

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dupilumab 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

Dupilumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 4 mg polisorbata 80 v vsakem 300 mg odmerku (2 ml). Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena sterilna raztopina brez vidnih delcev, s pH vrednostjo približno 5,9.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Atopijski dermatitis

Odrasli in mladostniki

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje zmerne do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 11 let

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje hudega atopijskega dermatitisa pri otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Astma

Odrasli in mladostniki

Zdravilo Dupixent je indicirano za dodatno vzdrževalno zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2 z značilno povišanim številom krvnih eozinofilcev in/ali s povišanim deležem izdihanega dušikovega oksida (diNO) (glejte poglavje 5.1), pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki bolezni nimajo ustrezno urejene z velikimi odmerki inhalacijskega kortikosteroida (IKS) in dodatnim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje.

Otroci od 6. do 11. leta starosti

Zdravilo Dupixent je indicirano pri otrocih od 6. do 11. leta starosti za dodatno vzdrževalno zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2, za katero je značilno povečano število eozinofilcev in/ali zvišan delež izdihanega dušikovega oksida (diNO) (glejte poglavje 5.1), ki niso ustrezno urejeni s srednjimi do velikimi odmerki IKS in dodatnim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje.

Kronični rinosinuzitis z nosno polipozo (KRSzNP)

Zdravilo Dupixent je indicirano kot dodatno zdravilo skupaj z intranazalnimi kortikosteroidi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim KRSzNP, ki jim zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in/ali operaciji ni ustrezno obvladalo bolezni.

Nodularni prurigo (NP)

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim nodularnim prurigom (NP), ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Eozinofilni ezofagitis (EoE)

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg, ki z običajno farmakoterapijo bolezni nimajo ustrezno obvladane, takšnega zdravljenja ne prenašajo ali niso kandidati zanj (glejte poglavje 5.1).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Dupixent je indicirano pri odraslih kot dodatek k vzdrževalnemu zdravljenju neurejene kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), ki je opredeljena kot zvišano število eozinofilcev v krvi ob kombinirani uporabi inhalacijskega kortikosteroida (IKS), dolgodelujočega beta2-agonista (LABA) in dolgodelujočega muskarinskega antagonista (LAMA) ali ob kombinirani uporabi LABA in LAMA, če IKS ni primeren (glejte poglavje 5.1).

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične spontane urtikarije pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več), ki se ne odzovejo ustrezno na antihistaminike H1 in za zdravljenje KSU še niso prejeli zdravljenja proti IgE.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni, za katere je indiciran dupilumab (glejte poglavje 4.1).

Odmerjanje

Atopijski dermatitis

Odrasli

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji), ki mu sledi 300 mg odmerek v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Mladostniki (starost od 12 do 17 let)

Priporočeni odmerek dupilumaba za mladostnike od 12. do 17. leta starosti je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom od 12. do 17. leta starosti

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Priporočeni odmerek dupilumaba za otroke, stare od 6 do 11 let, je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z atopijskim dermatitisom v starosti od 6 do 11 let

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden,* začeni 4 tedne po odmerku 15. dan
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

* Pri bolnikih s telesno maso od 15 kg do manj kot 60 kg je mogoče odmerek na podlagi zdravnikove ocene vsak 2. teden povečati na 200 mg.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 5 let

Priporočeni odmerek dupilumaba za otroke v starosti od 6 mesecev do 5 let prikazuje preglednica 3.

Preglednica 3: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 5 let

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg na 4 tedne
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg na 4 tedne

Dupilumab je mogoče uporabljati skupaj z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Uporabiti je mogoče lokalne zaviralce kalcinevrina, vendar mora biti njihova uporaba omejena na predele, ki so težavni za zdravljenje, na primer obraz, vrat, intertriginozni predeli in predel spolovil.

Pri bolnikih, ki se v 16 tednih zdravljenja atopijskega dermatitisa ne odzovejo, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se uvodoma odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša, če se zdravljenje nadaljuje več kot 16 tednov. Če je zdravljenje z dupilumabom treba prekiniti, je bolnike kljub temu mogoče uspešno ponovno zdraviti.

Astma

Odrasli in mladostniki

Začetni odmerek dupilumaba za odrasle in mladostnike (stare 12 let in več) je:

- Za bolnike s hudo astmo in ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali za odrasle s sočasnim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji), ki mu vsak drugi teden sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije.

- Za vse druge bolnike je začetni odmerek 400 mg (dve 200 mg injekciji), ki mu vsak drugi teden sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije.

Otroci od 6. do 11. leta starosti

Priporočeni odmerki dupilumaba za pediatrične bolnike od 6. do 11. leta starosti so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Odmerki dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z astmo od 6. do 11. leta starosti

Telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na 2 tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na 2 tedna

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom je naveden v preglednici 2, skladno z odobreno indikacijo.

Bolnikom, ki sočasno prejemajo peroralne kortikosteroide, se lahko zmanjša odmerek steroidov, ko se z dupilumabom pojavi klinično izboljšanje (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je, da se odmerek steroida zmanjšuje postopoma (glejte poglavje 4.4).

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba oceniti vsaj enkrat na leto na podlagi zdravnikove ocene stopnje urejenosti bolnikove astme.

Kronični rinosinuzitis z nosno polipozo (KRSzNP)

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 300 mg, ki mu vsak drugi teden sledi 300 mg.

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje. Če se bolnik po 24 tednih zdravljenja KRSzNP ne odzove, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se uvodoma odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša, če se zdravljenje nadaljuje več kot 24 tednov.

Nodularni prurigo (NP)

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji) in nato po 300 mg vsak drugi teden.

Dupilumab se lahko uporablja z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih.

Iz kliničnih preskušanj pri NP so na voljo podatki o zdravljenju bolnikov do 24 tednov. Če se bolnik po 24 tednih zdravljenja NP ne odzove, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Eozinofilni ezofagitis (EoE)

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle, mladostnike in otroke, stare 1 leto ali več in s telesno maso vsaj 15 kg, je naveden v preglednici 5.

Preglednica 5: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 1 leto ali več z EoE

Telesna masa	Odmerek
od 15 do manj kot 30 kg	200 mg vsak 2. teden
od 30 do manj kot 40 kg	300 mg vsak 2. teden
40 kg ali več	300 vsak teden

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je 300 mg vsak drugi teden.

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje. Uporaba, daljša od 52 tednov, ni raziskana. Pri bolnikih, pri katerih po 52 tednih zdravljenja KOPB ni odziva, je treba razmisliti o prenehanju tega zdravljenja.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Odrasli

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato po 300 mg vsak drugi teden.

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Priporočeni odmerek dupilumaba za mladostnike od 12. do 17. leta starosti je prikazan v preglednici 6.

Preglednica 6: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri mladostnikih s KSU od 12. do 17. leta starosti

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Več kot 24-tedenska uporaba dupilumaba pri KSU ni raziskana. Po 24 tednih je treba potrebo po nadaljnjem zdravljenju redno ocenjevati. Pri bolnikih, ki se po 24 tednih zdravljenja KSU ne odzovejo, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Pozabljen odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema vsak teden, odmerek injicirajte čim prej, nato pa začnite nov urnik uporabe od tega datuma naprej.

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema vsak drugi teden, dajte injekcijo v 7 dneh po izpuščenem odmerku in nato nadaljujte po bolnikovem prvotnem urniku uporabe. Če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte na čas za naslednji odmerek po prvotnem urniku uporabe.

