Andelen pasienter med histologisk remisjon observert etter 16-ukers behandling i del A ble opprettholdt i 52 uker i del B.

Numerisk forbedring for andel dager med 1 eller flere tegn på EoE (PESQ-C) ble observert etter 16-ukers dupilumab-behandling i del A og ble opprettholdt i 52 uker i del B.

Nominell signifikant forbedring i hyppighet og alvorlighetsgrad av tegn på EoE (PEESS-Caregiver) ble observert etter 16-ukers behandling i del A. PEESS-Caregiver ble ikke målt i del B.

Voksne og ungdommer med eosinophil øsofagitt

For kliniske data for voksne og ungdommer med eosinophil øsofagitt, henvises det til preparatomtalen til dupilumab 300 mg.

Klinisk effekt ved kronisk spontan urtikaria (CSU)

Studieprogrammet for kronisk spontan urtikaria (CSU) omfattet tre randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier over en behandlingsperiode på 24 uker (CUPID-studie A, CUPID-studie B og CUPID-studie C). I alle kliniske studier av CSU ble dupilumab brukt sammen med H1-antihistaminer. Effekten av dupilumab hos pasienter med CSU støttes av CUPID-studie A og C som inkluderte voksne og pediatriske pasienter (i alderen 6 til 17 år) som var symptomatiske til tross for behandling med H1-antihistaminer og som var naive for anti-IgE-behandling. Sikkerheten til dupilumab hos pasienter med CSU støttes av CUPID-studie A, B og C. I CUPID-studiene fikk pasienter i dupilumab-gruppen subkutane injeksjoner med dupilumab 600 mg på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke. Ungdomspasienter som veide < 60 kg fikk dupilumab 400 mg på dag 1, etterfulgt av 200 mg annenhver uke.

CUPID-studie A og studie C

CUPID-studie A og C evaluerte effekten av dupilumab hos pasienter med CSU som var symptomatiske til tross for bruk av H1-antihistaminer og som var naive for anti-IgE-behandling. Disse studiene inkluderte 289 pasienter fra 6 år og eldre som ble randomisert til å motta dupilumab annenhver uke (N=144) eller placebo (N=145) i tillegg til bakgrunnsbehandling med antihistaminer.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline i score for urtikariaaktivitet over 7 dager (UAS7) ved uke 24. Sykdommens alvorlighetsgrad ble målt med en score for ukentlig urtikariaaktivitet (UAS7, område 0-42), som er en sammensetning av score for alvorlighet av ukentlig kløe (ISS7, område 0-21) og score for antall ukentlige tilfeller av elveblest (HSS7 område 0-21).

Det viktigste sekundære endepunktet var endring fra baseline i score for alvorlighet av kløe over 7 dager (ISS7) ved uke 24. ISS7-scoren ble definert som summen av de daglige scorene for alvorlighet av kløe (ISS) registrert på samme tidspunkt hver dag i en 7-dagers periode, med område fra 0 til 21.

Ytterligere sekundære endepunkter inkluderte endring fra baseline i score for alvorlighet av elveblest over 7 dager (HSS7) ved uke 24 og andelen pasienter som oppnådde $UAS7 \leq 6$ og $UAS7 = 0$ ved uke 24.

Demografi og baselinekarakteristika for CUPID-studie A og C er vist i tabell 21 nedenfor.

Tabell 21: Demografi og baseline karakteristika for CUPID-studie A og studie C

Parameter	CUPID-studie A (N=138)	CUPID-studie C (N=151)	Samlet (N=289)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Menn	34,1	29,8	31,8
Gjennomsnittlig BMI (kg/m ²) (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Gjennomsnittlig varighet av sykdom (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Gjennomsnittlig UAS7-score ved baseline (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Alvorlig CSU sykdomsaktivitet ($UAS7 \geq 28$)	70,3	59,6	64,7
Gjennomsnittlig ISS7-score ved baseline (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Gjennomsnittlig HSS7-score ved baseline (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Gjennomsnittlig UCT-score ved baseline (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Medianverdi for total IgE (IE/ml) ved baseline	101,0	107,3	103,0

Resultater for de primære og sekundære endepunktene i CUPID-studie A og studie C er presentert i tabell 22.

Tabell 22: Resultater for de primære og sekundære endepunktene i CUPID-studie A og studie C

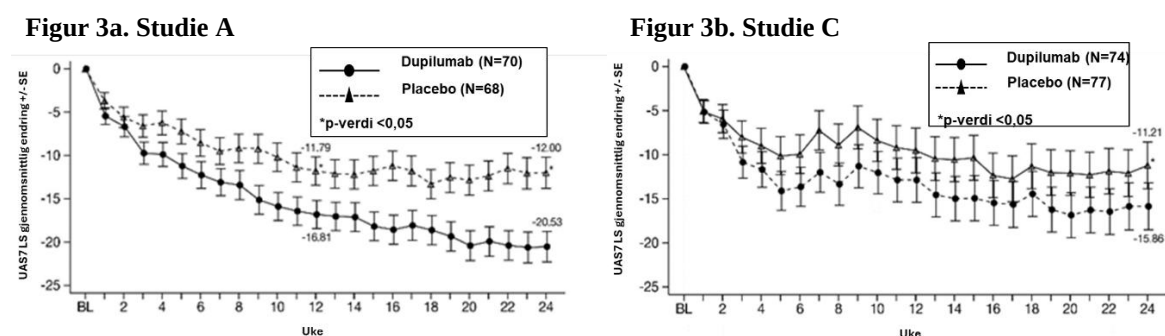
	CUPID-studie A			CUPID-studie C		
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Forskjell (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Forskjell (95 % KI) for dupilumab vs. placebo ^b
Primært endepunkt						
Endring i UAS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Sekundært endepunkt						
Endring i ISS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Endring i HSS7 fra baseline ved uke 24 ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupilumab (N=70)	Placebo (N=68)	Oddsratio (95 % KI) for dupilumab vs. placebob ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Oddsratio (95 % KI) for dupilumab vs. placebob ^b
Andel av pasienter med $UAS7 \leq 6$ ved uke 24 ^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)
Andel av pasienter med $UAS7 = 0$ ved uke 24 ^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 Presenterte verdier er LS-gjennomsnittlig endring fra baseline (SE) for kontinuerlige variabler og antall, samt prosentandel av respondenter for binære variabler.

^b Forskjellen er LS-gjennomsnittsforskjellen for kontinuerlige variabler og oddsratio for binære variabler.

Behandling med dupilumab førte til forbedring i UAS7 gjennom behandlingsperioden på 24 uker (figur 3).

Figur 3: LS gjennomsnittlig endring i UAS7 fra baseline inntil uke 24 i CUPID-studie A og studie C ITT-populasjon



Tilsvarende forbedring i HSS7 og ISS7 ble observert over 24 uker.

Pediatrik populasjon

Atopisk dermatitt

Sikkerheten og effekten av dupilumab er fastslått hos pediatriske pasienter fra 6 måneder og eldre med atopisk dermatitt. Bruk av dupilumab i denne aldersgruppen støttes av AD-1526-studien som inkluderte 251 ungdommer fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, AD-1652-studien som inkluderte 367 pediatriske pasienter fra 6 til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt og AD-1539-studien som inkluderte 162 barn fra 6 måneder til 5 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (125 av dem hadde alvorlig atopisk dermatitt). Langtidsbruk støttes av AD-1434-studien som inkluderte 823 pasienter fra 6 måneder til 17 år. Disse inkluderte 275 ungdommer, 368 barn fra 6 til 11 år og 180 barn fra 6 måneder til 5 år. Sikkerheten og effekten var generelt den samme for barn fra 6 måneder til 5 år, 6 til 11 år, ungdom (12 til 17 år) og voksne med atopisk dermatitt (se pkt. 4.8). Sikkerhet og effekt hos pediatriske pasienter (< 6 måneder) med atopisk dermatitt er ikke fastslått.

Astma

Totalt 107 ungdommer i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig astma ble inkludert i QUEST-studien og fikk enten 200 mg (n = 21) eller 300 mg (n = 18) dupilumab (eller tilpasset placebo med enten 200 mg [n = 34] eller 300 mg [n = 34]) annenhver uke. Det ble observert effekt med henblikk på alvorlige astmaeksaserbasjoner og lungefunksjon hos både ungdom og voksne. Det ble observert signifikante forbedringer i FEV₁ (LS gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 12) ved dosering av både 200 mg og 300 mg annenhver uke (henholdsvis 0,36 liter og 0,27 liter). Ved dosering av 200 mg annenhver uke viste pasientene en reduksjon i raten av alvorlige astmaeksaserbasjoner tilsvarende som hos voksne. Sikkerhetsprofilen for ungdom var generelt tilsvarende som hos voksne.

Totalt 89 pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig astma ble inkludert i den åpne langtidsstudien (TRAVERSE). I denne studien ble effekten målt som et sekundært endepunkt og ble opprettholdt i 96 uker, noe som var i samsvar med resultatene observert i de pivotale studiene.

Totalt 408 barn fra 6 til 11 år med moderat til alvorlig astma var inkludert i VOYAGE-studien, som evaluerte doser på 100 mg annenhver uke og 200 mg annenhver uke. Effekten av dupilumab 300 mg hver fjerde uke hos barn fra 6 til 11 år er ekstrapolert fra effekten av 100 mg og 200 mg annenhver uke i VOYAGE og 200 mg og 300 mg annenhver uke hos voksne og ungdommer (QUEST). Pasienter som fullførte behandlingsperioden i VOYAGE-studien kunne delta i den åpne forlengelsesstudien (EXCURSION). 18 pasienter (≥ 15 kg til < 30 kg) av 365 pasienter fikk 300 mg hver fjerde uke i denne studien, og sikkerhetsprofilen var tilsvarende den som ble observert i VOYAGE. Sikkerheten og effekten hos barn < 6 år med astma er ikke fastslått.

Eosinofil øsofagitt

Sikkerheten og effekten av dupilumab er fastslått hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år for behandling av EoE. Bruk av dupilumab i denne populasjonen støttes av adekvate og godt kontrollerte studier samt ytterligere farmakokinetiske data. Totalt 72 pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år fikk dupilumab 300 mg hver uke eller placebo, i 24 uker (TREET del A og B). Av disse ble 37 pasienter i

del A og B behandlet med dupilumab; 34 fortsatte behandling med 300 mg hver uke i ytterligere 28 uker (TREET del C). Totalt 71 pediatriske pasienter i alderen 1 til 11 år fikk dupilumab 100 mg annenhver uke, 200 mg annenhver uke, 300 mg annenhver uke eller placebo, i 16 uker (EoE KIDS del A). Av disse ble 37 pasienter i del A behandlet med dupilumab og samtlige fortsatte behandling med disse dupilumab regimene i ytterligere 36 uker (EoE KIDS del B). Bruk av 300 mg dupilumab hver uke hos pasienter i alderen 1 til 11 år med EoE og med en kroppsvekt ≥ 40 kg støttes også av en farmakokinetisk populasjonsanalyse (se pkt. 5.1). Sikkerheten og effekten for dupilumab hos voksne og pediatriske pasienter var tilsvarende (se pkt. 4.8 og 5.1).

Kronisk spontan urtikaria

Totalt 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU ble inkludert i CUPID-studiene A, B og C og fikk dupilumab 200 mg annenhver uke (30 kg til < 60 kg), 300 mg annenhver uke (≥ 60 kg) eller placebo. Effekten av dupilumab til behandling av CSU hos ungdom er basert på ekstrapolering av effektdata fra voksne med denne tilstanden. Den anbefalte dosen til ungdom er basert på kroppsvekt.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dupilumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk). Forpliktelser knyttet til de pediatriske utviklingsplaner for atopisk dermatitt og EoE er oppfylt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til dupilumab er tilsvarende hos pasienter med atopisk dermatitt, astma og EoE.

Absorpsjon

Etter én enkelt subkutan (s.c.) dose på 75-600 mg dupilumab til voksne var median tid til maksimal serumkonsentrasjon ($t_{\max}$) 3-7 dager. Absolutt biotilgjengelighet av dupilumab etter subkutan dose er tilsvarende for pasienter med AD, astma og CSU, og varierer fra 61 % til 64 %, som bestemt ved farmakokinetiske (PK) populasjonsanalyser.

Konsentrasjoner ved steady-state ble oppnådd ved uke 16 etter administrering av en innledende dose på 600 mg og doser på 300 mg annenhver uke. I alle kliniske studier varierte de laveste gjennomsnittlige $\pm$ SD steady-state konsentrasjonene fra $69,2 \pm 36,9$ mikrog/ml til $80,2 \pm 35,3$ mikrog/ml ved dose på 300 mg, og fra $29,2 \pm 18,7$ til $36,5 \pm 22,2$ mikrog/ml ved dose på 200 mg administrert annenhver uke til voksne.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for dupilumab på ca. 4,6 liter ble estimert ved PK-populasjonsanalyser, som indikerer at dupilumab distribueres hovedsakelig i karsystemet.

Biotransformasjon

Spesifikke metabolismestudier ble ikke utført fordi dupilumab er et protein. Det forventes at dupilumab degraderes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Eliminering av dupilumab skjer via parallelle lineære og ikke-lineære veier. Ved høyere konsentrasjoner skjer eliminasjon av dupilumab hovedsakelig via en ikke-mettet proteolytisk eliminasjonsvei, mens i lavere konsentrasjoner dominerer ikke-lineær, mettet IL-4R- α -målmediert eliminasjon. Etter den siste steady-state-dosen med 300 mg dupilumab hver uke, 300 mg dupilumab annenhver uke, 200 mg dupilumab annenhver uke, 300 mg dupilumab hver fjerde uke eller 200 mg dupilumab hver fjerde uke, varierte median tid for reduksjon, estimert ved PK-populasjonsanalyse, fra 9-13 uker hos ungdom og voksne og er omtrent 1,5-ganger og 2,5-ganger lenger hos henholdsvis pediatriske pasienter fra 6 til 11 år og pediatriske pasienter under 6 år.

Linearitet/ikke-linearitet

På grunn av ikke-lineær clearance øker eksponeringen av dupilumab med dosen, målt som areal under tid/konsentrasjonskurven, mer enn proporsjonalt, etter administrering av subkutane enkeltdoser fra 75-600 mg.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Kjønn ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab, som bestemt ved PK-populasjonsanalyse.

Eldre

Av de 1539 pasientene med atopisk dermatitt, inkludert pasienter med atopisk dermatitt på hender og føtter, som ble eksponert for dupilumab i en fase 2 dose-definerende studie eller i fase 3 placebo-kontrollerte studier, var totalt 71 pasienter 65 år eller eldre. Selv om det ikke ble funnet forskjeller i sikkerhet og effekt mellom eldre og yngre voksne pasienter med atopisk dermatitt, er antall pasienter i alderen 65 år og eldre ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Alder ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab, som bestemt ved PK-populasjonsanalyse. Det var imidlertid kun 61 pasienter 65 år eller eldre som var inkludert i denne analysen.

Av de 1977 pasientene med astma som ble eksponert for dupilumab, var totalt 240 pasienter 65 år eller eldre, og 39 pasienter var 75 år eller eldre. Effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen var tilsvarende som hos den samlede studiepopulasjonen.

Av de 198 pasientene med CSU som ble eksponert for dupilumab, var totalt 30 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 7 pasienter som var 75 år eller eldre. Effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen var tilsvarende den generelle studiepopulasjonen.

Etnisitet

Etnisitet ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab etter PK-populasjonsanalyse.

Nedsatt leverfunksjon

Et monoklonalt antistoff som dupilumab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminering i leveren. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dupilumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Et monoklonalt antistoff som dupilumab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminering i nyrene. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier for å evaluere effekt av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til dupilumab. Det ble via PK-populasjonsanalyse ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ikke vist å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen av dupilumab. Svært begrensede data er tilgjengelig fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Kroppsvekt

Konsentrasjoner av dupilumab var lavere hos individer med høyere kroppsvekt uten å ha noen betydningsfull påvirkning på effekt.

Pediatrike pasienter

Atopisk dermatitt

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse, påvirket ikke alder clearance av dupilumab hos voksne og pediatrike pasienter fra 6 til 17 år. Hos pediatrike pasienter fra 6 måneder til 5 år økte clearance med alderen, men dette er tatt hensyn til i det anbefalte doseregimet.

Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatriske pasienter (< 6 måneder) eller kroppsvekt < 5 kg med atopisk dermatitt har ikke blitt undersøkt.

Hos ungdom fra 12 til 17 år med atopisk dermatitt var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon av dupilumab på $54,5 \pm 27,0$ mikrog/ml når 200 mg (< 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg) ble administrert annenhver uke.

Hos barn fra 6 til 11 år med atopisk dermatitt var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon på $76,3 \pm 37,2$ mikrog/ml når 300 mg (≥ 15 kg) ble administrert hver fjerde uke i AD-1652. Hos barn fra 6 til 11 år ved uke 16 i AD-1434 var gjennomsnittlig $\pm$ steady-state-bunnkonsentrasjon på $108 \pm 53,8$ mikrog/ml når 300 mg ble administrert hver fjerde uke (≥ 15 kg), og hvor dosen ble økt til 200 mg (≥ 15 til < 60 kg) eller 300 mg (≥ 60 kg) annenhver uke. Hos barn fra 6 til 11 år som fikk administrert 300 mg hver fjerde uke, ga innledende doser på 300 mg på dag 1 og 15 lignende steady-state eksponering som en innledende dose på 600 mg på dag 1, basert på PK-simuleringer.

For barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitt og dosering hver fjerde uke med 300 mg (≥ 15 til < 30 kg) eller 200 mg (≥ 5 til < 15 kg) var gjennomsnittlig $\pm$ SD bunnkonsentrasjon ved steady-state henholdsvis $110 \pm 42,8$ mikrog/ml og $109 \pm 50,8$ mikrog/ml.

Astma

Farmakokinetikken til dupilumab hos barn (< 6 år) med astma har ikke blitt undersøkt.

Totalt 107 ungdommer i alderen 12 til 17 år med astma var inkludert i QUEST-studien. Gjennomsnittlig $\pm$ steady-state bunnkonsentrasjon av dupilumab var $107 \pm 51,6$ mikrog/ml og $46,7 \pm 26,9$ mikrog/ml for henholdsvis 300 mg eller 200 mg administrert annenhver uke. Det ble ikke observert noen aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller hos ungdom etter å ha korrigert for kroppsvekt.

I VOYAGE-studien ble farmakokinetikken til dupilumab undersøkt hos 270 pasienter med moderat til alvorlig astma etter subkutan administrasjon av enten 100 mg annenhver uke (for 91 barn som veide < 30 kg) eller 200 mg annenhver uke (for 179 barn som veide ≥ 30 kg). Distribusjonsvolumet til dupilumab var ca. 3,7 liter estimert ved PK-populasjonsanalyser. Steady-state konsentrasjoner ble oppnådd innen uke 12. De laveste gjennomsnittlige $\pm$ SD steady-state konsentrasjonene var henholdsvis $58,4 \pm 28,0$ mikrog/ml og $85,1 \pm 44,9$ mikrog/ml. Simulering av en 300 mg dose hver fjerde uke hos barn fra 6 til 11 år med en kroppsvekt ≥ 15 kg til < 30 kg og ≥ 30 kg til < 60 kg resulterte i anslåtte laveste steady-state konsentrasjonene tilsvarende de som ble vist effektive hos voksne og ungdommer. I tillegg resulterte en simulering av 300 mg hver fjerde uke subkutan hos barn fra 6 til 11 år med kroppsvekt ≥ 15 kg til < 60 kg til anslåtte laveste steady-state konsentrasjoner tilsvarende de som ble vist effektive hos voksne og ungdommer. Etter den siste steady-state dosen, var median tid for reduksjon av dupilumabkonsentrasjoner under de lave grensene for deteksjon, estimert ved PK-populasjonsanalyser, 14 til 18 uker for 100 mg annenhver uke, 200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke.

Eosinofil øsofagitt (EoE)

Farmakokinetikken til dupilumab ble undersøkt i en klinisk studie (EoE KIDS del A) hos 36 barn i alderen 1 til 11 år med EoE som fikk dupilumab [≥ 5 til < 15 kg (100 mg annenhver uke), ≥ 15 til < 30 kg (200 mg annenhver uke), og ≥ 30 til < 60 kg (300 mg annenhver uke)]. Gjennomsnittlig $\pm$ steady-state bunnkonsentrasjon av dupilumab var $163 \pm 60,8$ mikrog/ml.

Følgende simuleringer ble utført ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell hos pediatriske pasienter fra 1 til 11 år for å anslå bunnkonsentrasjoner av dupilumab ved steady-state; 200 mg annenhver uke ved kroppsvekt ≥ 15 til < 30 kg (170 ± 78 mikrog/ml); 300 mg annenhver uke ved kroppsvekt ≥ 30 til < 40 kg (158 ± 63 mikrog/ml); eller 300 mg hver uke ved kroppsvekt ≥ 40 kg (276 ± 99 mikrog/ml). Bunnkonsentrasjoner ved steady-state ble også simulert for voksne og pediatriske pasienter i alderen 12 til 17 år og for pasienter med kroppsvekt fra ≥ 30 til < 40 kg som fikk 300 mg annenhver uke (159 ± 61 mikrog/ml).

Kronisk spontan urtikaria

Farmakokinetikken til dupilumab hos pediatriske pasienter (< 12 år) med CSU har ikke blitt undersøkt.

Totalt 12 ungdommer i alderen 12 til 17 år med CSU var inkludert i CUPID-studiene A, B og C. Steady-state bunnkonsentrasjonene som ble observert hos de 5 ungdommene med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke eller 200 mg annenhver uke i 24 uker var innenfor området for de individuelle steady-state bunnkonsentrasjonene hos voksne pasienter med CSU som fikk dupilumab 300 mg annenhver uke i 24 uker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering (inkludert farmakologiske sikkerhetsendepunkter) og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Det mutagene potensiale til dupilumab har ikke blitt evaluert, men imidlertid forventes det ikke at monoklonale antistoffer kan endre DNA eller kromosomer.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med dupilumab. En vurdering av tilgjengelig dokumentasjon relatert til IL-4R α -hemming og toksisitetsdata hos dyr med surrogatantistoffer indikerer ikke økt potensiale for karsinogenitet ved bruk av dupilumab.

Under en studie på reproduksjonstoksitet hos aper ved bruk av et surrogatantistoff spesifikt rettet mot IL-4R α i ape, ble det ikke observert føtale abnormaliteter ved doser som mettet IL-4R α . En forbedret pre- og postnatal utviklingsstudie fant ingen bivirkninger hos maternale dyr og deres avkom i opptil 6 måneder etter fødsel.

Fertilitetsstudier utført i hann- og hunnmus ved bruk av et surrogatantistoff mot IL-4R α viste ingen nedsatt fertilitet (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-argininmonohydroklorid
L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
polysorbat 80 (E 433)
natriumacetattrihydrat
eddiksyre, konsentrert (E 260)
sukrose
vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Om nødvendig kan ferdigfylte sprøyter eller ferdigfylte penner fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1,14 ml oppløsning i en silikonbelagt ferdigfylt sprøyte av klart type 1-glass, med nålebeskytter, med en fiksert 27 gauge 12,7 mm, tynnvegget påsatt kanyle i rustfritt stål.

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt sprøyte
- 2 ferdigfylte sprøyter
- Multipakning som inneholder 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1,14 ml oppløsning i en silikonbelagt sprøyte av klart type 1-glass i en ferdigfylt penn med en fiksert 27 gauge 12,7 mm, tynnvegget påsatt kanyle i rustfritt stål.

Den ferdigfylte pennen er tilgjengelig enten med en rund hette og ovalt visningsvindu, med en pil rundt, eller med firkantet hette med furer og ovalt visningsvindu uten en pil.

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt penn
- 2 ferdigfylte penner
- 6 ferdigfylte penner
- Multipakning som inneholder 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Omfattende bruksanvisninger for administrering av Dupixent i en ferdigfylt sprøyte eller i en ferdigfylt penn er oppgitt på slutten av pakningsvedlegget.

Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler, skal ikke oppløsningen brukes.

Etter uttak av 200 mg ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn, bør den oppnå romtemperatur opp til 25 °C ved å vente i 30 minutter før injisering av Dupixent.

Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal ikke utsettes for varme eller direkte sollys og skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Etter bruk, putt den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen i en punkteringsikker beholder og kast den i henhold til lokale krav. Beholderen skal ikke resirkuleres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2017
Dato for siste fornyelse: 02. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer,
New York 12144
USA

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

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgia

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
Frankrike

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av

direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 300 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/17/1229/005 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter
EU/1/17/1229/006 2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 300 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL MULTIPAKNING (INNEHOLDER BLUE BOX)****Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 300 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Skal ikke ristes
Åpnes her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/008 6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger med 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 300 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INTERMEDIÆR ESKE TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 300 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/008 6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger med 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptbelagt legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 300 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT

Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 300 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE**

Ferdigfylt penn 300 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 ferdigfylte penner

6 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/17/1229/017 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1229/018 2 ferdigfylte penner
EU/1/17/1229/020 6 ferdigfylte penner
EU/1/17/1229/026 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1229/027 2 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dupixent 300 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****Ferdigfylt penn 300 mg – Multipakning (inneholder Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Skal ikke ristes
Åpnes her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/028 6 ferdigfylte penner (2 pakninger med 3)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 300 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE****Ferdigfylt penn 300 mg – Multipakning (uten Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

3 ferdigfylte penner
Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Skal ikke ristes
Åpnes her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/028 6 ferdigfylte penner (2 pakninger med 3)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptbelagt legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 300 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT

Ferdigfylt penn 300 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 200 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/17/1229/009 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter
EU/1/17/1229/010 2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL MULTIPAKNING (INNEHOLDER BLUE BOX)****Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 200 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Skal ikke ristes
Åpnes her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER

EU/1/17/1229/012 6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger med 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INTERMEDIÆR ESKE TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 200 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/012 6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter (3 pakninger med 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptbelagt legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT

Ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter 200 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/1,14 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****Ferdigfylt penn 200 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 ferdigfylte penner

6 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/17/1229/013 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1229/014 2 ferdigfylte penner
EU/1/17/1229/016 6 ferdigfylte penner
EU/1/17/1229/023 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1229/024 2 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****Ferdigfylt penn 200 mg – Multipakning (inneholder Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Skal ikke ristes

Åpnes her

[QR-kode skal inkluderes]

dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/025 6 ferdigfylte penner (2 pakninger med 3)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE****Ferdigfylt penn 200 mg – Multipakning (uten Blue Box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
dupilumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml oppløsning (175 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

3 ferdigfylte penner
Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Skal ikke ristes
Åpnes her
[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Dupixent kan oppbevares ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C i en periode på inntil 14 dager, beskyttet mot lys.

Skal brukes innen 14 dager etter uttak fra kjøleskap eller kastes.

Dato for fjerning fra kjøleskap: ///

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1229/025 6 ferdigfylte penner (2 pakninger med 3)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptbelagt legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dupixent 200 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT

Ferdigfylt penn 200 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske
dupilumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

[QR-kode skal inkluderes]
dupixent.eu

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/1,14 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte dupilumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dupixent
3. Hvordan du bruker Dupixent
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dupixent
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot

Hva Dupixent er

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistoff (en type spesialisert protein) som blokkerer virkningen av proteiner kalt interleukiner (IL)-4 og IL-13. Begge spiller en viktig rolle i å forårsake tegn og symptomer på atopisk eksem, astma, kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eosinofil øsofagitt (EoE), kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og kronisk spontan urtikaria (elveblest) (CSU).

Hva Dupixent brukes mot

Dupixent brukes til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Dupixent brukes også til å behandle barn fra 6 måneder til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt. Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot eksem som du kan påføre på huden, eller den kan brukes alene.

Dupixent brukes også sammen med andre astmalegemidler som vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre når astmaen ikke er tilstrekkelig kontrollert med nåværende astmalegemidler (f.eks. kortikosteroider).

Dupixent brukes også sammen med andre legemidler som vedlikeholdsbehandling av CRSwNP hos voksne når sykdommen ikke er kontrollert med deres nåværende CRSwNP-legemiddel. Dupixent kan også redusere behovet for kirurgi og behovet for systemisk kortikosteroidbruk.

Dupixent brukes også til å behandle voksne med moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN), en kronisk kløende hudsykdom. Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot PN som påføres huden. Dupixent kan også brukes alene.

Dupixent brukes også til å behandle voksne, ungdom og barn fra 1 år og eldre, som veier minst 15 kg, med eosinofil øsofagitt (EoE).

Dupixent brukes også sammen med andre legemidler som vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) hos voksne med ukontrollert kols.

Dupixent brukes også til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria (CSU) som ikke er kontrollert antihistaminer og som ikke har fått immunglobulin E (IgE)-hemmere mot sin CSU.

Hvordan Dupixent virker

Bruk av Dupixent mot atopisk eksem kan forbedre hudtilstanden din og redusere kløe. Dupixent er også vist å lindre symptomer på smerte, angst og depresjon assosiert med atopisk eksem. I tillegg minsker Dupixent søvnforstyrrelser og bedrer generell livskvalitet.

Dupixent bidrar til å forhindre alvorlige astmaanfall (eksaserbasjoner) og kan forbedre pusteevnen din. Dupixent kan også bidra til å redusere mengden av en annen type legemiddel du bruker til å kontrollere astma, kalt orale kortikosteroider, i tillegg til å forhindre alvorlige astmaanfall og forbedre pusteevnen.

Dupixent bidrar til å forhindre moderate eller alvorlige kols-anfall (eksaserbasjoner) og kan forbedre pusteevnen din. Dupixent kan også bidra til å forbedre generelle symptomer på kols.

Bruk av Dupixent for CSU kan forbedre hudens tilstand ved å redusere kløe og elveblest.

2. Hva du må vite før du bruker Dupixent

Bruk ikke Dupixent

- dersom du er allergisk overfor dupilumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent dersom du tror du kan være allergisk, eller hvis du ikke er sikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent.

Dupixent **er ikke et anfallslegemiddel**, og skal ikke brukes til å behandle et plutselig astma- eller kols-anfall.

Hver gang du får en ny pakning med Dupixent, er det viktig at du noterer navnet på legemidlet, dato for bruk og batchnummer (står på pakningen etter «Lot»), og oppbevarer dette på et trygt sted.

Allergiske reaksjoner

- Dupixent kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner og angioødem. Disse reaksjonene kan oppstå fra minutter til syv dager etter bruk av Dupixent. Du må være på utkikk etter tegn på disse tilstandene (dvs. pusteproblemer, hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen, besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk), feber, generell sykdomsfølelse, hovne lymfeknuter, elveblest, kløe, leddsmarter, hudutslett) mens du bruker Dupixent. Disse tegnene er listet under «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Avbryt behandlingen med Dupixent og kontakt lege eller få tak i medisinsk hjelp umiddelbart dersom du oppdager tegn på en allergisk reaksjon.

Eosinofile tilstander

- Pasienter som bruker legemidler mot astma, kan i sjeldne tilfeller utvikle betennelse i blodkarene eller lungene. Dette skyldes en økning av en viss type hvite blodceller (eosinofili).
- Det er ikke kjent om dette kommer av Dupixent. Dette forekommer vanligvis, men ikke alltid, når man bruker et kortisonholdig legemiddel hvor behandlingen avsluttes eller hvor dosen reduseres.

- Kontakt lege umiddelbart dersom du utvikler en kombinasjon av symptomer som influensalignende sykdom, prikking eller nummenhet i armer eller bein, forverring av lungesyntomer og/eller utslett.

Parasittinfeksjon (tarmparasitter)

- Dupixent kan svekke forsvaret ditt mot infeksjoner forårsaket av parasitter. Dersom du allerede har en parasittinfeksjon, bør denne behandles før du starter behandling med Dupixent.
- Snakk med lege dersom du har diaré, luft, urolig mage, fettholdig avføring og dehydrering, som kan være tegn på parasittinfeksjon.
- Snakk med lege dersom du bor i et område hvor disse infeksjonene er vanlige eller dersom du reiser til slike områder.

Astma

Dersom du har astma og bruker legemidler mot astma, må du ikke endre eller avbryte behandlingen med astmamedisinene uten å snakke med lege. Snakk med lege før du avbryter behandling med Dupixent eller dersom du ikke får kontroll på astmaen din eller blir verre under behandling med dette legemidlet.

Øyeproblemer

Snakk med lege dersom du har nye eller forverrede øyeproblemer, inkludert øyesmerter eller forandringer av synet.

Barn og ungdom

- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med atopisk eksem som er under 6 måneder.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med astma som er under 6 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CRSwNP som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ikke kjent hos barn med PN som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med EoE som er under 1 år eller som har en kroppsvekt under 15 kg.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ikke kjent hos barn med kols som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CSU som er under 12 år.

Andre legemidler og Dupixent

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller snart skal få en vaksine.

Andre legemidler mot astma

Ikke avslutt behandlingen eller redusere dosen av astmalegemidlene dine med mindre legen har gitt deg beskjed om dette.

- Disse legemidlene (spesielt de som kalles kortikosteroider) må avsluttes gradvis.
- Dette må gjøres under direkte oppsyn av lege og avhengig av hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det anbefales derfor å unngå bruk av Dupixent under graviditet med mindre legen anbefaler at du bruker det.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør avgjøre om du skal fortsette å amme eller bruke Dupixent. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Dupixent påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dupixent inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 300 mg, og er så godt som “natriumfritt”.

Dupixent inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 4 mg polysorbat 80 i hver 300 mg (2 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Dupixent

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Dupixent du vil motta

Legen vil avgjøre hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne med atopisk eksem

For pasienter med atopisk eksem, er den anbefalte dosen med Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos ungdommer med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos ungdom (fra 12 til 17 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Anbefalt dose hos barn fra 6 til 11 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn (fra 6 til 11 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke* , start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

* Dosen kan økes til 200 mg annenhver uke basert på legens vurdering.