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema na 4 tedne, dajte injekcijo v 7 dneh po izpuščenem odmerku in nato nadaljujte po bolnikovem prvotnem urniku uporabe. Če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, injicirajte odmerek in začnite nov urnik uporabe od tega datuma naprej.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter ni (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Bolnikom z astmo in EoE, starim 12 let ali več, in odraslim z atopijskim dermatitisom, KRSzNP, NP, KOPB ali KSU odmerka ni treba prilagoditi glede na telesno maso (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih z atopijskim dermatitisom do 6. meseca starosti nista ugotovljeni. Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s telesno maso < 5 kg nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba nista ugotovljeni pri otrocih s hudo astmo, mlajših od 6 let. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost pri otrocih s KRSzNP, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih z NP, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg, nista dokazani.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s KOPB, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let, nista dokazani.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Napolnjeni injekcijski peresnik z dupilumabom je namenjen za uporabo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več. Napolnjena injekcijska brizga z dupilumabom je namenjena za uporabo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več. Napolnjeni injekcijski peresnik z dupilumabom ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Dupilumab se injicira subkutano v stegno ali trebuh, razen v predelu 5 cm okrog popka. Če bolniku zdravilo injicira kdo drug, lahko uporabi tudi nadlaket.

Ena napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik sta namenjena le za enkratno uporabo.

Pri indikacijah, ki zahtevajo začetni odmerek 600 mg (glejte Odmerjanje v poglavju 4.2), injicirajte dve 300 mg injekciji zaporedno na dveh različnih mestih.

Mesto injiciranja je priporočljivo ob vsakem injiciranju krožno menjati. Izogibajte se injiciranju dupilumaba v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, ima modrice ali je zabrazgotinjena.

Če zdravnik presodi, da je to primerno, lahko dupilumab injicira bolnik sam oz. mu ga injicira njegov skrbnik. Bolnikom in/ali skrbnikom pred uporabo zagotovite ustrezno usposabljanje o pripravi in dajanju dupilumaba v skladu s poglavjem "Navodila za uporabo" na koncu navodila za uporabo

zdravila. Priporočljivo je, da otrokom, starim 12 let ali več, dupilumab injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Priporočljivo je, da otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 12 let, dupilumab injicira skrbnik.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Akutna poslabšanja astme ali KOPB

Dupilumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov ali akutnih poslabšanj astme ali KOPB. Dupilumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnega bronhospazma ali astmatičnega statusa.

Kortikosteroidi

Priporočljivo je, da se uporabe sistemskih, lokalnih ali inhalacijskih kortikosteroidov po uvedbi dupilumaba ne prekine nenadoma. Če je zmanjšanje odmerka kortikosteroida umestno, mora biti izvedeno postopno in pod neposrednim nadzorom zdravnika. Zmanjšanje odmerka kortikosteroida lahko spremljajo sistemski odtegnitveni simptomi oziroma lahko takšno zmanjšanje razkrije bolezn, ki jih je zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi pred tem zaviralo.

Uporaba kortikosteroidov lahko deluje zaviralno na biološke označevalce vnetja tipa 2. To je treba upoštevati pri določanju statusa vnetja tipa 2 pri bolnikih, ki jemljejo peroralne kortikosteroide (glejte poglavje 5.1).

Preobčutljivost

Če se pojavi sistemska preobčutljivostna reakcija (zgodnja ali pozna), nemudoma prekinite uporabo dupilumaba in uvedite ustrezno zdravljenje. Poročali so o primerih anafilaktične reakcije, angioedema in serumske bolezni/serumski bolezni podobne reakcije. Anafilaktične reakcije in angioedem so se pojavili od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju dupilumaba (glejte poglavje 4.8).

Eozinofilna stanja

Pri odraslih bolnikih, ki so sodelovali v programu razvoja pri astmi, so poročali o primerih eozinofilne pljučnice in primerih vaskulitisa, ki so ustrezali eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom (EGPA - eosinophilic granulomatosis with polyangiitis). V razvojnem programu pri KRSzNP so ob uporabi dupilumaba in placeba pri odraslih bolnikih s sočasno astmo poročali o primerih vaskulitisa, ki se je skladal z EGPA. Pri bolnikih z eozinofilijo morajo biti zdravniki pozorni na vaskulitičen izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in ali nevropatijo. Bolnikom, zdravljenim zaradi astme, se lahko pojavi resna sistemska eozinofilija. Ta se včasih pokaže s klinično sliko eozinofilne pljučnice ali vaskulitisa, ki ustreza eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom, bolezni, ki jo pogosto zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi. Ti dogodki so navadno, ne pa vedno, povezani z zmanjšanjem odmerka peroralnih kortikosteroidov.

Okužba s helminti

Bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti, niso bili vključeni v klinične študije. Dupilumab lahko vpliva na imunski odziv proti okužbam s helminti, ker zavira signalizacijo IL-4/IL-13. Bolnike z obstoječimi okužbami s helminti je treba pred uvedbo dupilumaba zdraviti. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z dupilumabom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, je treba zdravljenje z dupilumabom prekiniti, dokler okužba ni odpravljena. Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti, ki so sodelovali v programu razvoja pri pediatrični astmi, so poročali o primerih enterobioze kot neželenem učinku (poglavje 4.8).

S konjunktivitisom in keratitisom povezani dogodki

Pri dupilumabu so poročali o dogodkih, povezanih s konjunktivitisom in keratitisom, predvsem pri bolnikih z atopijskim dermatitisom. Nekateri bolniki so poročali o motnjah vida (npr. zamegljen vid), povezanih s konjunktivitisom ali keratitisom (glejte poglavje 4.8).

Naročite bolnikom, da morajo o novonastalih očesnih simptomih ali o poslabšanju očesnih simptomov obvestiti zdravnika. Bolniki, zdravljeni z dupilumabom, ki se jim pojavi konjunktivitis in jim ne izgine po običajnem zdravljenju ali ki se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, morajo opraviti ustrezen pregled pri oftalmologu (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s pridruženno astmo

Naročite bolnikom, ki prejemajo dupilumab in imajo pridruženno astmo, naj ne prilagajajo ali prenehajo svojega zdravljenja astme, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Bolnike s pridruženno astmo po prenehanju zdravljenja z dupilumabom skrbno spremljajte.

Cepjenja

Sočasni uporabi živih in živih oslavljenih cepiv z dupilumabom se je potrebno izogibati, ker klinična varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Priporočljivo je, da bolniki pred zdravljenjem z dupilumabom opravijo vsa cepjenja z živimi in živimi oslavljenimi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje). Ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali natančnejše smernice za dajanje živih ali živih oslavljenih cepiv pri bolnikih, zdravljenih z dupilumabom. Ocenjeni so bili imunski odzivi na cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (brezcelično) ter na meningokokno polisaharidno cepivo (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 300 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Polisorbat 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 4 mg polisorbata 80 v vsakem 300 mg odmerku (2 ml). Polisorbat lahko povzroči alergične reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imunske odzive na cepljenje so ocenili v študiji, v kateri so bolnike z atopijskim dermatitisom 16 tednov enkrat na teden zdravili s 300 mg dupilumaba. Po 12 tednih uporabe dupilumaba so bolnike cepili s cepivom Tdap (odvisnim od celic T) in z meningokoknim polisaharidnim cepivom (neodvisnim od celic T) ter njihov imunski odziv ocenili 4 tedne pozneje. Odzivi protiteles na cepivo proti tetanusu in na meningokokno polisaharidno cepivo so bili pri bolnikih, ki so prejeli dupilumab, podobni kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V študiji niso ugotovili neželenega medsebojnega delovanja med nobenim od obeh neživih cepiv in dupilumabom.

Bolniki, ki prejemajo dupilumab, lahko torej sočasno prejmejo inaktivirana ali neživa cepiva. Za več informacij o živih cepivih glejte poglavje 4.4.

V klinični študiji bolnikov z atopijskim dermatitisom so ocenili učinke dupilumaba na farmakokinetiko (FK) substratov CYP. V tej študiji zbrani podatki niso pokazali klinično pomembnih učinkov dupilumaba na aktivnost CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP2C9.