Anbefalt dose hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn fra 6 måneder til 5 år er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Anbefalt dose hos voksne og ungdom med astma (12 år og eldre)

For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og samtidig moderat til alvorlig atopisk eksem eller voksne som også har alvorlig kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper, er den anbefalte dosen av Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

For alle andre pasienter med alvorlig astma, er den anbefalte dosen med Dupixent:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 200 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos barn med astma

Ved astma hos barn (6 til 11 år) er den anbefalte dosen med Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For pasienter fra 6 til 11 år med astma og samtidig alvorlig atopisk dermatitt, vil legen bestemme hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne med kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper (CRSwNP)

Anbefalt første dose ved CRSwNP er 300 mg etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne med prurigo nodularis (PN)

Anbefalt dose av Dupixent hos pasienter med prurigo nodularis er:

- En første dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Deretter injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne, ungdom og barn (1 år og eldre) med eosinofil øsofagitt (EoE)

Kroppsvekt	Dose
15 til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Anbefalt dose hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Anbefalt dose av Dupixent ved kols er 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt første dose av Dupixent hos voksne er 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke.

Anbefalt dose hos ungdom med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt dose av Dupixent hos ungdom (12 til 17 år) med kronisk spontan urtikaria er basert på kroppsvekt:

Kroppsvekt	Første dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Injeksjon med Dupixent

Dupixent gis ved injeksjon under huden din (subkutan injeksjon). Du og lege eller sykepleier bør avgjøre om du skal injisere Dupixent selv.

Før injeksjon med Dupixent, må du ha fått tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også gi deg injeksjon med Dupixent etter tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder én dose Dupixent (300 mg). Rist ikke den ferdigfylte sprøyten.

Les «Bruksanvisningen» i slutten av pakningsvedlegget nøye før du bruker Dupixent.

Dersom du tar for mye av Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar for mye av Dupixent eller dosen er tatt for tidlig.

Dersom du har glemt å ta Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har glemt å injisere en dose Dupixent. I tillegg,

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent så snart som mulig og start en ny doseringsplan der du tar dosen hver uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **annenhver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du vente med å injisere Dupixent frem til den neste planlagte dosen.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver 4. uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du starte en ny doseringsplan der du tar dosen hver 4. uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom du avbryter behandling med Dupixent

Snakk med lege før du avbryter behandlingen med Dupixent.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dupixent kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert sjeldne allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, serumsykereaksjon, serumsykelignende reaksjon, tegn kan inkludere:

- pustevansker
- hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen (angioødem)
- besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- feber

- generell sykdomsfølelse
- hovne lymfeknuter
- elveblest
- kløe
- leddsmerter
- hudutslett

Avbryt behandlingen med Dupixent og snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler en allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. lokalisert rødme, hevelse, kløe, smerter, blåmerke)
- rødhet og kløe i øyet
- øyeinfeksjon
- forkjølelsessår (på lepper og hud)
- en økning i en bestemt type hvite blodceller (eosinofiler)
- leddsmerter (artralgi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- hevelser i ansiktet, lepper, munn, hals eller tunge (angioødem)
- kløe, rødme og hevelse av øyelokket
- betennelse i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (keratitt)
- utslett eller rødhet i ansiktet
- tørre øyne

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- sår i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (ulcerøs keratitt)

Tilleggsbivirkninger hos barn fra 6 til 11 år med astma

Vanlige: barneorm (enterobiasis)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dupixent

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan den ferdigfylte sprøyten fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i det oppgitte feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart, misfarget eller har partikler i seg.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dupixent

- Virkestoffet er dupilumab.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
- Andre innholdsstoffer er L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Dupixent ser ut og innholdet i pakningen

Dupixent er en klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul væske i en ferdigfylt sprøyte av glass med nålebeskyttelse.

Dupixent er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter på 300 mg eller i multipakninger som inneholder 6 (3 pakker med 2) ferdigfylte sprøyter på 300 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrike

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

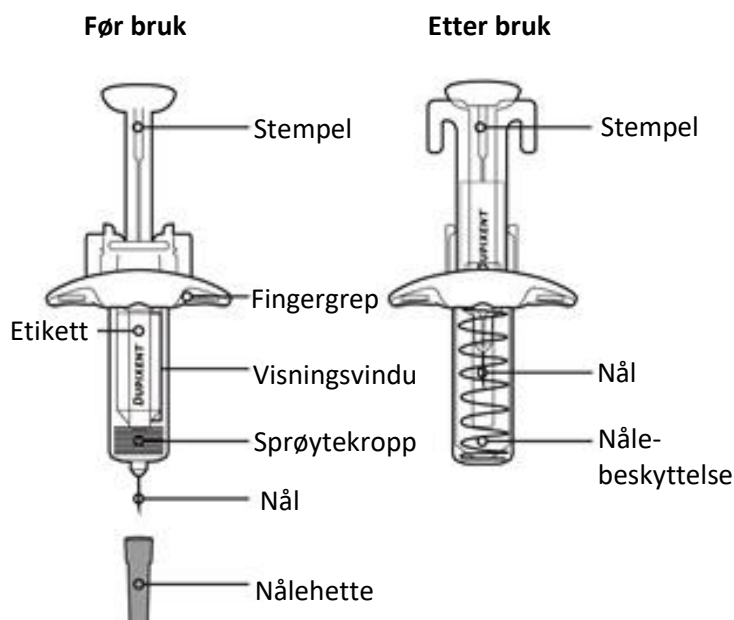
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk. Den inneholder 300 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Du må ikke gi deg selv eller andre en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker sprøyten.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Spør helsepersonell om å vise deg hvordan du skal bruke sprøyten riktig før du injiserer første gang.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- Bruk **ikke** sprøyten dersom den har falt ned på et hardt underlag eller er skadet.
- Bruk **ikke** sprøyten hvis nåleheten mangler eller ikke er sikkert festet.
- Rør **ikke** stempelet før du er klar til å injisere.
- Injiser **ikke** gjennom klær.
- Fjern **ikke** luftbobler fra sprøyten.
- For å forhindre utilsiktet nåleskade har hver ferdigfylte sprøyte en nålebeskyttelse som aktiveres automatisk ved å dekke nålen etter du har gitt injeksjonen din.
- Dra **aldri** stempelet bakover.
- Bruk **ikke** sprøyten på nytt.

Hvordan oppbevare Dupixent

- Sprøyten(e) skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevar ubrukte sprøyter i originallesken og oppbevar i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.

- Oppbevar **ikke** Dupixent ved romtemperatur (< 25 °C) lengre enn 14 dager. Skriv ned datoen for fjerning i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- Rist **ikke** sprøyten under noen omstendigheter.
- Varm **ikke** sprøyten.
- Frys **ikke** sprøyten.
- Plasser **ikke** sprøyten direkte i sollys.

Steg 1: Ta ut

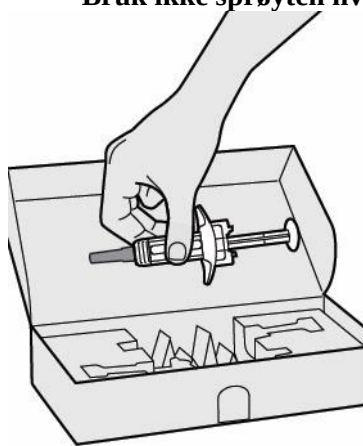
Ta ut sprøyten fra esken ved å holde midt på sprøytekroppen.



Fjern ikke nålehetten før du er klar til å injisere.



Bruk ikke sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate eller er skadet.



Steg 2: Klargjøring

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt sprøyte
- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*
- en punkteringssikker beholder* (se steg 12)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

Se på etiketten:

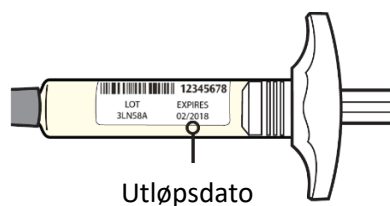
- Kontroller utløpsdatoen.
- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.



Bruk ikke sprøyten etter utløpsdatoen.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



Steg 3: Inspiser

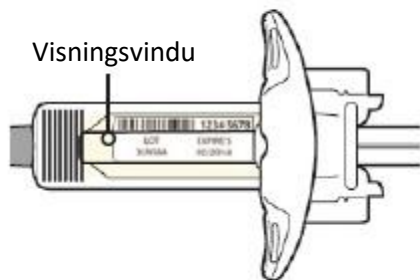
Se på legemidlet gjennom visningsvinduet på sprøyten.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.



Bruk ikke sprøyten dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder flak eller partikler.



Steg 4: Vent 45 minutter

Legg sprøyten på et flatt underlag i minst 45 minutter og la den nå romtemperatur av seg selv.



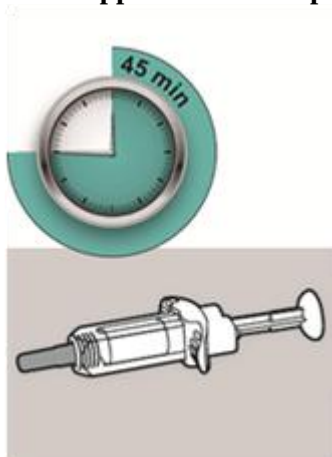
Varm ikke sprøyten i mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.



Plasser ikke sprøyten i direkte sollys.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



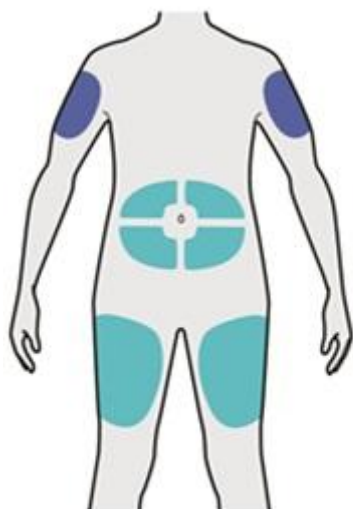
Steg 5: Velg

Velg et injeksjonssted:

- Du kan injisere i låret eller magen, bortsett fra 5 cm rundt navlen din.
- Dersom noen andre gir deg injeksjonen, kan de også bruke overarmen.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.



Injiser ikke på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



-  Selvinjeksjon eller av omsorgsperson
-  Injeksjon kun av omsorgsperson

Steg 6: Rengjør

Vask hendene dine.

Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.

La huden tørke før injeksjon.



Rør ikke injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



Steg 7: Dra

Hold sprøyten på midten av sprøytekroppen med nålen pekende vekk fra deg og dra av nålehetten.

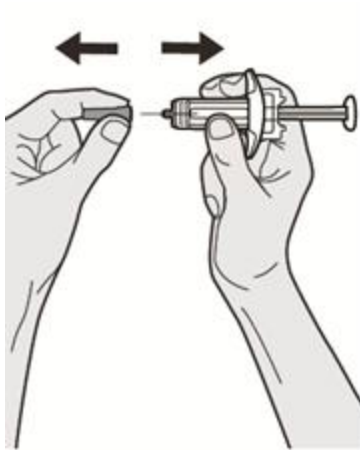


Sett ikke nålehetten på igjen.



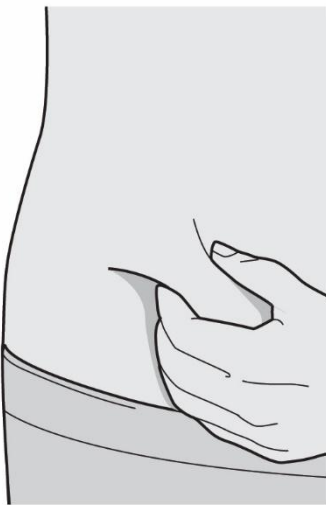
Rør ikke nålen.

Injiser legemidlet umiddelbart etter fjerning av nålehetten.



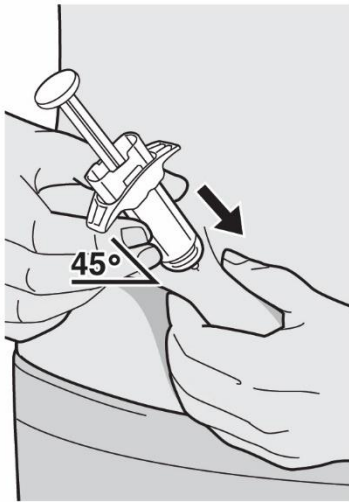
Steg 8: Ta tak

Ta tak i en hudfold på injeksjonsstedet, som vist på bildet.



Steg 9: Stikk inn

Stikk nålen fullstendig inn i hudfolden i en vinkel på omtrent 45 °.



Steg 10: Trykk

Løs litt opp i taket på hudfolden.

Trykk inn stempelet sakte og jevnt, så langt som den vil gå inntil sprøyten er tom.

Merk: Du kommer til å føle litt motstand. Dette er normalt.



Steg 11: Frigi og fjern

Løft tommelen fra stempelet for å frigi nålbeskyttelsen, vent til nålen er dekket av nålbeskyttelsen. Fjern deretter sprøyten fra injeksjonsstedet.

Trykk lett på injeksjonsstedet med en bomullsdott eller gasbind hvis du ser blod.



Sett ikke nålehetten på nålen igjen.



Gni ikke på huden etter injeksjonen.



Steg 12: Kasser

Kasser sprøyten og nåleheten i en punkteringssikker beholder.



Sett ikke på nåleheten igjen.

Oppbevar alltid beholderen utilgjengelig for barn.



Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn dupilumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dupixent
3. Hvordan du bruker Dupixent
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dupixent
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot

Hva Dupixent er

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistoff (en type spesialisert protein) som blokkerer virkningen av proteiner kalt interleukiner (IL)-4 og IL-13. Begge spiller en viktig rolle i å forårsake tegn og symptomer på atopisk eksem, astma, kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eosinofil øsofagitt (EoE), kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og kronisk spontan urtikaria (elveblest) (CSU).

Hva Dupixent brukes mot

Dupixent brukes til å behandle voksne og ungdom 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Dupixent brukes også til å behandle barn fra 6 måneder til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt (se avsnitt «Barn og ungdom»). Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot eksem som du kan påføre på huden, eller den kan brukes alene.

Dupixent brukes også sammen med andre astmalegemidler som vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre når astmaen ikke er tilstrekkelig kontrollert med nåværende astmalegemidler (f.eks. kortikosteroider).

Dupixent brukes også sammen med andre legemidler som vedlikeholdsbehandling av CRSwNP hos voksne når sykdommen ikke er kontrollert med deres nåværende CRSwNP-legemiddel. Dupixent kan også redusere behovet for kirurgi og behovet for systemisk kortikosteroidbruk.

Dupixent brukes også til å behandle voksne med moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN), en kronisk kløende hudsykdom. Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot PN som påføres huden. Dupixent kan også brukes alene.

Dupixent brukes også til å behandle voksne, ungdom og barn fra 1 år og eldre, som veier minst 15 kg, med eosinofil øsofagitt (EoE).

Dupixent brukes også sammen med andre legemidler som vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) hos voksne med ukontrollert kols.

Dupixent brukes også til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria (CSU) som ikke er kontrollert antihistaminer og som ikke har fått immunglobulin E (IgE)-hemmere mot sin CSU.

Hvordan Dupixent virker

Bruk av Dupixent mot atopisk eksem kan forbedre hudtilstanden din og redusere kløe. Dupixent er også vist å lindre symptomer på smerte, angst og depresjon assosiert med atopisk eksem. I tillegg minsker Dupixent søvnforstyrrelser og bedrer generell livskvalitet.

Dupixent bidrar til å forhindre alvorlige astmaanfall (eksaserbasjoner), og kan forbedre pusteevnen din. Dupixent kan også bidra til å redusere mengden av en annen type legemiddel du bruker til å kontrollere astma, kalt orale kortikosteroider, i tillegg til å forhindre alvorlige astmaanfall og forbedre pusteevnen.

Bruk av Dupixent mot CSU kan forbedre hudens tilstand ved å redusere kløe og elveblest.

2. Hva du må vite før du bruker Dupixent

Bruk ikke Dupixent

- dersom du er allergisk overfor dupilumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent dersom du tror du kan være allergisk, eller hvis du ikke er sikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent.

Dupixent **er ikke et anfallslegemiddel**, og skal ikke brukes til å behandle et plutselig astma- eller kols-anfall.

Hver gang du får en ny pakning med Dupixent, er det viktig at du noterer navnet på legemidlet, dato for bruk og batchnummer (står på pakningen etter «Lot»), og oppbevarer dette på et trygt sted.

Allergiske reaksjoner

- Dupixent kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner og angioødem. Disse reaksjonene kan oppstå fra minutter til syv dager etter bruk av Dupixent. Du må være på utkikk etter tegn på disse tilstandene (dvs. pusteproblemer, hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen, besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk), feber, generell sykdomsfølelse, hovne lymfeknuter, elveblest, kløe, leddsmerter, hudutslett) mens du bruker Dupixent. Disse tegnene er listet under «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Avbryt behandlingen med Dupixent og kontakt lege eller få tak i medisinsk hjelp umiddelbart dersom du oppdager tegn på en allergisk reaksjon.

Eosinofile tilstander

- Pasienter som bruker legemidler mot astma, kan i sjeldne tilfeller utvikle betennelse i blodkarene eller lungene. Dette skyldes en økning av en viss type hvite blodceller (eosinofili).
- Det er ikke kjent om dette kommer av Dupixent. Dette forekommer vanligvis, men ikke alltid, når man bruker et kortisonholdig legemiddel hvor behandlingen avsluttes eller hvor dosen reduseres.
- Kontakt lege umiddelbart dersom du utvikler en kombinasjon av symptomer som influensalignende sykdom, prikking eller nummenhet i armer eller bein, forverring av lungesyntomer og/eller utslett.

Parasittinfeksjon (tarmparasitter)

- Dupixent kan svekke forsvaret ditt mot infeksjoner forårsaket av parasitter. Dersom du allerede har en parasittinfeksjon bør denne behandles før du starter behandling med Dupixent.
- Snakk med lege dersom du har diaré, luft, urolig mage, fettholdig avføring og dehydrering, som kan være tegn på parasittinfeksjon.
- Snakk med lege dersom du bor i et område hvor disse infeksjonene er vanlige eller dersom du reiser til slike områder.

Astma

Dersom du har astma eller bruker legemidler mot astma, må du ikke endre eller avbryte behandlingen med astmamedisinene uten å snakke med lege. Snakk med lege før du avbryter behandling med Dupixent eller dersom du ikke får kontroll på astmaen din eller blir verre under behandling med dette legemidlet.

Øyeproblemer

Snakk med lege dersom du har nye eller forverrede øyeproblemer, inkludert øyesmerter eller forandringer av synet.

Barn og ungdom

- Dupixent ferdigfylt penn er ikke beregnet til bruk hos **barn under 2 år**.
- For barn fra 6 måneder til under 2 år, kontakt lege for å få forskrevet Dupixent ferdigfylt sprøyte.
- Hos barn fra 6 måneder til under 12 år bør dupilumab gis av en omsorgsperson.
- Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at dupilumab gis av eller under oppsyn av en voksen.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med atopisk eksem som er under 6 måneder.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med astma som er under 6 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CRSwNP som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ikke kjent hos barn med PN som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med EoE som er under 1 år, eller som har en kroppsvekt under 15 kg.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ikke kjent hos barn med kols som er under 18 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CSU som er under 12 år.

Andre legemidler og Dupixent

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller snart skal få en vaksine.

Andre legemidler mot astma

Ikke avslutt behandlingen eller redusere av astmalegemedlene dine med mindre legen har gitt deg beskjed om dette.

- Disse legemedlene (spesielt de som kalles kortikosteroider) må avsluttes gradvis.
- Dette må gjøres under direkte oppsyn av lege og avhengig av hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det anbefales derfor å unngå bruk av Dupixent under graviditet med mindre legen anbefaler at du bruker det.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør avgjøre om du skal fortsette å amme eller bruke Dupixent. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Dupixent påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dupixent inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 200 mg, og er så godt som “natriumfritt”.

Dupixent inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 4 mg polysorbat 80 i hver 300 mg (2 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Dupixent

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Dupixent du vil motta

Legen vil avgjøre hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne med atopisk eksem

For pasienter med atopisk eksem er den anbefalte dosen med Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos ungdommer med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos ungdom (fra 12 til 17 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Anbefalt dose hos barn fra 6 til 11 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn (fra 6 til 11 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke* , start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

* Dosen kan økes til 200 mg annenhver uke basert på legens vurdering.

Anbefalt dose hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn fra 6 måneder til 5 år er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Anbefalt dose hos voksne og ungdom med astma (12 år og eldre)

For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og samtidig moderat til alvorlig atopisk eksem eller voksne som også har alvorlig kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper, er anbefalt dose av Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

For alle andre pasienter med alvorlig astma er den anbefalte dosen av Dupixent:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 200 mg gitt annenhver uke.

Anbefalt dose hos barn med astma

Ved astma hos barn (6 til 11 år) er den anbefalte dosen med Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For pasienter fra 6 til 11 år med astma og samtidig alvorlig atopisk dermatitt, vil legen bestemme hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne med kronisk betennelse i bihulene i neseslimhinnen med nesepolypper (CRSwNP)

Anbefalt første dose ved CRSwNP er 300 mg etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne med prurigo nodularis (PN)

Anbefalt dose av Dupixent hos pasienter med prurigo nodularis er:

- En første dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Deretter injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne, ungdom og barn (1 år og eldre) med eosinofil øsofagitt (EoE)

Kroppsvekt	Dose
15 til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Anbefalt dose hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Anbefalt dose av Dupixent ved kols er 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos voksne med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt første dose av Dupixent hos voksne er 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke.

Anbefalt dose hos ungdom med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt dose av Dupixent hos ungdom (12 til 17 år) med kronisk spontan urtikaria er basert på kroppsvekt:

Kroppsvekt	Første dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Injeksjon med Dupixent

Dupixent gis ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Du og lege eller sykepleier bør avgjøre om du skal injisere Dupixent selv.

Før injeksjon med Dupixent, må du ha fått tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også gi deg injeksjon med Dupixent etter tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier.

Hver ferdigfylte penn inneholder én dose Dupixent (300 mg). Rist ikke den ferdigfylte pennen.

Les «Bruksanvisningen» i slutten av pakningsvedlegget nøye før du bruker Dupixent.

Dersom du tar for mye av Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar for mye av Dupixent eller dosen er tatt for tidlig.

Dersom du har glemt å ta Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har glemt å injisere en dose Dupixent. I tillegg,

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent så snart som mulig og start en ny doseringsplan der du tar dosen hver uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **annenhver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du vente med å injisere Dupixent frem til den neste planlagte dosen.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver 4. uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du starte en ny doseringsplan der du tar dosen hver 4. uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom du avbryter behandling med Dupixent

Snakk med lege før du avbryter behandlingen med Dupixent.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dupixent kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert sjeldne allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, serumsykereaksjon, serumsykelignende reaksjon; tegn kan inkludere:

- pustevansker
- hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen (angioødem)
- besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- feber
- generell sykdomsfølelse

- hovne lymfeknuter
- elveblest
- kløe
- leddsmerter
- hudutslett

Avbryt behandlingen med Dupixent og snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler en allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. lokalisert rødme, hevelse, kløe, smerter, blåmerke)
- rødhet og kløe i øyet
- øyeinfeksjon
- forkjølelsessår (på lepper og hud)
- en økning i en bestemt type hvite blodceller (eosinofiler)
- leddsmerter (artralgi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- hevelser i ansikt, lepper, munn, hals eller tunge (angioødem)
- kløe, rødme og hevelse av øyelokket
- betennelse i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (keratitt)
- utslett eller rødhet i ansiktet
- tørre øyne

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- sår i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (ulcerøs keratitt)

Tilleggsbivirkninger hos barn fra 6 til 11 år med astma

Vanlige: barneorm (enterobiasis)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dupixent

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan den ferdigfylte pennen fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i det oppgitte feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart, misfarget eller har partikler i seg.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dupixent

- Virkestoffet er dupilumab.
- Hver ferdigfylte penn inneholder 300 mg dupilumab i 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
- Andre innholdsstoffer er L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Dupixent ser ut og innholdet i pakningen

Dupixent er en klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul væske i en ferdigfylt penn.

Den ferdigfylte pennen kan enten ha en rund hette og ovalt visningsvindu, med en pil rundt, eller en firkantet hette med riller og et ovalt visningsvindu uten en pil. Selv om det er mindre forskjeller i utseendet til de to ferdigfylte pennene, så fungerer de på samme måte. Dupixent er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 2 eller 6 ferdigfylte penner på 300 mg eller i en pakning som inneholder 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrike

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

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 Europe 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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

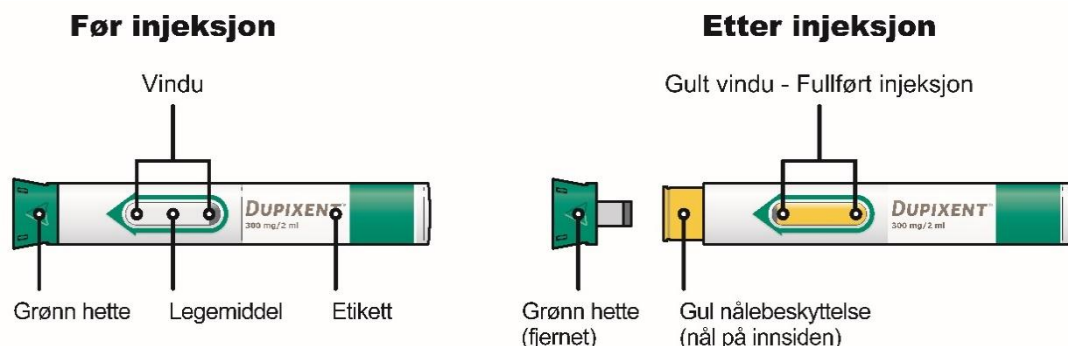
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt penn er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt penn til engangsbruk. Den inneholder 300 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Du må ikke gi deg selv eller andre en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson. Dupixent ferdigfylt penn skal kun brukes av voksne og barn fra 2 år og eldre.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker den ferdigfylte pennen.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen dersom den er skadet.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen hvis den grønne hetten mangler eller ikke er sikkert festet.
- **Ikke** trykk på eller rør den gule nålebeskyttelsen med fingrene.
- Injiser **ikke** gjennom klær.
- Fjern **ikke** den grønne hetten før like før du skal sette injeksjonen.
- Sett **ikke** den grønne hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen på nytt.

Hvordan oppbevare Dupixent

- De(n) ferdigfylte pennen(e) og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i originalesken og oppbevar i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- Oppbevar **ikke** ferdigfylte penner ved romtemperatur (< 25 °C) lengre enn 14 dager. Skriv ned datoen for fjerning i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- Rist **ikke** den ferdigfylte pennen under noen omstendigheter.
- Varm **ikke** den ferdigfylte pennen.
- Frys **ikke** den ferdigfylte pennen.
- Plasser **ikke** den ferdigfylte pennen direkte i sollys.

A: Klargjøring

A1. Finn frem utstyret

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt penn
- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*
- en punkteringssikker beholder* (se steg D)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

A2. Se på etiketten

- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.

Se på etiketten



A3. Kontroller utløpsdatoen

- Kontroller utløpsdatoen.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen etter utløpsdatoen.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.

Utløpsdato



A4. Kontroller legemidlet

Se på legemidlet gjennom vinduet på den ferdigfylte pennen.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

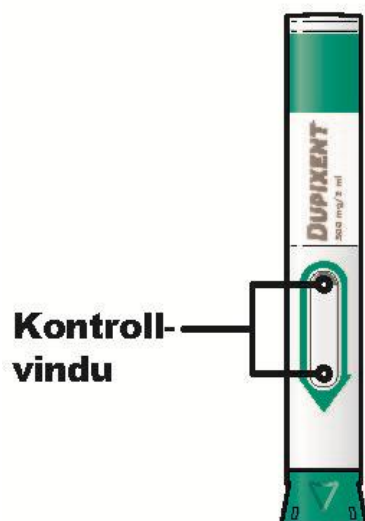
Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder synlige flak eller partikler.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen dersom vinduet er gult.



A5: Vent 45 minutter

Legg den ferdigfylte pennen på et flatt underlag la den nå romtemperatur av seg selv (høyst 25 °C) i minst 45 minutter.

- ⚠ Varm ikke den ferdigfylte pennen i mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.
- ⚠ Plasser ikke den ferdigfylte pennen i direkte sollys.
- ⚠ Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



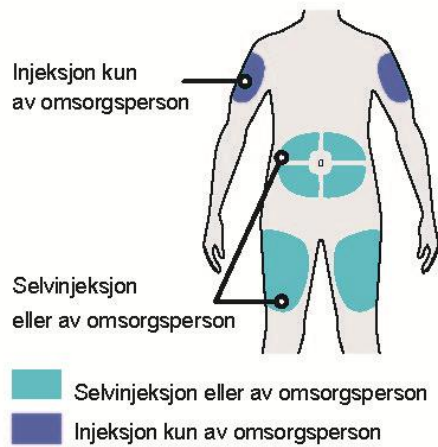
B. Velg injeksjonssted

B1. Anbefalte injeksjonssteder er:

- **Lår**
- **Mage**, bortsett fra 5 cm rundt navlen.
- **Overarm**. Dersom en omsorgsperson gir deg dosen, kan de også bruke yttersiden av overarmen din.

Velg et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon med Dupixent.

- ⚠ Injiser ikke gjennom klær.
- ⚠ Injiser ikke på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



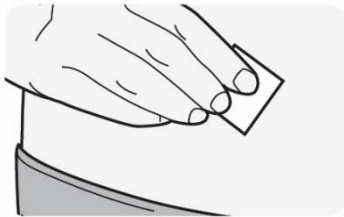
B2. Vask hendene dine



B3. Klargjør injeksjonsstedet

- Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.
- La huden tørke før injeksjon.

⚠ Rør ikke injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



C. Injiser

C1. Fjern den grønne hetten

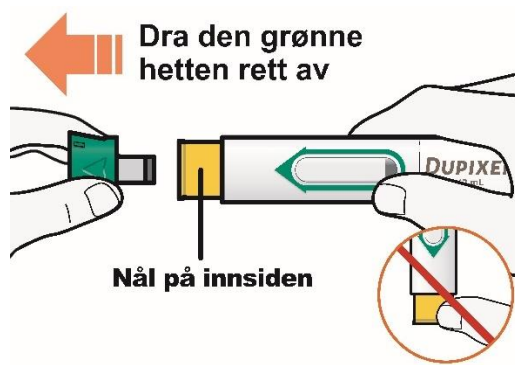
Trekk den grønne hetten rett av.

Ikke vri den grønne hetten av.

Ikke fjern den grønne hetten før du er klar til å injisere.

Ikke trykk på eller rør den gule nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

⚠ Ikke sett den grønne hetten på den ferdigfylte pennen igjen etter at du har fjernet den.

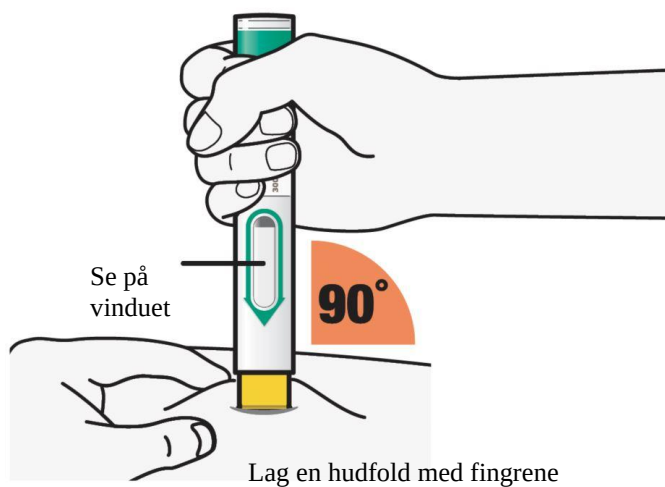


C2. Lag en hudfold med fingrene og plasser

- Lag en hudfold med fingrene før og under injeksjonen.
- Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år og eldre.
- Når du setter den gule nålebeskyttelsen på huden, hold den ferdigfylte pennen slik at du ser vinduet.
- Plasser den gule nålebeskyttelsen på huden med en vinkel på omtrent 90 grader.



Ikke trykk på eller rør den gule nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

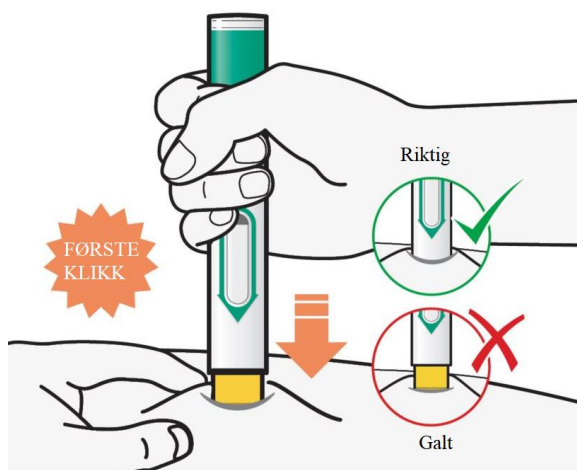


C3. Trykk ned

Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til du ikke ser den gule nålebeskyttelsen, og hold den fast slik.

- Det kommer et klikk når injeksjonen starter.
- Vinduet vil begynne å bli gult.

Injeksjonen kan ta opptil 20 sekunder.



Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C4. Hold fast

Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden.

- Du kan høre nok et klikk.
- Sjekk at hele vinduet har blitt gult.
- Tell sakte til 5.
- Løft pennen fra huden. Injeksjonen er ferdig.

Dersom hele vinduet ikke blir gult, fjern pennen og ta kontakt med helsepersonell.



Ikke sett en dose nr. to før du har snakket med helsepersonell.



Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

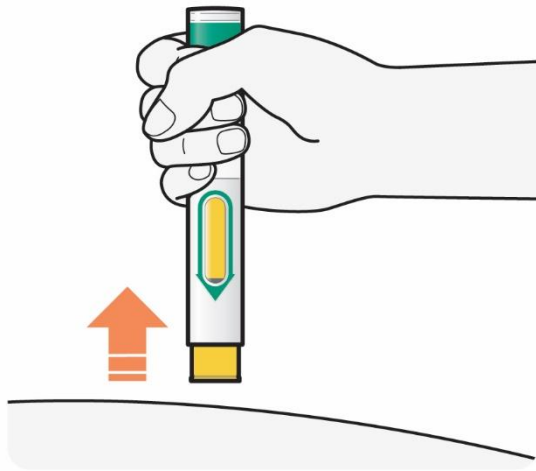
C5. Fjern

- Etter at du har fullført injeksjonen, trekk den ferdigfylte pennen rett opp fra huden for å fjerne den, og kast umiddelbart som beskrevet i steg D.