Ni pričakovati, da bi dupilumab vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil. Na podlagi populacijske analize pri bolnikih z zmerno do hudo astmo, pogosto sočasno uporabljena zdravila niso vplivala na farmakokinetiko dupilumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dupilumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Dupilumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se dupilumab pri človeku izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja z dupilumabom, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale okvare plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dupilumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri atopijskem dermatitisu, astmi in KRSzNP so reakcije na mestu injiciranja (vključujejo eritem, edem, srbenje, bolečino in otekanje), konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, artralgiya, oralni herpes in eozinofilija. Pri EoE in KOPB so poročali o dodatnem neželenem učinku, podplutbi na mestu injiciranja. Pri KOPB in KSU so poročali o dodatnima neželenima učinkoma, in sicer o zatrdlini na mestu injiciranja in dermatitisu na mestu injiciranja. Pri KOPB so poročali o dodatnem neželenem učinku, izpuščaju na mestu injiciranja, pri KSU pa so poročali o hematому na mestu injiciranja. Poročali so o redkih primerih serumske bolezni/serumski bolezni podobne reakcije, anafilaktične reakcije in ulcerativnega keratitisa (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki o varnosti dupilumaba v preglednici 7 pretežno izhajajo iz 12 randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala bolnike z atopijskim dermatitisom, astmo in KRSzNP. Te študije so med nadzorovanim obdobjem zajele 4.206 bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in 2.326 bolnikov, ki so prejeli placebo, in so reprezentativne za celoten varnostni profil dupilumaba.

Preglednica 6 navaja neželene učinke, opažene v kliničnih preskušanjih in/ali po prihodu na trg razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti, upošteva je naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	pogosti	konjunktivitis* oralni herpes*
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	pogosti	eozinofilija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasni redki	angioedem# anafilaktična reakcija serumska bolezen serumski bolezn podobna reakcija
<i>Očesne bolezni</i>	pogosti občasni redki	alergijski konjunktivitis* keratitis* blefaritis*† srbenje oči*† suho oko*† ulcerativni keratitis*†#
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	občasni	obrazni izpuščaj#
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	pogosti	artralgija#
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosti	reakcije na mestu injiciranja (vključujejo eritem, edem, srbenje, bolečino, oteklost in podplutbe)

*Očesne bolezni in oralni herpes so se pojavili pretežno v študijah atopijskega dermatitisa.

†V študijah pri atopijskem dermatitisu so se srbenje oči, blefaritis in suho oko pojavljali pogosto, ulcerativni keratitis pa občasno.

#Iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Po uporabi dupilumaba so poročali o primerih anafilaktične reakcije, angioedema in serumske bolezni/serumski bolezn podobnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

S konjunktivitisom in keratitisom povezani dogodki

Konjunktivitis in keratitis sta bila pogostejša pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so prejeli dupilumab v primerjavi s tistimi, ki so pri študijah atopijskega dermatitisa prejeli placebo. Večina bolnikov s konjunktivitisom ali keratitisom okreva ali je že okrevala med obdobjem zdravljenja. V dolgoročni odprti podaljšani (OLE) študiji atopijskega dermatitisa (AD-1225) sta zadevna deleža konjunktivitisa in keratitisa po 5. letih ostala podobna kot v skupini z dupilumabom v študijah atopijskega dermatitisa, nadzorovanih s placebom. Pri bolnikih z astmo in KOPB je bila pogostnost konjunktivitisa in keratitisa majhna ter podobna pri dupilumabu in placebu. Med bolniki s KRSzNP in NP je bil konjunktivitis med zdravljenjem z dupilumabom pogostejši kot med uporabo placeba, toda manj pogost kot pri bolnikih z atopijskim dermatitisom. Konjunktivitis je bil med bolniki z EoE in KSU redek in njegova pogostnost je bila pri dupilumabu in placebu podobna. Primerov keratitisa v programu razvoja pri KRSzNP, NP, EoE in KSU ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Herpetični ekcem

Herpetični ekcem (*eczema herpeticum*) so v 16-tedenskih študijah monoterapije pri odraslih zabeležili pri < 1 % v skupini z dupilumabom in pri < 1 % v skupini s placebom. V 52-tedenski študiji dupilumaba + LKS pri atopijskem dermatitisu odraslih so herpetični ekcem zabeležili pri 0,2 % v

skupini z dupilumabom + LKS in pri 1,9 % v skupini s placebom + LKS. Ta deleža sta v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) po 5. letih ostala stabilna.

Eozinofilija

Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, astmo, KRSzNP, KOPB ali KSU, ki so prejeli dupilumab, je bil povprečni začetni porast števila eozinofilcev v primerjavi z izhodiščem večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Število eozinofilcev se je med raziskovanim zdravljenjem zmanjšalo na skoraj izhodiščno raven in se med odprto podaljšano varnostno študijo pri bolnikih z astmo vrnilo na izhodiščno vrednost (TRAVERSE). Povprečno število eozinofilcev v krvi se je do 20. tedna znižalo pod izhodiščno število in se je v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) ohranilo do 5. leta. Pri NP (v študijah PRIME in PRIME2) niso opazili povečanja povprečnega števila eozinofilcev v krvi v primerjavi s placebom. Povprečno in mediano število eozinofilcev v krvi se je pri EoE in KOPB (BOREAS in NOTUS) med raziskovanim zdravljenjem zmanjšalo na skoraj izhodiščno raven ali je ostalo pod izhodiščno ravno.

Med zdravljenjem nastalo eozinofilijo (≥ 5.000 celic/ μ l) so opazili pri < 3 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom, in pri $< 0,5$ % bolnikov, ki so prejeli placebo (študije SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST in VOYAGE, SINUS-24 in SINUS-52, PRIME in PRIME2, TREET dela A in B; BOREAS in NOTUS in študije CUPID A, B in C).

Med zdravljenjem nastalo eozinofilijo (≥ 5.000 celic/ μ l) so v študiji AD-1539 opazili pri 8,4 % prejemnikov dupilumaba in pri 0 % prejemnikov placeba; mediano število eozinofilcev se je ob koncu obdobja zdravljenja zmanjšalo pod izhodiščno vrednost.

Okužbe

V 16-tedenskih kliničnih študijah monoterapije atopijskega dermatitisa pri odraslih so o resnih okužbah poročali pri 1,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom. V 52-tedenski študiji CHRONOS atopijskega dermatitisa pri odraslih so o resnih okužbah poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom. Deleži resnih okužb so v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) po 5. letih ostali stabilni.

Na podlagi podatkov, upoštevanih za oceno varnosti zdravila v kliničnih študijah pri astmi, celokupna pojavnost okužb med uporabo dupilumaba ni bila večja kot pri uporabi placeba. V 24-tedenski študiji za oceno varnosti zdravila so o resnih okužbah poročali pri 1,0 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,1 % prejemnikov placeba. V 52-tedenski študiji QUEST so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,4 % prejemnikov placeba.

Na podlagi podatkov, upoštevanih za oceno varnosti zdravila v kliničnih študijah pri KRSzNP, celokupna pojavnost okužb med uporabo dupilumaba ni bila večja kot s placebom. V 52-tedenski študiji SINUS-52 so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,3 % prejemnikov placeba.

V varnostni populaciji kliničnih študij pri NP celotna pojavnost okužb med prejemniki dupilumaba ni bila večja kot med prejemniki placeba. V varnostni populaciji so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,3 % prejemnikov placeba.

V 24 tedenski zbirki podatkov o varnosti v študiji EoE TREET (dela A in B) je bila pojavnost celokupnih okužb med uporabo dupilumaba večja (32,0 %) kot med uporabo placeba (24,8 %). Celokupna pojavnost okužb je bila v študiji EoE KIDS (del A) v skupini s placebom večja (41,2 %) kot v skupini z dupilumabom (35,8 %). V 24-tedenski zbirki podatkov o varnosti v študiji EoE TREET (dela A in B) so o resnih okužbah poročali pri 0,5 % prejemnikov dupilumaba in pri 0 % prejemnikov placeba. Poročil o resnih okužbah v študiji EoE KIDS (del A) ni bilo. Okužbe zgornjih dihal so vključevale več izrazov, med drugim COVID-19, sinuzitis in okužbo zgornjih dihal. V skupini z dupilumabom je bilo teh okužb več kot v skupini s placebom tako v študiji EoE KIDS (del A) (dupilumab 17,2 %, placebo 10,3 %) kot v študiji EoE TREET (dela A in B) (dupilumab 26,9 %, placebo 20,6 %).

V varnostni populaciji kliničnih študij pri KOPB z dupilumabom niso opazili večje celotne pojavnosti okužb kot s placebom. O resnih okužbah so poročali pri 4,9 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in pri 4,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V varnostni populaciji kliničnih študij pri KSU z dupilumabom niso opazili večje celotne pojavnosti okužb kot s placebom. V varnostni populaciji so resne okužbe opazili pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah tudi pri dupilumabu obstaja možnost imunogenosti.

Odzivi na protitelesa proti zdravilu (ADA - Antidrug-Antibodies) na splošno niso vplivali na izpostavljenost dupilumabu, njegovo varnost ali učinkovitost.

ADA proti dupilumabu so se pojavila pri približno 5 % bolnikov z atopijskim dermatitisom, astmo ali KRSzNP, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsaka dva tedna; približno 2 % bolnikov sta imela trajen odziv ADA in približno 2 % sta imela nevtralizacijska protitelesa. Podobne rezultate so ugotovili pri odraslih bolnikih z NP, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsak 2. teden, pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 11 let) z atopijskim dermatitisom, ki so 16 tednov prejeli dupilumab v odmerku 200 mg vsak 2. teden ali 200 mg vsak 4. teden ali 300 mg vsak 4. teden in pri bolnikih (od 6. do 11. leta starosti) z astmo, ki so 52 tednov prejeli dupilumab 100 mg na 2 tedna ali 200 mg na 2 tedna. Podobne odzive ADA so opazili pri odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so bili v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) do 5. leta zdravljeni z dupilumabom.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 16 % mladostnikov z atopijskim dermatitisom, ki so 16 tednov prejeli dupilumab v odmerku 300 mg ali 200 mg na 2 tedna; približno 3 % bolnikov so imeli trajen odziv ADA in približno 5 % jih je imelo nevtralizirajoča protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 9 % bolnikov z astmo, ki so 52 tednov prejeli 200 mg dupilumaba vsaka dva tedna; približno 4 % bolnikov so imeli trajen odziv ADA in približno 4 % so imeli nevtralizacijska protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 1 % bolnikov starih 1 leto ali več z EoE, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsak teden (≥ 40 kg), 300 mg vsaka 2 tedna (≥ 30 do < 60 kg), 200 mg vsaka dva tedna (≥ 15 do < 30 kg), ali 100 mg vsaka dva tedna (≥ 5 do < 15 kg); do pojava trajnega odziva ADA in nevtralizacijskih protiteles ni prišlo.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 8 % bolnikov s KOPB, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna; približno 3 % so imeli trajen odziv ADA in približno 3 % so imeli nevtralizacijska protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 4,7 % odraslih bolnikih s KSU, ki so prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna, in mladostnikov s KSU, ki so prejeli 300 ali 200 mg dupilumaba na 2 tedna 24 tednov; približno 0,5 % je imelo trajen odziv ADA in približno 1 % je imel nevtralizacijska protitelesa.

Ne glede na starost ali populacijo je bilo za protitelesa proti dupilumabu pozitivnih do 7 % bolnikov v skupinah s placebom; do 3 % bolnikov so imeli trajen odziv ADA in do 2 % sta imela nevtralizacijska protitelesa.

Odziv z visokim titrom ADA, povezan z zmanjšanjem izpostavljenosti in učinkovitosti, je imelo manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab po odobreni odmerni shemi. Poleg tega je imel v povezavi z visokim titrom ADA en bolnik serumsko bolezen in en bolnik serumski bolezn podobno reakcijo ($< 0,1$ %) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Atopijski dermatitis

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji 250 bolnikov starih od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (študija AD-1526). Varnostni profil dupilumaba je bil pri teh bolnikih, ki so jih spremljali do 16. tedna, podoben varnostnemu profilu v študijah pri odraslih z atopijskim dermatitisom.

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji, ki je zajela 367 bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 11 let (študija AD-1652). Varnostni profil dupilumaba med sočasno uporabo z LKS je bil pri teh bolnikih do 16. tedna podoben varnostnemu profilu, ugotovljenemu v raziskavah pri odraslih in mladostnikih z atopijskim dermatitisom.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 5 let

Varnost dupilumaba med sočasno uporabo z LKS so ocenili v študiji 161 bolnikov z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 5 let; med njimi je bila podskupina 124 bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom (AD-1539). Varnostni profil dupilumaba med sočasno uporabo z LKS je bil pri teh bolnikih do 16. tedna podoben varnostnemu profilu, ugotovljenemu v raziskavah pri odraslih in pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 17 let.

Atopijski dermatitis dlani in stopal

Varnost dupilumaba so ocenili pri 27 pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom dlani in stopal, starih od 12 do 17 let (študija AD-1924). Varnostne značilnosti dupilumaba so se pri teh bolnikih do 16. tedna skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več, z zmernim do hudim AD.

Astma

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Skupno 107 mladostnikov z astmo starih od 12 do 17 let je bilo vključenih v 52-tedensko študijo QUEST. Varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili pri 89 mladostnikih, ki so bili vključeni v odprto podaljšano študijo zmerne do hude astme (študija TRAVERSE). V tej študiji so bolnike spremljali do 96 tednov. Varnostni profil dupilumaba v preskušanju TRAVERSE se je skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključnih študijah astme v obdobju do 52 tednov zdravljenja.

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo (študija VOYAGE) je bila kot dodaten neželen učinek opisana enterobioza, in sicer pri 1,8 % (5 bolnikov) v skupinah z dupilumabom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom. Vsi primeri enterobioze so bili blagi do zmerni, bolniki so z antihelmintičnim zdravljenjem okrevali, ne da morali prenehati uporabljati dupilumab.

Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo so o eozinofiliji (število eozinofilcev ≥ 3.000 celic/ μ l ali raziskovalčeva ocena, da gre za neželen učinek) poročali pri 6,6 % bolnikov v skupinah z dupilumabom in pri 0,7 % v skupini s placebom. Eozinofilija je bila v večini primerov blaga do zmerna in ni bila povezana s klinični simptomi. Ti primeri so bili prehodni in so se sčasoma zmanjšali ter niso zahtevali prenehanja zdravljenja z dupilumabom.

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprti podaljšani študiji (EXCURSION) pri otrocih, starih od 6 do 11 let, ki so imeli zmerno do hudo astmo in so predhodno sodelovali v študiji VOYAGE. Od 365 bolnikov, ki so vstopili v študijo EXCURSION, jih je 350 dokončalo 52 tednov zdravljenja, 228

bolnikov pa je kumulativno dokončalo 104 tedne zdravljenja (študiji VOYAGE in EXCURSION). Dolgoročni varnostni profil dupilumaba v študiji EXCURSION, je bil skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključni študiji pri astmi (VOYAGE) med 52-tedenskim zdravljenjem.

EoE

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Skupno 99 mladostnikov z EoE, starih od 12 do 17 let, je bilo vključenih v študijo TREET (dela A in B). Varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Otroci v starosti od 1 do 11 let

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji s 101 otrokom v starosti od 1 do 11 let z EoE (EoE KIDS, del A). Varnostne značilnosti dupilumaba so bile pri teh bolnikih do 16. tedna podobne varnostnim značilnostim pri odraslih in mladostnikih v starosti od 12 do 17 let z EoE.

Skupno 98 bolnikov, ki so dokončali del A, je imelo možnost vključitve v 36-tedensko obdobje podaljšanja z aktivnim zdravljenjem (EoE-KIDS del B). Varnostne značilnosti dupilumaba so bile do 52. tedna podobne varnostnim značilnostim, opaženim po 16 tednih.

Kronična spontana urtikarija

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Varnost dupilumaba so ocenili pri 12 mladostnikih, starih od 12 do 17 let s KSU, vključenih v študije CUPID (študije A, B in C). O neželenem učinku so poročali pri enem mladostniku, zdravljenem z dupilumabom.