- Dersom du ser noe blod, kan du holde en bomullsdott eller gasbind lett på det.



Gni ikke på huden etter injeksjonen.



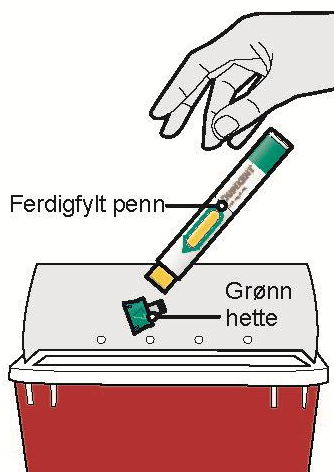
D. Kasser

- Kasser de ferdigfylte pennene (med nålen inni) og de grønne nålehattene i en punkteringssikker beholder rett etter bruk.

Ikke kasser (kast) ferdigfylte penner (med nålen inni) og de grønne nålehattene i husholdningsavfallet.



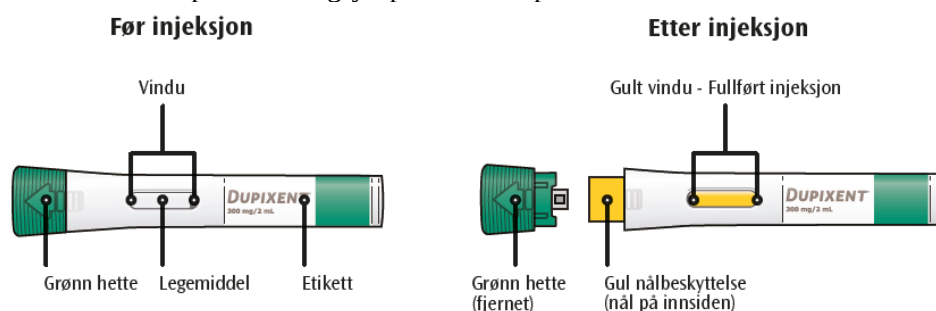
Sett ikke på den grønne nåleheten igjen.



Dupixent 300 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt penn er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt penn til engangsbruk. Den inneholder 300 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Du må ikke sette en injeksjon på deg selv eller andre med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson. Dupixent ferdigfylt penn skal kun brukes av voksne og barn fra 2 år og eldre.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker den ferdigfylte pennen.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den er skadet.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den grønne hetten mangler eller ikke er sikkert festet.
- **Ikke** trykk på eller rør den gule nålbeskyttelsen med fingrene.
- **Ikke** injiser gjennom klær.
- **Ikke** fjern den grønne hetten før like før du skal sette injeksjonen.
- **Ikke** sett den grønne hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** gjenbruk den ferdigfylte pennen.

Hvordan oppbevare Dupixent

- De(n) ferdigfylte pennen(e) og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i originalesken og i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- **Ikke** oppbevar ferdigfylte penner ved romtemperatur (< 25 °C) lenger enn 14 dager. Skriv ned datoen du tar den ut av kjøleskapet i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen under noen omstendigheter.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** varmes opp.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** fryses.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** plasseres i direkte sollys.

A: Klargjøring

A1. Finn frem utstyret

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt penn
- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*

- en punkteringssikker beholder* (se steg D)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

A2. Se på etiketten

- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.

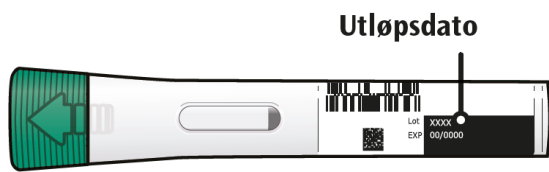


A3. Kontroller utløpsdatoen

- Kontroller utløpsdatoen.

⚠ Ikke bruk den ferdigfylte pennen etter utløpsdatoen.

⚠ Ikke oppbevar Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



A4. Kontroller legemidlet

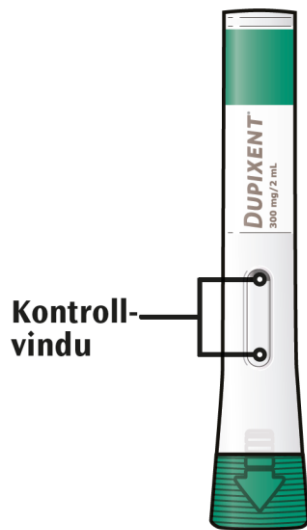
Se på legemidlet gjennom vinduet på den ferdigfylte pennen.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.

⚠ Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder synlige flak eller partikler.

⚠ Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom vinduet er gult.



A5: Vent 45 minutter

Legg den ferdigfylte pennen på et flatt underlag og la den nå romtemperatur av seg selv (høyst 25 °C) i minst 45 minutter.

- ⚠ Ikke varm den ferdigfylte pennen i mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.
- ⚠ Ikke plasser den ferdigfylte pennen i direkte sollys.
- ⚠ Ikke oppbevar Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



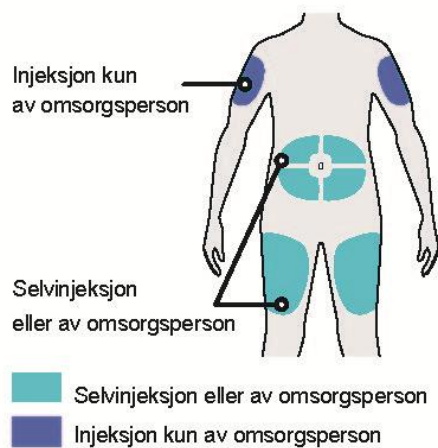
B. Velg injeksjonssted

B1. Anbefalte injeksjonssteder er:

- **Lår**
- **Mage**, bortsett fra 5 cm rundt navlen.
- **Overarm**. Dersom en omsorgsperson gir deg dosen, kan de også bruke yttersiden av overarmen din.

Velg et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon med Dupixent.

- ⚠ Ikke injiser gjennom klær.
- ⚠ Ikke injiser på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



B2. Vask hendene dine

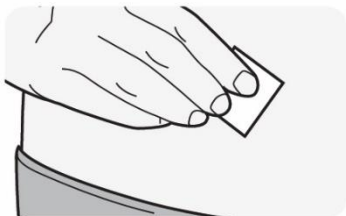


B3. Klargjør injeksjonsstedet

- Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.
- La huden tørke før injeksjon.



Ikke rør injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



C. Injiser

C1. Fjern den grønne hetten

Trekk den grønne hetten rett av.

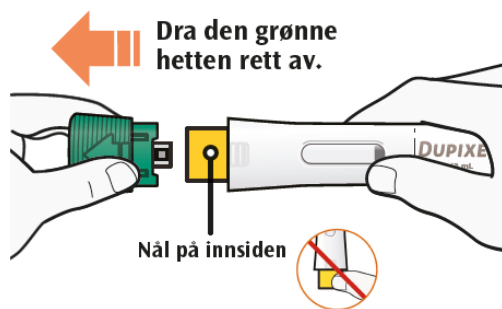
Ikke vri den grønne hetten av.

Ikke fjern den grønne hetten før du er klar til å injisere.

Ikke trykk på eller rør den gule nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.



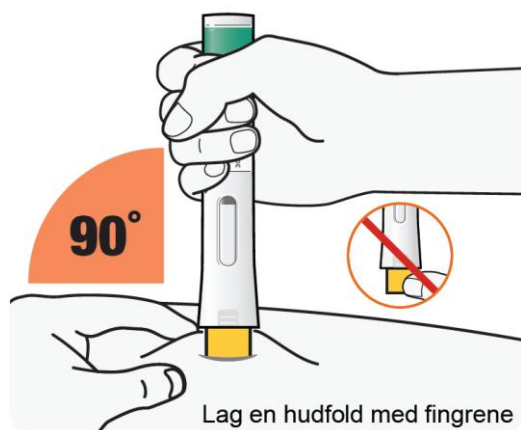
Ikke sett den grønne hetten på den ferdigfylte pennen igjen etter at du har fjernet den.



C2. Lag en hudfold med fingrene og plasser

- Lag en hudfold med fingrene før og under injeksjonen.
- Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år og eldre.
- Når du setter den gule nålebeskyttelsen på huden, hold den ferdigfylte pennen slik at du ser vinduet.
- Plasser den gule nålebeskyttelsen på huden med en vinkel på omtrent 90 grader.

⚠ Ikke trykk på eller rør den gule nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

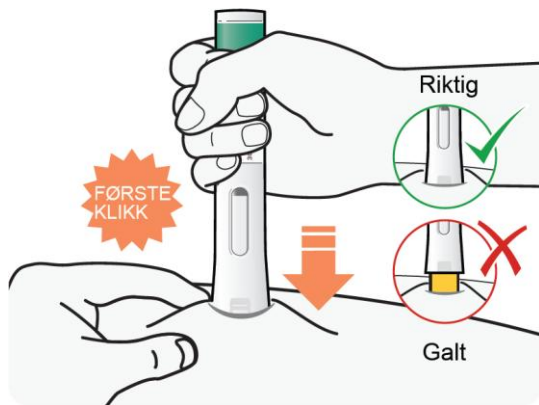


C3. Trykk ned

Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til du ikke ser den gule nålebeskyttelsen, og hold den fast slik.

- Det kommer et klikk når injeksjonen starter.
- Vinduet vil begynne å bli gult.

Injeksjonen kan ta opptil 15 sekunder.



Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C4. Hold fast

Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden.

- Du kan høre nok et klikk.
- Sjekk at hele vinduet har blitt gult.
- Tell sakte til 5.
- Løft pennen fra huden. Injeksjonen er ferdig.

Dersom hele vinduet ikke blir gult, fjern pennen og ta kontakt med helsepersonell.

⚠ Ikke sett en andre dose før du har snakket med helsepersonell.

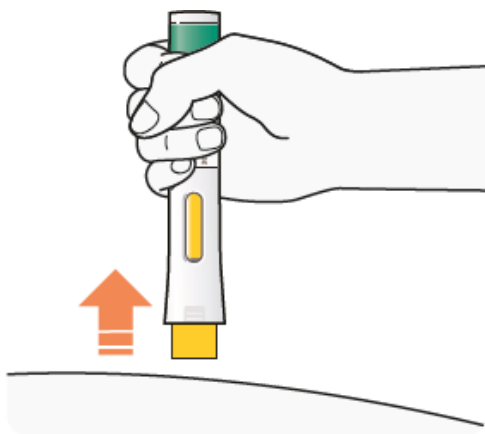


Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C5. Fjern

- Etter at du har fullført injeksjonen, trekk den ferdigfylte pennen rett opp fra huden for å fjerne den, og kast umiddelbart som beskrevet i steg D.
- Dersom du ser blod, kan du holde en bomullsdott eller gasbind lett på det.

⚠ Ikke gni på huden etter injeksjonen.



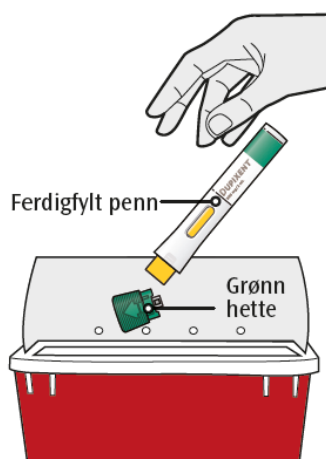
D. Kasser

- Kasser de ferdigfylte pennene (med nålen inni) og de grønne nålehattene i en punkteringssikker beholder rett etter bruk.

Ikke kasser (kast) ferdigfylte penner (med nålen inni) og de grønne nålehattene i husholdningsavfallet.



Ikke sett på den grønne nåleheten igjen.



Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte dupilumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dupixent
3. Hvordan du bruker Dupixent
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dupixent
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot

Hva Dupixent er

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistoff (en type spesialisert protein) som blokkerer virkningen av proteiner kalt interleukiner (IL)-4 og IL-13. Begge spiller en viktig rolle i å forårsake tegn og symptomer på atopisk dermatitt, astma og kronisk spontan urtikaria (elveblest) (CSU).

.

Hva Dupixent brukes mot

Dupixent brukes til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Dupixent brukes også til å behandle barn fra 6 måneder til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt. Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot eksem som du kan påføre på huden, eller den kan brukes alene.

Dupixent brukes sammen med andre astmalegemidler som vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre når astmaen ikke er tilstrekkelig kontrollert med nåværende astmalegemidler (f.eks. kortikosteroider).

Dupixent brukes også til å behandle voksne, ungdom og barn fra 1 år og eldre, som veier minst 15 kg, med eosinofil øsofagitt (EoE).

Dupixent brukes også til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria (CSU) som ikke er kontrollert antihistaminer og som ikke har fått immunglobulin E (IgE)-hemmere mot sin CSU.

Hvordan Dupixent virker

Bruk av Dupixent mot atopisk eksem kan forbedre hudtilstanden din og redusere kløe. Dupixent er også vist å lindre symptomer på smerte, angst og depresjon assosiert med atopisk eksem. I tillegg minsker Dupixent søvnforstyrrelser og bedrer generell livskvalitet.

Dupixent bidrar til å forhindre alvorlige astmaanfall (eksaserbasjoner), og kan forbedre pusteevnen din. Dupixent kan også bidra til å redusere mengden av en annen type legemiddel du bruker til å kontrollere astma, kalt orale kortikosteroider, i tillegg til å forhindre alvorlige astmaanfall og forbedre pusteevnen.

Bruk av Dupixent mot CSU kan forbedre hudens tilstand ved å redusere kløe og elveblest.

2. Hva du må vite før du bruker Dupixent

Bruk ikke Dupixent

- dersom du er allergisk overfor dupilumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent dersom du tror du kan være allergisk, eller hvis du ikke er sikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent.

Dupixent **er ikke et anfallslegemiddel**, og skal ikke brukes til å behandle et plutselig astmaanfall.

Hver gang du får en ny pakning med Dupixent, er det viktig at du noterer navnet på legemidlet, dato for bruk og batchnummer (står på pakningen etter «Lot»), og oppbevarer dette på et trygt sted.

Allergiske reaksjoner

- Dupixent kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner og angioødem. Disse reaksjonene kan oppstå fra minutter til syv dager etter bruk av Dupixent. Du må være på utkikk etter tegn på disse tilstandene (dvs. pusteproblemer, hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen, besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk), feber, generell sykdomsfølelse, hovne lymfeknuter, elveblest, kløe, leddsmerter, hudutslett) mens du bruker Dupixent. Disse tegnene er listet under «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Avbryt behandlingen med Dupixent og kontakt lege eller få tak i medisinsk hjelp umiddelbart dersom du oppdager tegn på en allergisk reaksjon.

Eosinofile tilstander

- Pasienter som bruker legemidler mot astma, kan i sjeldne tilfeller utvikle betennelse i blodkarene eller lungene. Dette skyldes en økning av en viss type hvite blodceller (eosinofili).
- Det er ikke kjent om dette kommer av Dupixent. Dette forekommer vanligvis, men ikke alltid, når man bruker et kortisonholdig legemiddel hvor behandlingen avsluttes eller hvor dosen reduseres.
- Kontakt lege umiddelbart dersom du utvikler en kombinasjon av symptomer som influensalignende sykdom, prikking eller nummenhet i armer eller bein, forverring av lungesyntomer og/eller utslett.

Parasittinfeksjon (tarmparasitter)

- Dupixent kan svekke forsvaret ditt mot infeksjoner forårsaket av parasitter. Dersom du allerede har en parasittinfeksjon bør denne behandles før du starter behandling med Dupixent.
- Snakk med lege dersom du har diaré, luft, urolig mage, fettholdig avføring og dehydrering, som kan være tegn på parasittinfeksjon.
- Snakk med lege dersom du bor i et område hvor disse infeksjonene er vanlige eller dersom du reiser til slike områder.

Astma

Dersom du har astma eller bruker legemidler mot astma, må du ikke endre eller avbryte behandlingen med astmamedisinene uten å snakke med lege. Snakk med lege før du avbryter behandling med

Dupixent eller dersom du ikke får kontroll på astmaen din eller blir verre under behandling med dette legemidlet.

Øyeproblemer

Snakk med lege dersom du har nye eller forverrede øyeproblemer, inkludert øyesmerter eller forandringer av synet.

Barn og ungdom

- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med atopisk eksem som er under 6 måneder.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med astma som er under 6 år.
- Sikkerhet og effekt av Dupixent hos barn med EoE under 1 år, eller med en kroppsvekt under 15 kg har ikke blitt fastslått.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CSU som er under 12 år.

Andre legemidler og Dupixent

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller snart skal få en vaksine.

Andre legemidler mot astma

Ikke avslutt behandlingen eller redusere dosen av astmalegemidlene dine med mindre legen har gitt deg beskjed om dette.