Dolgoročna varnost

Atopijski dermatitis

Varnostni profil dupilumaba + LKS (CHRONOS) se je pri odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom v obdobju do 52 tednov skladal z varnostnim profilom, opaženim do 16. tedna. Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprtem podaljšanju študije pri bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 17 let (študija AD-1434). Varnostni profil dupilumaba je bil med spremljanjem do 52 tednov podoben varnostnemu profilu, opaženemu v 16. tednu v študijah AD-1526, AD-1652 in AD-1539. Dolgoročni varnostni profil dupilumaba, opažen pri otrocih in mladostnikih, se je skladal s tistim pri odraslih z atopijskim dermatitisom.

V multicentrični, odprti podaljšani (OLE) študiji 3. faze (AD-1225) so dolgoročno varnost ponavljajočih se odmerkov dupilumaba ocenili pri 2.677 odraslih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so prejeli po 300 mg na teden (99,7 %), vključno s 179 bolniki, ki so dokončali vsaj 260 tednov študije. Dolgoročni varnostni profil, opažen v tej študiji v obdobju do 5 let, se je na splošno skladal z varnostnim profilom dupilumaba, opaženim v nadzorovanih (kontroliranih) študijah.

Astma

Varnostni profil dupilumaba v 96-tedenski dolgoročni študiji varnosti (TRAVERSE) se je skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključnih študijah pri astmi v obdobju do 52 tednov zdravljenja.

Varnostni profil dupilumaba pri otrocih z astmo, starih od 6 do 11 let, ki so sodelovali v 52-tedenski dolgoročni študiji varnosti (EXCURSION), je bil skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključni študiji pri astmi (VOYAGE) med 52-tedenskim zdravljenjem.

KRSzNP

Varnostni profil dupilumaba pri odraslih s KRSzNP se je v obdobju do 52 tednov skladal z varnostnim profilom, opaženim v 24. tednu.

Eozinofilni ezofagitis

Varnostne značilnosti dupilumaba so se do 52. tedna pri odraslih in mladostnikih v starosti 12 let ali več (TREET del C) in otrocih v starosti od 1 do 11 let (EoE KIDS del B) na splošno skladale z varnostnimi značilnostmi, ki so jih po 24 tednih opažali v TREETS delih A in B ter po 16 tednih v EoE KIDS delu A.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje dupilumaba ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja spremljajte bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvedite ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov
Oznaka ATC: D11AH05

Mehanizem delovanja

Dupilumab je rekombinantno človeško monoklonsko protitelo IgG4, ki zavira signalizacijo z interleukinom-4 in interleukinom-13. Dupilumab zavira signalizacijo z IL-4 preko receptorjev tipa I (IL-4Rα/γc), signalizacijo tako z IL-4 kot z IL-13 pa preko receptorjev tipa II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 in IL-13 sta pri človeku glavna gonilna dejavnika vnetne bolezni tipa 2, kakršne so atopijski dermatitis, astma, KRSzNP, NP, EoE, KOPB in KSU. Blokiranje poti IL-4/IL-13 z dupilumabom bolnikom zniža številne mediatorje vnetja tipa 2.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih pri atopijskem dermatitisu je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi z izhodiščem zmanjšalo koncentracijo bioloških označevalcev imunosti tipa 2, kot npr. timusni in z aktivacijo regulirani kemokin (TARC/CCL17), celokupne IgE v serumu in za alergen specifične IgE v serumu. Med zdravljenjem z dupilumabom pri odraslih in mladostnikih z atopijskim dermatitisom so opažali znižanje laktat-dehidrogenaze (LDH), biološkega označevalca, povezanega z bolezensko aktivnostjo in izrazitostjo AD.

Pri odraslih in mladostnikih z astmo je zdravljenje dupilumabom v primerjavi s placebom izrazito znižalo diNO ter koncentracije eotaksina-3, celokupnih IgE, alergensko specifičnih IgE, TARC in periostina v obtoku, tj. bioloških označevalcev vnetja tipa 2, ki so jih ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Znižanja bioloških označevalcev vnetja tipa 2 so bila med shemama 200 mg vsaka dva

tedna in 300 mg vsaka dva tedna primerljiva. Pri pediatričnih bolnikih (od 6. do 11. leta starosti) z astmo je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi s placebom izrazito znižalo diNO ter koncentracije celokupnih IgE, alergensko specifičnih IgE in TARC v obtoku, tj. bioloških označevalcev vnetja tipa 2, ki so jih ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Označevalci so bili skoraj maksimalno suprimirani po 2 tednih zdravljenja, razen IgE, ki so upadali počasneje. Ti učinki so se ohranili med celotnim zdravljenjem.

Pri bolnikih s KOPB je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi s placebom zmanjšalo biološke označevalce tipa 2, vključno z diNO in skupnimi IgE. Do 4. tedna so opazili zmanjšanje diNO. Ti učinki na biološke označevalce tipa 2 so se ohranili med celotnim zdravljenjem z dupilumabom.

Klinična učinkovitost in varnost pri atopijskem dermatitisu

Odrasli z atopijskim dermatitisom

Učinkovitost in varnost dupilumaba kot monoterapije in med sočasno uporabo lokalnih kortikosteroidov so ocenili v treh ključnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (SOLO 1, SOLO 2 in CHRONOS). Te študije so zajele 2.119 bolnikov, starih 18 let ali več, ki so imeli zmeren do hud atopijski dermatitis (AD), opredeljen z raziskovalčevo globalno oceno (IGA – Investigator's Global Assessment) ≥ 3 , oceno prizadetosti ekcemskega predela (EASI - Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 in zajetostjo ≥ 10 % telesne površine.

Primerni bolniki, vključeni v omenjene tri študije, se predhodno niso zadostno odzvali na lokalna zdravila.

V vseh treh študijah so bolniki prejeli subkutane (s.c.) injekcije dupilumaba kot : (1) začetni odmerek 600 mg dupilumaba (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg vsak drugi teden, ali (2) začetni odmerek 600 mg dupilumaba 1. dan in nato 300 mg vsak teden, ali (3) ujemajoč se placebo. Če je bilo zaradi neznosnih simptomov atopijskega dermatitisa potrebno, so bolniki smeli po raziskovalčevi presoji dobiti rešilno zdravljenje (ki je vključevalo močnejše lokalne steroide ali sistemske imunosupresive). Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili ocenjeni kot neodzivni.

Opazovani dogodki

V vseh treh ključnih študijah sta bila soprimarna opazovana dogodka delež bolnikov z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z zmanjšanjem na lestvici IGA 0-4 za ≥ 2 točki ter delež bolnikov z izboljšanjem EASI za vsaj 75 % (EASI-75) od izhodišča do 16. tedna. Ključni sekundarni in drugi klinično pomembni sekundarni opazovani dogodki so prikazani v preglednici 8.

Izhodiščne značilnosti

V študijah monoterapije (SOLO 1 in SOLO 2) je bila v vseh terapevtskih skupinah skupaj povprečna starost 38,3 leta, povprečna telesna masa 76,9 kg, 42,1 % je bilo žensk, 68,1 % je bilo belcev, 21,8 % Azijcev in 6,8 % črncev. V teh študijah je imelo 51,6 % bolnikov izhodiščno oceno IGA 3 (zmeren AD), 48,3 % bolnikov je imelo izhodiščno oceno IGA 4 (hud AD) in 32,4 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 33,0, izhodiščna tedenska povprečna ocena srbenja po lestvici ocene srbenja NRS (Numerical Rating Scale) 7,4, izhodiščna povprečna ocena POEM 20,5, izhodiščni povprečni DLQI 15,0 in izhodiščna povprečna celotna ocena HADS 13,3.

V sočasni študiji z LKS (CHRONOS) je bila v vseh terapevtskih skupinah skupaj povprečna starost 37,1 leta, povprečna telesna masa 74,5 kg, 39,7 % je bilo žensk, 66,2 % je bilo belcev, 27,2 % Azijcev in 4,6 % črncev. V tej študiji je imelo 53,1 % bolnikov izhodiščno oceno IGA 3 in 46,9 % bolnikov izhodiščno oceno IGA 4, 33,6 % bolnikov pa je predhodno prejelo sistemske imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 32,5, izhodiščna tedenska ocena srbenja NRS 7,3, izhodiščna povprečna ocena POEM 20,1, izhodiščni povprečni DLQI 14,5 in izhodiščna povprečna celotna ocena HADS 12,7.

Klinični odziv

16-tedenski študiji monoterapije (SOLO 1 in SOLO 2) in 52-tedenska študija s sočasnimi LKS (CHRONOS)

V študijah SOLO 1, SOLO 2 in CHRONOS je od izhodišča do 16. tedna doseglo odziv IGA 0 ali 1, EASI-75 in/ali izboljšanje ocene srbenja NRS (ključni sekundarni opazovani dogodek) za ≥ 4 točke značilno več bolnikov, ki so prejeli dupilumab, kot tistih, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 8).

Hitro izboljšanje ocene srbenja NRS (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke že 2. teden) je dosegel značilno večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab sam ali skupaj z LKS, kot bolnikov, ki so prejeli placebo ali placebo + LKS ($p < 0,01$ oz. $p < 0,05$).

V študiji CHRONOS so trajen terapevtski učinek dupilumaba opazili do 52. tedna (glejte preglednico 8).

Ključni rezultati učinkovitosti za soprimarne, ključne sekundarne in druge klinično pomembne sekundarne opazovane dogodke za vse tri študije so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti monoterapije z dupilumabom 16. teden (FAS) in s sočasnimi LKS^a 16. in 52. teden

	SOLO 1 16. teden (FAS) ^b		SOLO 2 16. teden (FAS) ^b		CHRONOS 16. teden (FAS) ^h		CHRONOS 52. teden (FAS 52. teden) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg na 2 tedna	Placebo	Dupilumab 300 mg na 2 tedna	Placebo + LKS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna + LKS	Placebo + LKS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna + LKS
Randomizirani bolniki	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 ali 1 ^c , % odzivnih ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % odzivnih ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % odzivnih ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % odzivnih ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
Srbenje NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-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)
Srbenje NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^{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)

mNK = metoda najmanjših kvadratov, SN = standardna napaka.

^aVsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi in bolniki so smeli uporabljati lokalne zaviralce kalcinevrina.

^bCelotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

^cKot odzivni so bili opredeljeni bolniki z oceno IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z zmanjšanjem na lestvici IGA 0-4 za ≥ 2 točki.

^dBolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni.

^cŠtevilo bolnikov z izhodiščno oceno srbenja NRS ≥ 4 kot imenovalc.

^fIzboljšanje ocene srbenja NRS za ≥ 4 točke je v primerjavi s placebom po 2 tednih dosegel značilno večji delež prejemnikov dupilumaba ($p < 0,01$).

^gVrednost $p < 0,0001$, statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave.

^hCelotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike. FAS 52. teden obsega vse bolnike, randomizirane vsaj eno leto pred presečnim datumom primarne analize.

ⁱNominalna vrednost $p = 0,0005$.

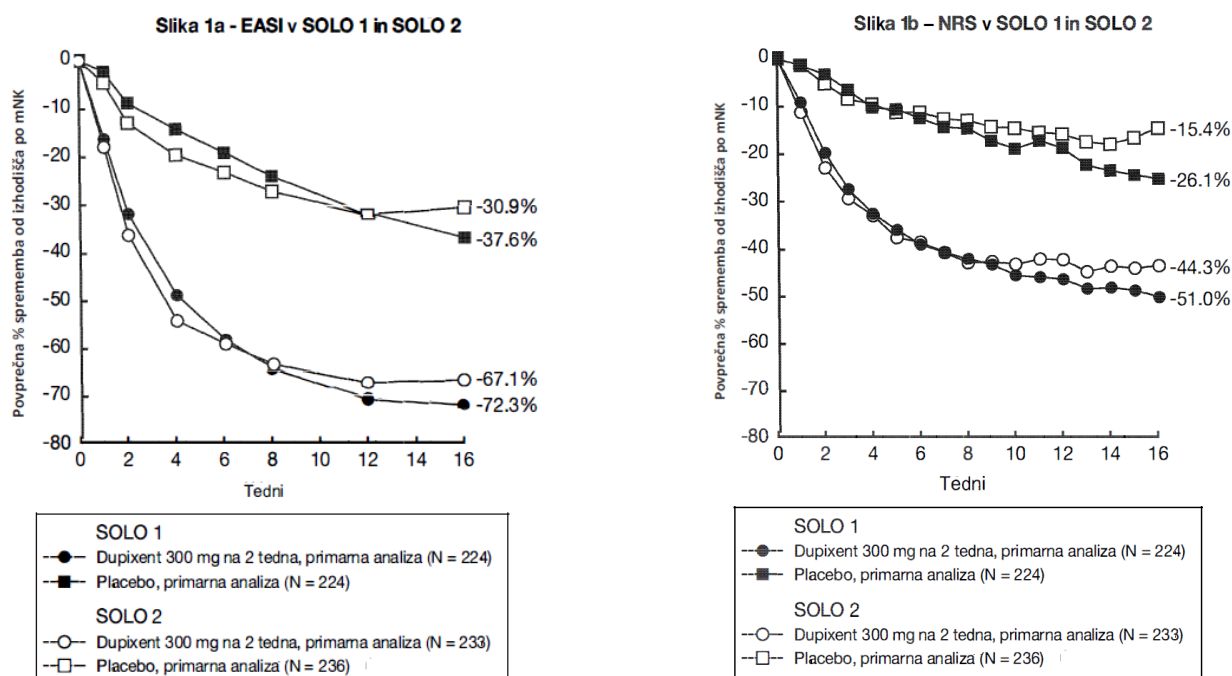
^jNominalna vrednost $p < 0,0001$.

V študijah SOLO1, SOLO2 in CHRONOS so pri bolnikih, ki so prejeli 300 mg dupilumaba vsak teden, opažali podobne rezultate.

Slika 1a in slika 1b prikazujeta povprečno odstotno spremembo EASI in povprečno odstotno spremembo NRS od izhodišča do 16. tedna v študijah SOLO1 in SOLO2.

Slika 2a in slika 2b prikazujeta povprečno odstotno spremembo EASI in povprečno odstotno spremembo NRS od izhodišča do 52. tedna v študiji CHRONOS.

Slika 1: Povprečna odstotna sprememba EASI (slika 1a) in NRS (slika 1b) v primerjavi z izhodiščem v SOLO 1^a in SOLO 2^a (FAS)^b



mNK = metoda najmanjših kvadratov

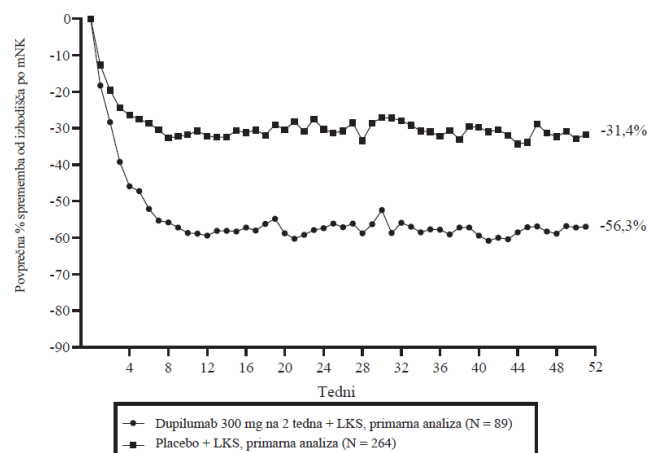
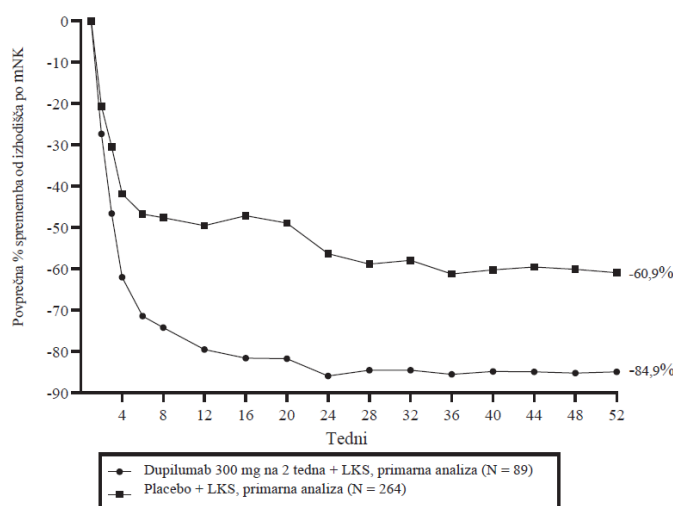
^aV primarnih analizah opazovanih dogodkov učinkovitosti so bili bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki ocenjeni kot neodzivni.

^bCelotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

Slika 2: Povprečna odstotna sprememba EASI in NRS srbenja v študiji CHRONOS^a (FAS, 52. teden)^b

Slika 2a. CHRONOS EASI

Slika 2b. CHRONOS NRS



mNK = metoda najmanjših kvadratov

^a V primarnih analizah opazovanih dogodkov učinkovitosti so bili bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki ocenjeni kot neodzivni.

^b FAS 52. teden obsega vse bolnike, randomizirane vsaj eno leto pred presečnim datumom primarne analize.

Terapevtski učinki so se v podskupinah (telesna masa, starost, spol, rasa in osnovno zdravljenje, vključno z imunosupresivi) v študijah SOLO 1, SOLO 2 in CHRONOS skladali z rezultati v celotni populaciji vsake od teh študij.

Klinični odziv pri bolnikih, ki s ciklosporinom niso bili zadostno urejeni, ga niso prenesli ali za katere ni bil priporočljiv (študija CAFE)

Študija CAFE je ocenjevala učinkovitost dupilumaba v primerjavi s placebom med 16-tedenskim obdobjem zdravljenja in s sočasno uporabo LKS. Zajela je odrasle bolnike z AD, ki s peroralnim ciklosporinom niso bili zadostno urejeni, ga niso prenesli ali je bil pri njih kontraindiciran ali zdravstveno nepriporočljiv.

Vključenih je bilo skupno 325 bolnikov; 210 bolnikov je predhodno že prejelo ciklosporin, 115 bolnikov pa ciklosporina ni prejelo nikoli, ker takšno zdravljenje zanje zdravstveno ni bilo priporočljivo. Povprečna starost je bila 38,4 leta, 38,8 % je bilo žensk, izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 33,1, povprečna telesna površina 55,7, izhodiščno tedensko povprečje ocene srbenja NRS 6,4, in izhodiščni povprečni DLQI 13,8.

Primarni opazovani dogodek (delež bolnikov z EASI-75) in sekundarni opazovani dogodki 16-tedenske študije CAFE so povzeti v preglednici 9.

Preglednica 9: Rezultati primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov v študiji CAFE

	Placebo + LKS	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden + LKS	Dupilumab 300 mg vsak teden + LKS
Randomizirani bolniki	108	107	110
EASI-75, % odzivnih	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Ocena srbenja NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, povprečna	-4,5	-9,5	-8,8

sprememba od izhodišča po mNK (SN)	(0,49)	(0,46)	(0,45)
------------------------------------	--------	--------	--------

(vse p-vrednosti <0,0001, statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave.)

V podskupini bolnikov, ki so bili podobni populaciji študije CAFE, je v 52-tedenski študiji CHRONOS po 16 tednih doseglo EASI-75 69,6 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg dupilumaba vsak drugi teden, in 18,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, po 52 tednih pa 52,4 % bolnikov, ki so prejeli 300 mg dupilumaba vsak drugi teden, in 18,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V tej podskupini je bila odstotna sprememba ocene srbenja NRS od izhodišča po 16 tednih s 300 mg dupilumaba -51,4 % in s placebom -30,2 %, po 52 tednih pa s 300 mg dupilumaba -54,8 % in s placebom -30,9 %.

Vzdrževanje in trajanje odziva (študija SOLO CONTINUE)

Za oceno vzdrževanja in trajnosti odziva so preiskovance, ki so bili v študijah SOLO 1 in SOLO 2 16 tednov zdravljeni z dupilumabom in so dosegli IGA 0 ali 1 ali EASI-75, v študiji SOLO CONTINUE ponovno randomizirali na dodatnih 36 tednov prejemanja dupilumaba ali placeba, tako da je raziskovano zdravljenje kumulativno trajalo 52 tednov. Opazovane dogodke so ocenili 51. ali 52. teden.

Soprimarni opazovani dogodki so bili: razliki odstotne spremembe EASI od izhodišča (0. tedna) do 36. tedna v študijah SOLO 1 in SOLO 2 in odstotek bolnikov z izhodiščnim EASI-75, ki so imeli EASI-75 tudi po 36 tednih.

Bolniki, ki so uporabljali enako odmernost shemo kot v študijah SOLO 1 in SOLO 2 (300 mg vsak drugi teden ali 300 mg vsak teden), so glede vzdrževanja kliničnega odziva dosegli najboljše učinek; učinkovitost drugih odmerkov shem se je zmanjševala od odmerka odvisno.

Primarni in sekundarni opazovani dogodki 52-tedenske študije SOLO CONTINUE so povzeti v preglednici 10.

Preglednica 10: Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v študiji SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
		vsak 8. teden	vsak 4. teden	vsak 2. teden/vsak teden
	N = 83	N = 84	N = 86	N = 169
Soprimarni opazovani dogodki				
Povprečna odstotna sprememba ocene EASI (SN) po mNK od izhodišča do 36. tedna v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v matični študiji	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Odstotek bolnikov z EASI-75 po 36 tednih med bolniki, ki so izhodiščno imeli EASI-75, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Ključni sekundarni opazovani dogodki				
Odstotek bolnikov, ki se jim je odziv IGA po 36 tednih ohranil znotraj 1 točke v primerjavi z izhodiščem, v podskupini bolnikov, ki so izhodiščno imeli IGA (0,1), n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)

Odstotek bolnikov z IGA (0,1) po 36 tednih v podskupini bolnikov, ki so izhodiščno imeli IGA (0,1), n (%)	9/63 (14,3)	21/64 [†] (32,8)	29/66 ^{**} (43,9)	68/126 ^{***} (54,0)
Odstotek bolnikov, ki se jim je najmočnejše srbenje po NRS od izhodišča do 35. tedna povečalo za ≥ 3 točke, v podskupini bolnikov, ki so imeli izhodiščno najmočnejše srbenje ≤ 7 po NRS, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83 [†] (49,4)	57/168 ^{***} (33,9)

[†]Vrednost $p < 0,05$, ^{*}vrednost $p < 0,01$, ^{**}vrednost $p < 0,001$, ^{***}vrednost $p \leq 0,0001$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave.)

V študiji SOLO CONTINUE so opazili trend k večanju pozitivnih izvidov med zdravljenjem nastalih protiteles proti zdravilu (ADA) z naraščajočimi odmernimi intervali. Med zdravljenjem nastala ADA vsak teden: 1,2 %, vsak 2. teden: 4,3 %, vsak 4. teden: 6,0 %, vsak 8. teden: 11,7%. Več kot 12 tednov trajajoči odzivi ADA: vsak teden: 0,0 %, vsak 2. teden: 1,4 %, vsak 4. teden: 0,0 %, vsak 8. teden: 2,6 %.

Kakovost življenja/izidi po navedbi bolnikov pri atopijskem dermatitisu

V obeh študijah monoterapije (SOLO 1 in SOLO 2) je dupilumab tako v odmerku 300 mg vsak 2. teden kot v odmerku 300 mg vsak teden v primerjavi s placebom po 16 tednih značilno izboljšal simptome po navedbi bolnikov ter vpliv AD na spanje, anksioznost in depresijo, merjeno s HADS in zdravstveno kakovost življenja (merjeno s celotno oceno POEM oz. indeksom DLQI) (glejte preglednico 11).