- Disse legemidlene (spesielt de som kalles *kortikosteroider*) må avsluttes gradvis
- Dette må gjøres under direkte oppsyn av lege og avhengig av hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det anbefales derfor å unngå bruk av Dupixent under graviditet med mindre legen anbefaler at du bruker det.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør avgjøre om du skal fortsette å amme eller bruke Dupixent. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Dupixent påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dupixent inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 200 mg, og er så godt som "natriumfritt".

Dupixent inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 2,28 mg polysorbat 80 i hver 200 mg (1,14 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Dupixent

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Dupixent du vil motta

Legen vil avgjøre hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos ungdommer med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos ungdom (fra 12 til 17 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Anbefalt dose hos barn fra 6 til 11 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn (fra 6 til 11 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke* , start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

* Dosen kan økes til 200 mg annenhver uke basert på legens vurdering.

Anbefalt dose hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn fra 6 måneder til 5 år er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Anbefalt dose hos voksne og ungdom med astma (12 år og eldre)

For de fleste pasienter med alvorlig astma, er den anbefalte dosen av Dupixent:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 200 mg gitt annenhver uke under huden.

For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og samtidig moderat til alvorlig atopisk eksem eller voksne som også har alvorlig kronisk betennelse i bihulene i neselimplhinnen med nesepolypper, er den anbefalte dosen med Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos barn med astma

Ved astma hos barn (6 til 11 år) er den anbefalte dosen med Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For pasienter fra 6 til 11 år med astma og samtidig alvorlig atopisk eksem, vil legen bestemme hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne, ungdom og barn (1 år og eldre) med eosinofil øsofagitt (EoE)

Kroppsvekt	Dose
15 til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Anbefalt dose hos voksne med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt første dose av Dupixent hos voksne er 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke.

Anbefalt dose hos ungdom med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt dose av Dupixent hos ungdom (12 til 17 år) med kronisk spontan urtikaria er basert på kroppsvekt:

Kroppsvekt	Første dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Injeksjon med Dupixent

Dupixent gis ved injeksjon under huden din (subkutan injeksjon). Du og lege eller sykepleier bør avgjøre om du skal injisere Dupixent selv.

Før injeksjon av Dupixent må du ha fått tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også gi deg injeksjon med Dupixent etter tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder én dose Dupixent (200 mg). Rist ikke den ferdigfylte sprøyten.

Les «Bruksanvisningen» i slutten av pakningsvedlegget nøye før du bruker Dupixent.

Dersom du tar for mye av Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar for mye av Dupixent eller dosen er tatt for tidlig.

Dersom du har glemt å ta Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har glemt å injisere en dose Dupixent. I tillegg,

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent så snart som mulig og start en ny doseringsplan der du tar dosen hver uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **annenhver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du vente med å injisere Dupixent frem til den neste planlagte dosen.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver 4. uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du starte en ny doseringsplan der du tar dosen hver 4. uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom du avbryter behandling med Dupixent

Snakk med lege før du avbryter behandlingen med Dupixent.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dupixent kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert sjeldne allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, serumsykereaksjon, serumsykelignende reaksjon; tegn kan inkludere:

- pustevansker
- hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen (angioødem)
- besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- feber
- generell sykdomsfølelse
- hovne lymfeknuter
- elveblest
- kløe
- leddsmerter
- hudutslett

Avbryt behandlingen med Dupixent og snakk med lege umiddelbart dersom du utvikler en allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. lokalisert rødme, hevelse, kløe, smerter, blåmerke)
- rødhet og kløe i øyet
- øyeinfeksjon
- forkjølelsessår (på lepper og hud)
- en økning i en bestemt type hvite blodceller (eosinofiler)
- leddsmerter (artralgi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- hevelser i ansikt, lepper, munn, hals eller tunge (angioødem)
- kløe, rødme og hevelse av øyelokket
- betennelse i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (keratitt)
- utslett eller rødhet i ansiktet
- tørre øyne

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- sår i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (ulcerøs keratitt)

Tilleggsbivirkninger hos barn fra 6 til 11 år med astma

Vanlige: barneorm (enterobiasis)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dupixent

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan den ferdigfylte sprøyten fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i det oppgitte feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart, misfarget eller har partikler i seg. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dupixent

- Virkestoffet er dupilumab.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
- Andre innholdsstoffer er L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Dupixent ser ut og innholdet i pakningen

Dupixent er en klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul væske i en ferdigfylt sprøyte av glass med nålebeskytter.

Dupixent er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter på 200 mg eller i multipakninger som inneholder 6 (3 pakker med 2) ferdigfylte sprøyter på 200 mg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Sventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

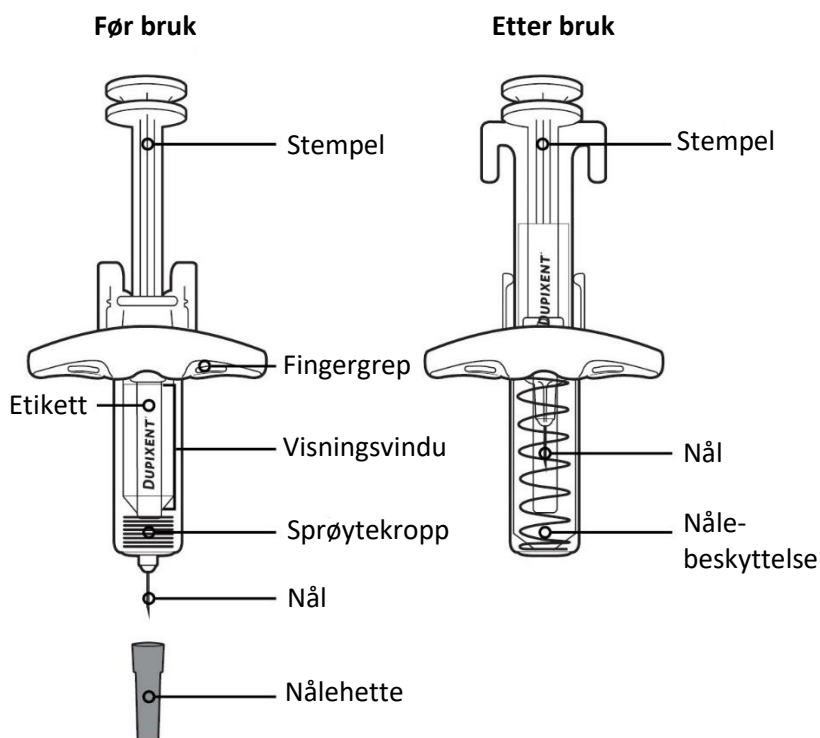
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk. Den inneholder 200 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Du må ikke gi deg selv eller andre en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker sprøyten.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Spør helsepersonell om å vise deg hvordan du skal bruke sprøyten riktig før du injiserer første gang.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- Bruk **ikke** sprøyten dersom den har falt ned på et hardt underlag eller er skadet.
- Bruk **ikke** sprøyten hvis nåleheten mangler eller ikke er sikkert festet.
- Rør **ikke** stempelet før du er klar til å injisere.
- Injiser **ikke** gjennom klær.
- Fjern **ikke** luftbobler fra sprøyten.
- For å forhindre utilsiktet nåleskade har hver ferdigfylte sprøyte en nålebeskyttelse som aktiveres automatisk ved å dekke nålen etter du har gitt injeksjonen din.
- Dra **aldri** stempelet bakover.
- Bruk **ikke** sprøyten på nytt.

Hvordan oppbevare Dupixent

- Sprøyten(e) skal oppbevares utilgjengelig for barn.

- Oppbevar ubrukte sprøyter i originalesken og oppbevar i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar **ikke** Dupixent ved romtemperatur (< 25 °C) lengre enn 14 dager. Skriv ned datoen for fjerning i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- Rist **ikke** sprøyten under noen omstendigheter.
- Varm **ikke** sprøyten.
- Frys **ikke** sprøyten.
- Plasser **ikke** sprøyten direkte i sollys.

Steg 1: Ta ut

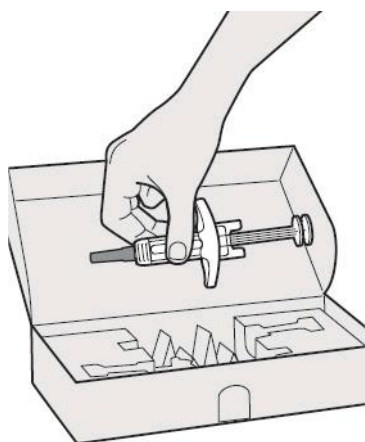
Ta ut sprøyten fra esken ved å holde midt på sprøytekroppen.



Fjern ikke nålehetten før du er klar til å injisere.



Bruk ikke sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate eller er skadet.



Steg 2: Klargjøring

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt sprøyte
- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*
- en punkteringssikker beholder* (se steg 12)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

Se på etiketten:

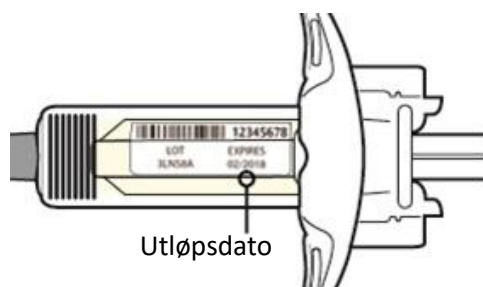
- Kontroller utløpsdatoen.
- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.



Bruk ikke sprøyten etter utløpsdatoen.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



Steg 3: Inspiser

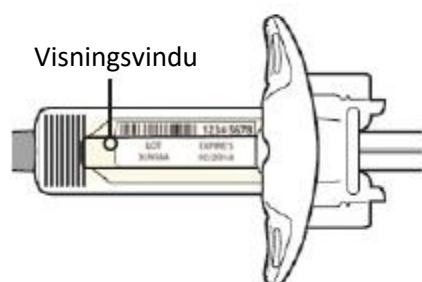
Se på legemidlet gjennom visningsvinduet på sprøyten.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.



Bruk ikke sprøyten dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder flak eller partikler.



Steg 4: Vent 30 minutter

Legg sprøyten på et flatt underlag i minst 30 minutter og la den nå romtemperatur av seg selv.



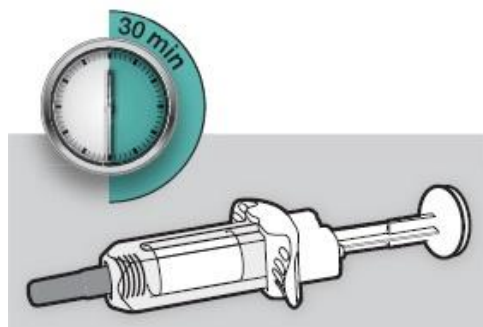
Varm ikke sprøyten i en mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.



Plasser ikke sprøyten i direkte sollys.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



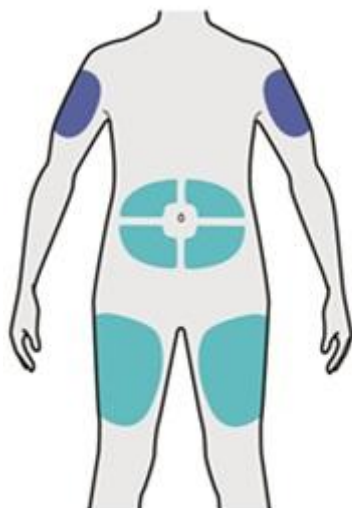
Steg 5: Velg

Velg et injeksjonssted:

- Du kan injisere i låret eller magen, bortsett fra 5 cm rundt navlen din.
- Dersom noen andre gir deg injeksjonen, kan de også bruke overarmen.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.



Injiser ikke på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



-  Selvinjeksjon eller av omsorgsperson
-  Injeksjon kun av omsorgsperson

Steg 6: Rengjør

Vask hendene dine.

Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.

La huden tørke før injeksjon.



Rør ikke injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



Steg 7: Dra

Hold sprøyten på midten av sprøytekroppen med nålen pekende vekk fra deg og dra av nåleheten.

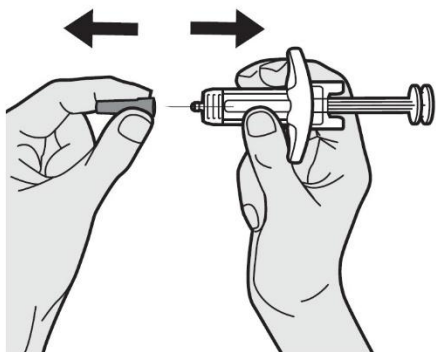


Sett ikke nåleheten på igjen.



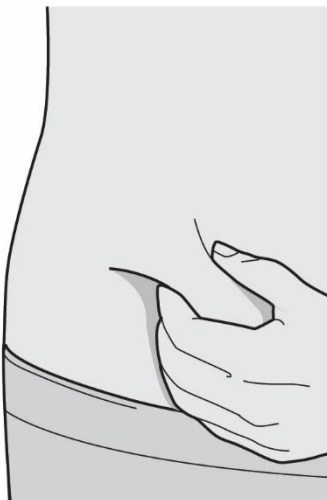
Rør ikke nålen.

Injiser legemidlet umiddelbart etter fjerning av nåleheten.



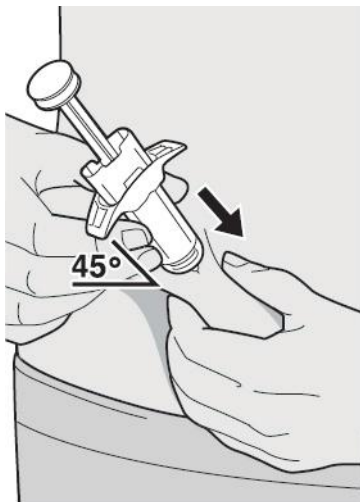
Steg 8: Ta tak

Ta tak i en hudfold på injeksjonsstedet, som vist på bildet.



Steg 9: Stikk inn

Stikk nålen fullstendig inn i hudfolden i en vinkel på omtrent 45 °.



Steg 10: Trykk

Løs litt opp i taket på hudfolden.

Trykk inn stempelet sakte og jevnt, så langt som den vil gå inntil sprøyten er tom.

Merk: Du kommer til å føle litt motstand. Dette er normalt.



Steg 11: Frigi og fjern

Løft tommelen fra stempelet for å frigi nålebeskyttelsen, vent til nålen er dekket av nålebeskyttelsen. Fjern deretter sprøyten fra injeksjonsstedet.

Trykk lett på injeksjonsstedet med en bomullsdott eller gasbind hvis du ser blod.



Sett ikke nålehetten på nålen igjen.



Gni ikke på huden etter injeksjonen.



Steg 12: Kasser

Kasser sprøyten og nåleheten i en punkteringssikker beholder.



Sett ikke på nåleheten igjen.

Oppbevar alltid beholderen utilgjengelig for barn.



Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn dupilumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dupixent
3. Hvordan du bruker Dupixent
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dupixent
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dupixent er og hva det brukes mot

Hva Dupixent er

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab.

Dupilumab er et monoklonalt antistoff (en type spesialisert protein) som blokkerer virkningen av proteiner kalt interleukiner (IL)-4 og IL-13. Begge spiller en viktig rolle i å forårsake tegn og symptomer på atopisk dermatitt, astma, eosinophilic esophagitis (EoE) og kronisk spontan urtikaria (elveblest) (CSU).

Hva Dupixent brukes mot

Dupixent brukes til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Dupixent brukes også til å behandle barn fra 6 måneder til 11 år med alvorlig atopisk dermatitt (se avsnitt «Barn og ungdom»). Dupixent kan brukes sammen med legemidler mot eksem som du kan påføre på huden, eller den kan brukes alene.

Dupixent brukes også sammen med andre astmalegemidler som vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre når astmaen ikke er tilstrekkelig kontrollert med nåværende astmalegemidler (f.eks. kortikosteroider).

Dupixent brukes også til å behandle voksne, ungdom og barn fra 1 år og eldre, som veier minst 15 kg med eosinofil øsofagitt (EoE).

Dupixent brukes også til å behandle voksne og ungdom fra 12 år og eldre med moderat til alvorlig kronisk spontan urtikaria (CSU) som ikke er kontrollert antihistaminer og som ikke har fått immunglobulin E (IgE)-hemmere mot sin CSU.

Hvordan Dupixent virker

Bruk av Dupixent mot atopisk eksem kan forbedre hudtilstanden din og redusere kløe. Dupixent er også vist å lindre symptomer på smerte, angst og depresjon assosiert med atopisk eksem. I tillegg minsker Dupixent søvnforstyrrelser og bedrer generell livskvalitet.

Dupixent bidrar til å forhindre alvorlige astmaanfall (eksaserbasjoner), og kan forbedre pusteevnen din. Dupixent kan også bidra til å redusere mengden av en annen type legemiddel du bruker til å kontrollere astma, kalt orale kortikosteroider, i tillegg til å forhindre alvorlige astmaanfall og forbedre pusteevnen.

Bruk av Dupixent mot CSU kan forbedre hudens tilstand ved å redusere kløe og elveblest.

2. Hva du må vite før du bruker Dupixent

Bruk ikke Dupixent

- dersom du er allergisk overfor dupilumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent dersom du tror du kan være allergisk, eller hvis du ikke er sikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dupixent.

Dupixent **er ikke et anfallslegemiddel**, og skal ikke brukes til å behandle et plutselig astmaanfall.

Hver gang du får en ny pakning med Dupixent, er det viktig at du noterer navnet på legemidlet, dato for bruk og batchnummer (står på pakningen etter «Lot»), og oppbevarer dette på et trygt sted.

Allergiske reaksjoner

- Dupixent kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner og anafylaktiske reaksjoner og angioødem. Disse reaksjonene kan oppstå fra minutter til syv dager etter bruk av Dupixent. Du må være på utkikk etter tegn på disse tilstandene (dvs. pusteproblemer, hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen, besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk), feber, generell sykdomsfølelse, hovne lymfeknuter, elveblest, kløe, leddsmerter, hudutslett) mens du bruker Dupixent. Disse tegnene er listet under «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Avbryt behandlingen med Dupixent og kontakt lege eller få tak i medisinsk hjelp umiddelbart dersom du oppdager tegn på en allergisk reaksjon.

Eosinofile tilstander

- Pasienter som bruker legemidler mot astma, kan i sjeldne tilfeller utvikle betennelse i blodkarene eller lungene. Dette skyldes en økning av en viss type hvite blodceller (eosinofili).
- Det er ikke kjent om dette kommer av Dupixent. Dette forekommer vanligvis, men ikke alltid, når man bruker et kortisonholdig legemiddel hvor behandlingen avsluttes eller hvor dosen reduseres.
- Kontakt lege umiddelbart dersom du utvikler en kombinasjon av symptomer som influensalignende sykdom, prikking eller nummenhet i armer eller bein, forverring av lungesyntomer og/eller utslett.

Parasittinfeksjon (tarmparasitter)

- Dupixent kan svekke forsvaret ditt mot infeksjoner forårsaket av parasitter. Dersom du allerede har en parasittinfeksjon bør denne behandles før du starter behandling med Dupixent.
- Snakk med lege dersom du har diaré, luft, urolig mage, fettholdig avføring og dehydrering, som kan være tegn på parasittinfeksjon.
- Snakk med lege dersom du bor i et område hvor disse infeksjonene er vanlige eller dersom du reiser til slike områder.

Astma

Dersom du har astma eller bruker legemidler mot astma, må du ikke endre eller avbryte behandlingen med astmamedisinene uten å snakke med lege. Snakk med lege før du avbryter behandling med Dupixent eller dersom du ikke får kontroll på astmaen din eller blir verre under behandling med dette legemidlet.

Øyeproblemer

Snakk med lege dersom du har nye eller forverrede øyeproblemer, inkludert øyesmerter eller forandringer av synet.

Barn og ungdom

- Dupixent ferdigfylt penn er ikke beregnet til bruk hos **barn under 2 år**.
- For barn fra 6 måneder til under 2 år kontakt lege for å få forskrevet Dupixent ferdigfylt sprøyte.
- Hos barn fra 6 måneder til under 12 år bør dupilumab gis av en omsorgsperson.
- Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at dupilumab gis av eller under oppsyn av en voksen.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med atopisk eksem som er under 6 måneder.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med astma som er under 6 år.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med EoE som er under 1 år eller med en kroppsvekt under 15 kg.
- Sikkerhet og nytte av Dupixent er ennå ikke kjent hos barn med CSU som er under 12 år.

Andre legemidler og Dupixent

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller snart skal få en vaksine.

Andre legemidler mot astma

Ikke avslutt behandlingen eller redusere av astmalegemidlene dine med mindre legen har gitt deg beskjed om dette.

- Disse legemidlene (spesielt de som kalles kortikosteroider) må avsluttes gradvis
- Dette må gjøres under direkte oppsyn av lege og avhengig av hvordan du reagerer på Dupixent.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det anbefales derfor å unngå bruk av Dupixent under graviditet med mindre legen anbefaler at du bruker det.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør avgjøre om du skal fortsette å amme eller bruke Dupixent. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Dupixent påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dupixent inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 200 mg, og er så godt som "natriumfritt".

Dupixent inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 2,28 mg polysorbat 80 i hver 200 mg (1,14 ml) dose. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Dupixent

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Dupixent du vil motta

Legen vil bestemme hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos ungdommer med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos ungdom (fra 12 til 17 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser (annenhver uke)
under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg

Anbefalt dose hos barn fra 6 til 11 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn (fra 6 til 11 år) er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
15 kg til under 60 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg på dag 15	300 mg hver fjerde uke* , start 4 uker etter dag 15-dosen
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

* Dosen kan økes til 200 mg annenhver uke basert på legens vurdering.

Anbefalt dose hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk eksem

Ved atopisk eksem hos barn fra 6 måneder til 5 år er den anbefalte dosen av Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Anbefalt dose hos voksne og ungdom med astma (12 år og eldre)

For de fleste pasienter med alvorlig astma, er den anbefalte dosen av Dupixent:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner på 200 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 200 mg gitt annenhver uke.

For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og samtidig moderat til alvorlig atopisk eksem eller voksne som også har alvorlig kronisk betennelse i bihulene i neselinhinnen med nesepolypper, er den anbefalte dosen av Dupixent:

- En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg)
- Etterfulgt av injeksjoner på 300 mg gitt annenhver uke under huden.

Anbefalt dose hos barn med astma

Ved astma hos barn (6 til 11 år) er den anbefalte dosen med Dupixent basert på kroppsvekt:

Pasientens kroppsvekt	Startdose og påfølgende doser
15 kg til under 30 kg	300 mg hver fjerde uke
30 kg til under 60 kg	200 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke
60 kg eller mer	200 mg annenhver uke

For pasienter fra 6 til 11 år med astma og samtidig alvorlig atopisk eksem, vil legen bestemme hvilken dose med Dupixent som er riktig for deg.

Anbefalt dose hos voksne, ungdom og barn (1 år og eldre) med eosinofil øsofagitt (EoE)

Kroppsvekt	Dose
15 til under 30 kg	200 mg annenhver uke
30 til under 40 kg	300 mg annenhver uke
40 kg eller mer	300 mg hver uke

Anbefalt dose hos voksne med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt første dose av Dupixent hos voksne er 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke.

Anbefalt dose hos ungdom med kronisk spontan urtikaria (CSU)

Anbefalt dose av Dupixent hos ungdom (12 til 17 år) med kronisk spontan urtikaria er basert på kroppsvekt:

Kroppsvekt	Første dose	Påfølgende doser
30 til under 60 kg	400 mg (to injeksjoner på 200 mg)	200 mg annenhver uke
60 kg eller mer	600 mg (to injeksjoner på 300 mg)	300 mg annenhver uke

Injeksjon med Dupixent

Dupixent gis ved injeksjon under huden din (subkutan injeksjon). Du og legen eller sykepleier bør avgjøre om du skal injisere Dupixent selv.

Før injeksjon med Dupixent, må du ha fått tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også gi deg injeksjon med Dupixent etter tilstrekkelig opplæring fra en lege eller sykepleier.

Hver ferdigfylte penn inneholder én dose Dupixent (200 mg). Rist ikke den ferdigfylte pennen.

Les «Bruksanvisningen» i slutten av pakningsvedlegget nøye før du bruker Dupixent.

Dersom du tar for mye av Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar for mye av Dupixent eller dosen er tatt for tidlig.

Dersom du har glemt å ta Dupixent

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har glemt å injisere en dose Dupixent. I tillegg, Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent så snart som mulig og start en ny doseringsplan der du tar dosen hver uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **annenhver uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du vente med å injisere Dupixent frem til den neste planlagte dosen.

Dersom doseringsplanen din sier at du skal ta Dupixent **hver 4. uke** og du har glemt en dose:

- Ta injeksjonen med Dupixent innen 7 dager fra den glemte dosen skulle vært tatt, deretter fortsett med din opprinnelige doseringsplan.
- Dersom den glemte dosen ikke tas innen 7 dager skal du starte en ny doseringsplan der du tar dosen hver 4. uke. Start fra det tidspunktet du husker å injisere en dose med Dupixent.

Dersom du avbryter behandling med Dupixent

Snakk med lege før du avbryter behandlingen med Dupixent.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dupixent kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert sjeldne allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, serumsykereaksjon, serumsykelignende reaksjon; tegn kan inkludere:

- pustevansker
- hevelse i ansiktet, lepper, munnen, halsen eller tungen (angioødem)
- besvimelse, svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- feber
- generell sykdomsfølelse
- hovne lymfeknuter
- elveblest
- kløe
- leddsmerter
- hudutslett

Avbryt behandlingen med Dupixent og snakk med legen umiddelbart dersom du utvikler en allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. lokalisert rødme, hevelse, kløe, smerter, blåmerke)
- rødhet og kløe i øyet
- øyeinfeksjon
- forkjølelsessår (på lepper og hud)
- en økning i en bestemt type hvite blodceller (eosinofiler)
- leddsmerter (artralgi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- hevelser i ansikt, lepper, munn, hals eller tunge (angioødem)
- kløe, rødme og hevelse av øyelokket
- betennelse i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (keratitt)
- utslett eller rødhet i ansiktet
- tørre øyne

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- alvorlige allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- sår i øyets overflate, noen ganger med tåkesyn (ulcerøs keratitt)

Tilleggsbivirkninger hos barn fra 6 til 11 år med astma

Vanlige: barneorm (enterobiasis)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dupixent

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan den ferdigfylte pennen fjernes fra kjøleskapet og oppbevares i pakningen i inntil 14 dager ved romtemperatur opptil 25 °C, beskyttet mot lys. Datoen for uttak fra kjøleskap skal noteres i det oppgitte feltet på ytterkartongen. Pakningen skal kastes hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager eller hvis utløpsdatoen har passert.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart, misfarget eller har partikler i seg. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dupixent

- Virkestoffet er dupilumab.
- Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg dupilumab i 1,14 ml injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
- Andre innholdsstoffer er L-argininmonohydroklorid, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre (E 260), sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Dupixent ser ut og innholdet i pakningen

Dupixent er en klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul væske i en ferdigfylt penn.

Den ferdigfylte pennen kan enten ha en rund hette og ovalt visningsvindu, med en pil rundt, eller en firkantet hette med riller og et ovalt visningsvindu uten en pil. Selv om det er mindre forskjeller i utseendet til de to ferdigfylte pennene, så fungerer de på samme måte.

Dupixent er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 2 eller 6 ferdigfylte penner på 200 mg eller i en pakning som inneholder 6 (2 pakninger med 3) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait,
Frankrike

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road
Waterford
Ireland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

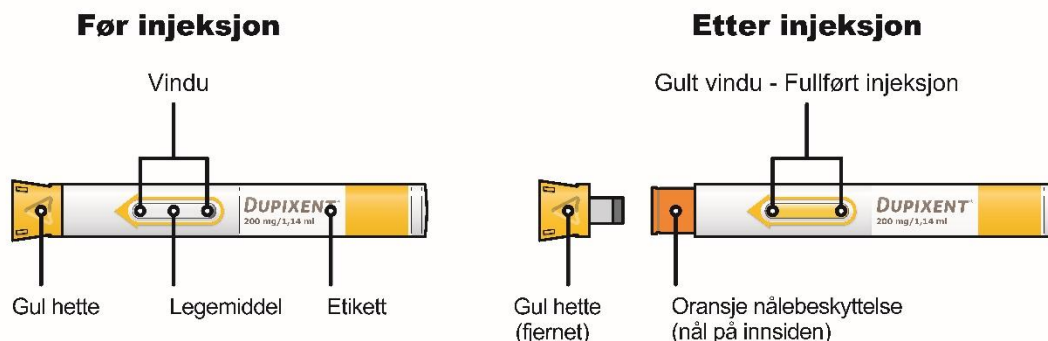
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt penn er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt penn til engangsbruk. Den inneholder 200 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Du må ikke gi deg selv eller andre en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson. Dupixent ferdigfylt penn skal kun brukes av voksne og barn fra 2 år og eldre.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker den ferdigfylte pennen.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen dersom den er skadet.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen hvis den gule hetten mangler eller ikke er sikkert festet.
- **Ikke** trykk på eller rør den oransje nålebeskyttelsen med fingrene.
- Injisér **ikke** gjennom klær.
- Fjern **ikke** den gule hetten før like før du skal sette injeksjonen.
- Sett **ikke** den gule hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen på nytt.

Hvordan oppbevare Dupixent

- De(n) ferdigfylte pennen(e) og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i originalesken og oppbevar i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- Oppbevar **ikke** ferdigfylte penner ved romtemperatur (< 25 °C) lengre enn 14 dager. Skriv ned datoen for fjerning i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- Rist **ikke** den ferdigfylte pennen under noen omstendigheter.
- Varm **ikke** den ferdigfylte pennen.
- Frys **ikke** den ferdigfylte pennen.
- Plasser **ikke** den ferdigfylte pennen direkte i sollys.

A: Klargjøring

A1. Finn frem utstyret

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt penn
- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*
- en punkteringssikker beholder* (se steg D)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

A2. Se på etiketten

- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.

Se på etiketten



A3. Kontroller utløpsdatoen

- Kontroller utløpsdatoen.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen etter utløpsdatoen.



Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.

Utløpsdato



A4. Kontroller legemidlet

Se på legemidlet gjennom vinduet på den ferdigfylte pennen.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

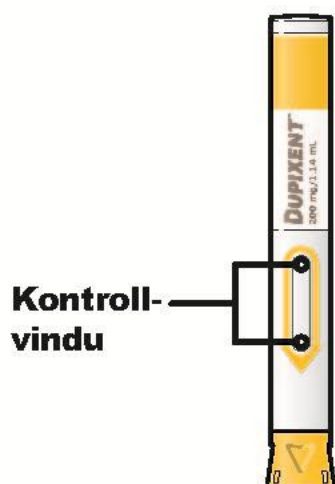
Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder synlige flak eller partikler.



Bruk ikke den ferdigfylte pennen dersom vinduet er gult.



A5: Vent 30 minutter

Legg den ferdigfylte pennen på et flatt underlag la den nå romtemperatur av seg selv (høyst 25 °C) i minst 30 minutter.

- ⚠ Varm ikke den ferdigfylte pennen i mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.
- ⚠ Plasser ikke den ferdigfylte pennen i direkte sollys.
- ⚠ Oppbevar ikke Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



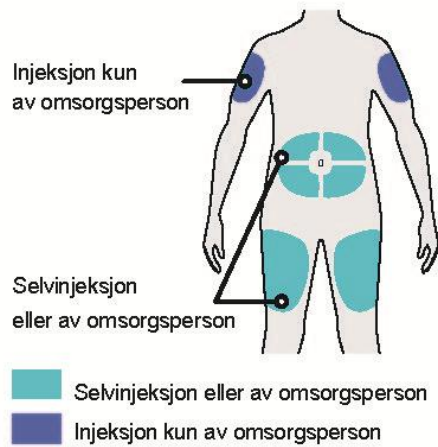
B. Velg injeksjonssted

B1. Anbefalte injeksjonssteder er:

- **Lår**
- **Mage**, bortsett fra 5 cm rundt navlen.
- **Overarm**. Dersom en omsorgsperson gir deg dosen, kan de også bruke yttersiden av overarmen din.

Velg et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon med Dupixent.

- ⚠ Injiser ikke gjennom klær.
- ⚠ Injiser ikke på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



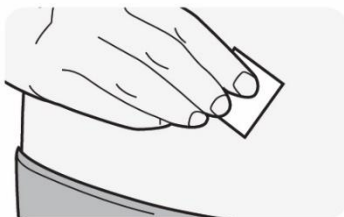
B2. Vask hendene dine



B3. Klargjør injeksjonsstedet

- Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.
- La huden tørke før injeksjon.

⚠ Rør ikke injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



C. Injiser

C1. Fjern den gule hetten

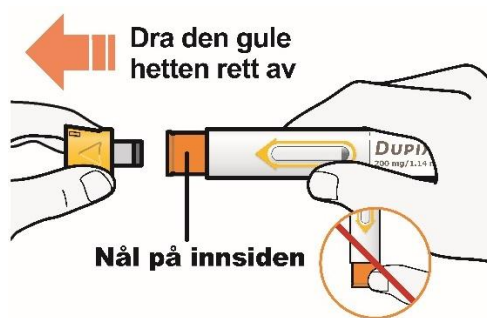
Trekk den gule hetten rett av.

Ikke vri den gule hetten av.

Ikke fjern den gule hetten før du er klar til å injisere.

Ikke trykk på eller rør den oransje nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

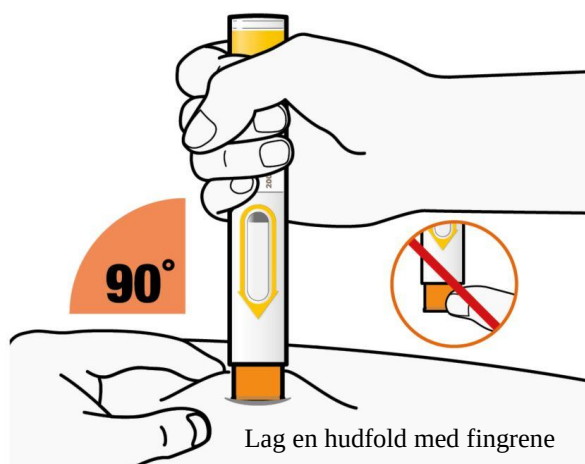
⚠ Ikke sett den gule hetten på den ferdigfylte pennen igjen etter at du har fjernet den.



C2. Lag en hudfold med fingrene og plasser

- Lag en hudfold med fingrene før og under injeksjonen.
- Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år og eldre.
- Når du setter den oransje nålebeskyttelsen på huden, hold den ferdigfylte pennen slik at du ser vinduet.
- Plasser den oransje nålebeskyttelsen på huden med en vinkel på omtrent 90 grader.

⚠ Ikke trykk på eller rør den oransje nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

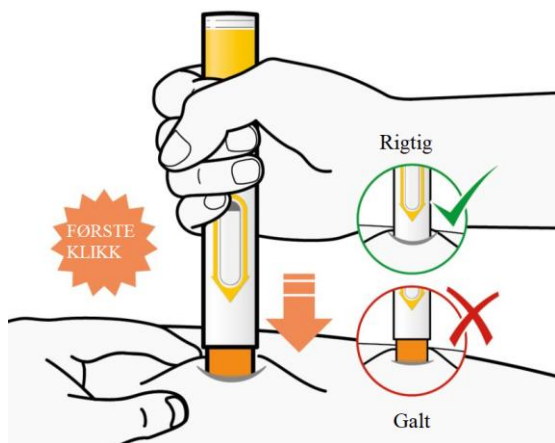


C3. Trykk ned

Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til du ikke ser den oransje nålebeskyttelsen, og hold den fast slik.

- Det kommer et klikk når injeksjonen starter.
- Vinduet vil begynne å bli gult.

Injeksjonen kan ta opptil 20 sekunder.



Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

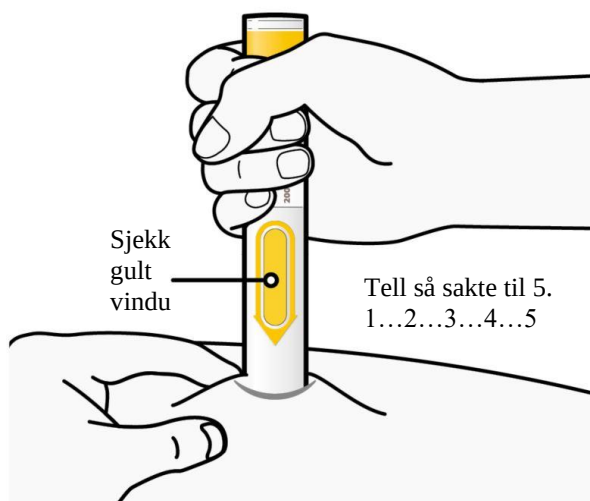
C4. Hold fast

Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden.

- Du kan høre nok et klikk.
- Sjekk at hele vinduet har blitt gult.
- Tell sakte til 5.
- Løft pennen fra huden. Injeksjonen er ferdig.

Dersom hele vinduet ikke blir gult, fjern pennen og ta kontakt med helsepersonell.

⚠ Ikke sett en dose nr. to før du har snakket med helsepersonell.



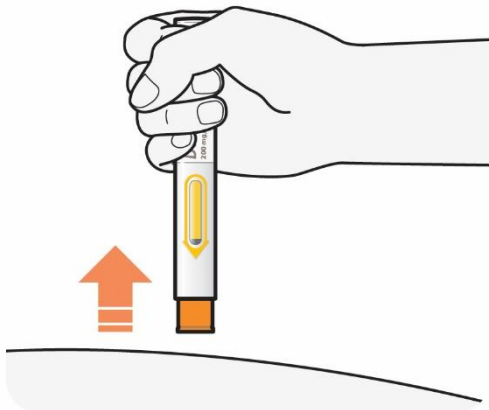
Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C5. Fjern

- Etter at du har fullført injeksjonen, trekk den ferdigfylte pennen rett opp fra huden for å fjerne den og kast umiddelbart som beskrevet i steg D.
- Dersom du ser noe blod, kan du holde en bomulldott eller gasbind lett på det.



Gni ikke på huden etter injeksjonen.



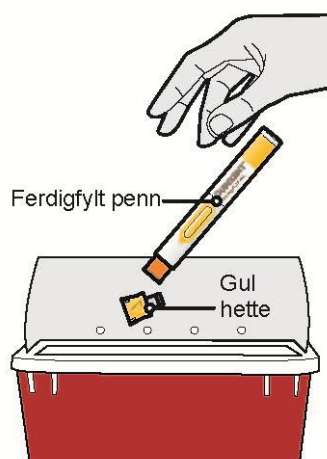
D. Kasser

- Kasser de ferdigfylte pennene (med nålen inni) og de gule nålehattene i en punkteringssikker beholder rett etter bruk.

Ikke kasser (kast) ferdigfylte penner (med nålen inni) og de gule nålehattene i husholdningsavfallet.



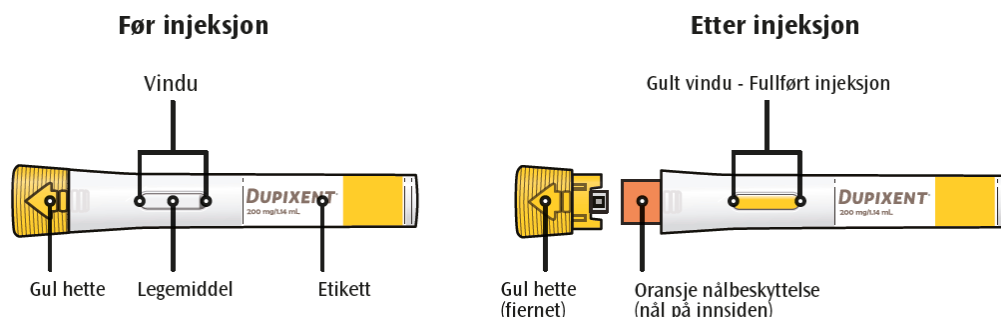
Sett ikke på den gule nåleheten igjen.



Dupixent 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn dupilumab

Bruksanvisning

Delene til en Dupixent ferdigfylt penn er vist på dette bildet.



Viktig informasjon

Dette er en ferdigfylt penn til engangsbruk. Den inneholder 200 mg Dupixent for injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Du må ikke sette en injeksjon på deg selv eller andre med mindre du har fått opplæring fra helsepersonell. Hos ungdom som er 12 år eller eldre, anbefales det at Dupixent gis av eller under oppsyn av en voksen. Hos barn under 12 år bør Dupixent gis av en omsorgsperson. Dupixent ferdigfylt penn skal kun brukes av voksne og barn fra 2 år og eldre.

- Les hele instruksjonen nøye før du bruker den ferdigfylte pennen.
- Forhør deg med helsepersonell om hvor ofte du skal injisere legemidlet.
- Skift injeksjonssted for hver injeksjon.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den er skadet.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den gule hetten mangler eller ikke er sikkert festet.
- **Ikke** trykk på eller rør den oransje nålbeskyttelsen med fingrene.
- **Ikke** injiser gjennom klær.
- **Ikke** fjern den gule hetten før like før du skal sette injeksjonen.
- **Ikke** sett den gule hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** gjenbruk den ferdigfylte pennen.

Hvordan oppbevare Dupixent

- De(n) ferdigfylte pennen(e) og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i originalesken og oppbevar i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- **Ikke** oppbevar ferdigfylte penner ved romtemperatur (< 25 °C) lenger enn 14 dager. Skriv ned datoen du tar den ut av kjøleskapet i det oppgitte feltet på den ytre esken dersom du er nødt til å fjerne esken fra kjøleskapet permanent, og bruk Dupixent innen 14 dager.
- **Ikke** rist den ferdigfylte pennen under noen omstendigheter.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** varmes opp.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** fryses.
- Den ferdigfylte pennen skal **ikke** plasseres i direkte sollys.

A: Klargjøring

A1. Finn frem utstyret

Forsikre deg om at du har følgende:

- Dupixent ferdigfylt penn

- 1 våtserviett med alkohol*
- 1 bomullsdott eller gasbind*
- en punkteringssikker beholder* (se steg D)

**Disse delene følger ikke med i esken.*

A2. Se på etiketten

- Kontroller at du har riktig legemiddel og riktig dose.



A3. Kontroller utløpsdatoen

- Kontroller utløpsdatoen.

 **Ikke bruk den ferdigfylte pennen etter utløpsdatoen.**

 **Ikke oppbevar Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.**



A4. Kontroller legemidlet

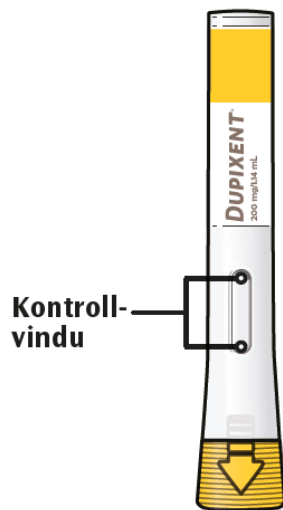
Se på legemidlet gjennom vinduet på den ferdigfylte pennen.

Kontroller at væsken er klar og fargeløs til svakt gul.

Merk: Du kan se en luftboble, dette er normalt.

 **Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder synlige flak eller partikler.**

 **Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom vinduet er gult.**



A5: Vent 30 minutter

Legg den ferdigfylte pennen på et flatt underlag og la den nå romtemperatur av seg selv (høyst 25 °C) i minst 30 minutter.

- ⚠ Ikke varm den ferdigfylte pennen i mikrobølgeovn, varmt vann eller i direkte sollys.
- ⚠ Ikke plasser den ferdigfylte pennen i direkte sollys.
- ⚠ Ikke oppbevar Dupixent ved romtemperatur lengre enn 14 dager.



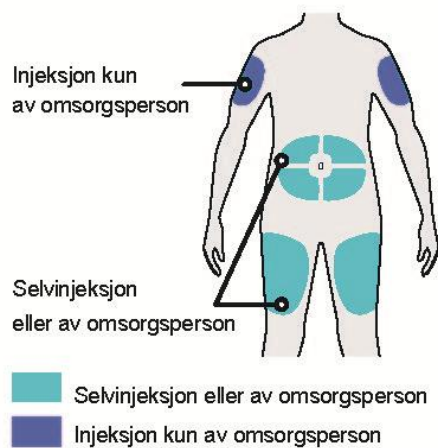
B. Velg injeksjonssted

B1. Anbefalte injeksjonssteder er:

- **Lår**
- **Mage**, bortsett fra 5 cm rundt navlen.
- **Overarm**. Dersom en omsorgsperson gir deg dosen, kan de også bruke yttersiden av overarmen din.

Velg et forskjellig injeksjonssted for hver injeksjon med Dupixent.

- ⚠ Ikke injiser gjennom klær.
- ⚠ Ikke injiser på hud som er øm, skadet eller har blåmerker eller arr.



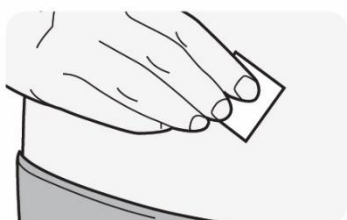
B2. Vask hendene dine



B3. Klargjør injeksjonsstedet

- Rengjør injeksjonsstedet med en våtserviett med alkohol.
- La huden tørke før injeksjon.

⚠ Ikke rør injeksjonsstedet igjen eller blås på det før injeksjonen.



C. Injiser

C1. Fjern den gule hetten

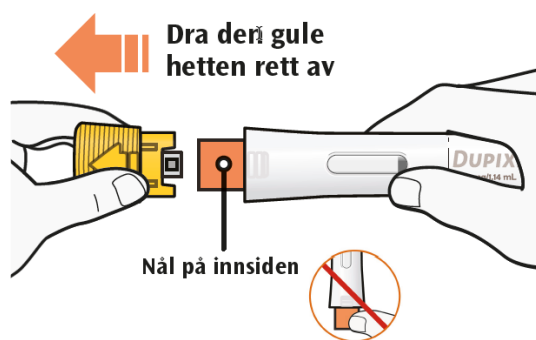
Trekk den gule hetten rett av.

Ikke vri den gule hetten av.

Ikke fjern den gule hetten før du er klar til å injisere.

Ikke trykk på eller rør den oransje nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.

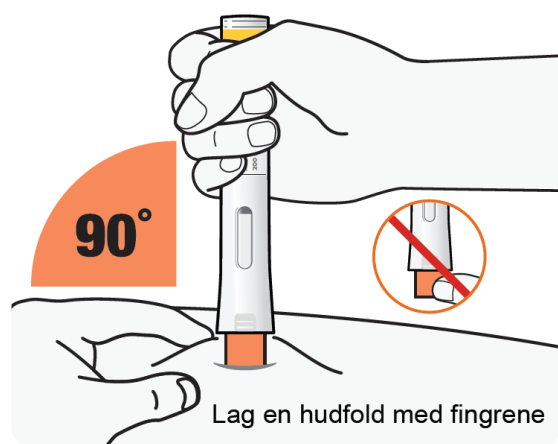
⚠ Ikke sett den gule hetten på den ferdigfylte pennen igjen etter at du har fjernet den.



C2. Lag en hudfold med fingrene og plasser

- Lag en hudfold med fingrene før og under injeksjonen.
- Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år og eldre.
- Når du setter den oransje nålebeskyttelsen på huden, hold den ferdigfylte pennen slik at du ser vinduet.
- Plasser den oransje nålebeskyttelsen på huden med en vinkel på omtrent 90 grader.

 **Ikke trykk på eller rør den oransje nålebeskyttelsen med fingrene. Nålen er inni den.**

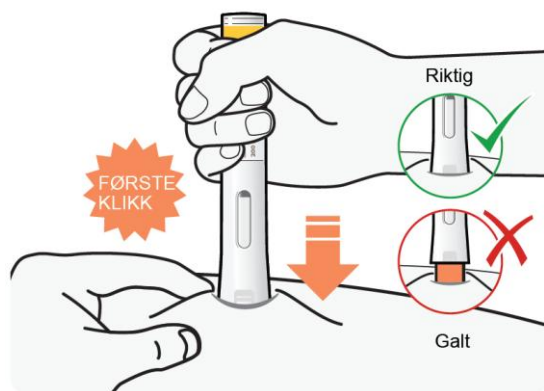


C3. Trykk ned

Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden til du ikke ser den oransje nålebeskyttelsen, og hold den fast slik.

- Det kommer et klikk når injeksjonen starter.
- Vinduet vil begynne å bli gult.

Injeksjonen kan ta opptil 15 sekunder.



Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C4. Hold fast

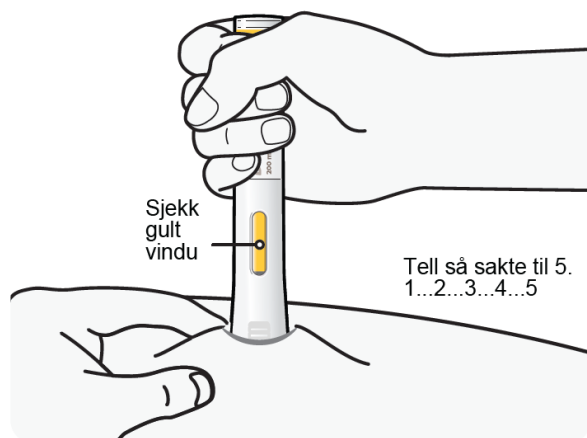
Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden.

- Du kan høre nok et klikk.
- Sjekk at hele vinduet har blitt gult.
- Tell sakte til 5.
- Løft pennen fra huden. Injeksjonen er ferdig.

Dersom hele vinduet ikke blir gult, fjern pennen og ta kontakt med helsepersonell.



Ikke sett en andre dose før du har snakket med helsepersonell.



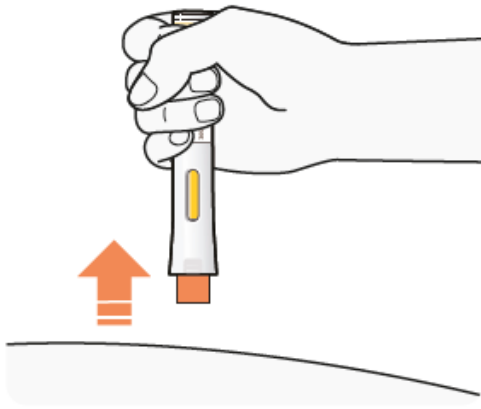
Det er ikke nødvendig å lage en hudfold for voksne og ungdom som er 12 år eller eldre.

C5. Fjern

- Etter at du har fullført injeksjonen, trekk den ferdigfylte pennen rett opp fra huden for å fjerne den og kast umiddelbart som beskrevet i steg D.
- Dersom du ser noe blod, kan du holde en bomullsdott eller gasbind lett på det.



Ikke gni på huden etter injeksjonen.



D. Kasser

- Kasser de ferdigfylte pennene (med nålen inni) og de gule nålehettenene i en punkteringssikker beholder rett etter bruk.

Ikke kasser (kast) ferdigfylte penner (med nålen inni) og de gule nålehettenene i husholdningsavfallet.



Ikke sett på den gule nåleheten igjen.