Podobno je v študiji sočasne uporabe z LKS (CHRONOS) 300 mg dupilumaba vsak drugi teden + LKS kot 300 mg dupilumaba vsak teden + LKS v primerjavi s placebom + LKS po 52 tednih značilno izboljšalo simptome in vpliv AD na spanje in zdravstveno kakovost življenja (merjeno s celotno oceno POEM oz. indeksom DLQI) (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Dodatni rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov monoterapije z dupilumabom 16. teden in sočasne uporabe LKS 16. in 52. teden

	SOLO 1 16. teden (FAS)		SOLO 2 16. teden (FAS)		CHRONOS 16. teden (FAS)		CHRONOS 52. teden (FAS, 52. teden)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg na 2 tedna	Placebo	Dupilumab 300 mg na 2 tedna	Placebo +LKS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna + LKS	Placebo +LKS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna + LKS
Randomizirani bolniki	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (SN)	-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, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (SN)	-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, povprečna sprememba od	-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)

izhodišča po mNK (SN)								
DLQI (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^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 (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^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)
Bolniki, ki so dosegli oceno anksioznosti HADS in oceno depresije HADS < 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)

mNK = metoda najmanjših kvadratov, SN = standardna napaka.

^aVrednost $p < 0,0001$, ^bvrednost $p < 0,001$, ^cvrednost $p < 0,05$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave).

^dŠtevilo bolnikov z izhodiščno oceno srbenja DLQI, POEM in HADS kot imenovalcev.

^eNominalna vrednost $p < 0,05$, ^fnominalna vrednost $p < 0,0001$, ^gnominalna vrednost $p < 0,001$.

V študijah SOLO1, SOLO2 in CHRONOS so pri bolnikih, ki so prejeli 300 mg dupilumaba vsak teden, opazili podobne rezultate.

Mladostniki z atopijskim dermatitisom (v starosti 12 do 17 let)

Učinkovitost in varnost monoterapije z dupilumabom pri mladostnikih so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AD-1526) pri 251 mladostnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (AD), starih od 12 do 17 let, ki so imeli oceno (IGA - Investigator's Global Assessment) ≥ 3 na celotni oceni lezij AD na lestvici izrazitosti od 0 do 4, oceno EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 na lestvici od 0 do 72 ter zajetost vsaj ≥ 10 % telesne površine. Primerni bolniki, vključeni v to študijo, se predhodno niso zadostno odzvali na lokalno delujoča zdravila.

Bolniki so prejeli dupilumab v obliki subkutanah (s.c.) injekcij bodisi kot: (1) začetni odmerek 400 mg dupilumaba (dve 200 mg injekciji) 1. dan in nato 200 mg vsaka dva tedna v primeru izhodiščne telesne mase < 60 kg, ali začetni odmerek 600 mg dupilumaba (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg vsaka 2 tedna v primeru izhodiščne telesne mase ≥ 60 kg, ali (2) začetni odmerek 600 mg dupilumaba (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg vsake 4 tedne ne glede na izhodiščno telesno maso, ali (3) ujemajoč se placebo. Bolniki so smeli po raziskovalčevi presoji dobiti rešilno zdravljenje, če je bilo to potrebno za obvladanje neznosnih simptomov. Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili ocenjeni kot neodzivni.

V tej študiji je bila povprečna starost 14,5 leta, mediana telesna masa 59,4 kg, 41 % oseb je bilo ženskega spola, 62,5 % belcev, 15,1 % Azijcev in 12,0 % črncev. Izhodiščno je imelo izhodiščno oceno IGA 3 (zmeren AD) 46,2 % bolnikov in izhodiščno oceno IGA 4 (hud AD) 53,8 % bolnikov, povprečna zajetost telesne površine je bila 56,5 % in 42,4 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske imunosupresive. Poleg tega je bila izhodiščna povprečna ocena EASI (Eczema Area and Severity Index) 35,5 %, izhodiščna tedenska povprečna ocena srbenja NRS (Numerical Rating Scale) 7,6, izhodiščna povprečna ocena POEM (Patient Oriented Eczema Measure) 21,0 in izhodiščni povprečni indeks CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) 13,6. Skupaj je imelo 92,0 % bolnikov vsaj eno sočasno alergijsko stanje; 65,6 % jih je imelo alergijski rinitis, 53,6 % astmo in 60,8 % prehranske alergije.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) izboljšanje za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna.

Klinični odziv

Rezultati o učinkovitosti v študiji pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom po 16 tednih so prikazani v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati o učinkovitosti dupilumaba v študiji pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom po 16 tednih (celotni nabor za analizo)

	AD-1526 (celotni nabor za analizo) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) in 300 mg (≥ 60 kg) vsaka dva tedna
Randomizirani bolniki	85^a	82^a
IGA 0 ali 1 ^b , % odzivnih ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % odzivnih ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % odzivnih ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % odzivnih ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, povprečna odstotna sprememba od izhodišča po mNK (+/-SN)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Ocena srbenja NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Ocena srbenja NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, povprečna % sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, povprečna % sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	9,5 %	63,4 % ^e

^a Celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

^b Kot odzivni so bili opredeljeni preiskovanci z oceno IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z zmanjšanjem na lestvici IGA 0-4 za ≥ 2 točki.

^c Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni (v skupini s placebom je bilo takšnih 58,8 % in v skupini z dupilumabom 20,7 %).

^d Vse vrednosti p so < 0,0001 (statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave).

^e Nominalna vrednost p < 0,0001.

Rešilno zdravljenje (lokalne kortikosteroide, sistemske kortikosteroide ali sistemske nesteroidne imunosupresive) je potreboval večji odstotek bolnikov v skupini s placebom (58,8 %) kot v skupini z dupilumabom (20,7 %).

Hitro izboljšanje ocene srbenja NRS (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke že 4. teden, nominalna vrednost p < 0,001) je dosegel značilno večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab, kot randomiziranih na placebo, in delež bolnikov, ki so se odzvali glede na oceno srbenja NRS, se je med obdobjem zdravljenja še naprej povečeval.

V skupini z dupilumabom so se po 16 tednih v primerjavi s placebom značilno izboljšali simptomi po navedbi bolnikov, vpliv AD na spanje in zdravstvena kakovost življenja, merjeni z ocenami POEM in CDLQI.

Dolgoročno učinkovitost dupilumaba pri mladostnikih z zmernim do hudim AD, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz te študije kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna.

Pediatrični bolniki (starost od 6 do 11 let)

Učinkovitost in varnost dupilumaba ob sočasni uporabi LKS so pri pediatričnih bolnikih raziskali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (AD-1652) pri 367 preiskovancih s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 11 let, opredeljenim z oceno IGA 4 (na lestvici od 0 do 4), oceno EASI ≥ 21 (na lestvici 0 do 72) in minimalno prizadetostjo ≥ 15 % telesne površine. Primerni bolniki, vključeni v to preskušanje, se predhodno niso ustrezno odzvali na lokalno zdravljenje. Vključitev je bila stratificirana glede na izhodiščno telesno maso (< 30 kg, ≥ 30 kg).

Bolniki v skupini, ki je prejela dupilumab vsak 2. teden v kombinaciji z LKS, in so imeli izhodiščno telesno maso < 30 kg, so prejeli začetni odmerek 200 mg 1. dan in nato po 100 mg vsak 2. teden od 2. do 14. tedna, bolniki z izhodiščno telesno maso ≥ 30 kg pa so prejeli začetni odmerek 400 mg 1. dan in nato po 200 mg vsak 2. teden od 2. do 14. tedna. Bolniki v skupini, ki je prejela dupilumab vsak 4. teden v kombinaciji z LKS, so prejeli začetni odmerek 600 mg 1. dan in nato po 300 mg vsak 4. teden od 4. do 12. tedna, ne glede na telesno maso.

V tej študiji je bila povprečna starost 8,5 leta, mediana telesna masa 29,8 kg, 50,1 % je bilo ženskega spola, 69,2 % belcev, 16,9 % črncev in 7,6 % Azijcev. Izhodiščno je bilo povprečno prizadete 57,6 % telesne površine in 16,9 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske nesteroidne imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 37,9, tedensko povprečje dnevne ocene najhujšega srbenja je bilo 7,8 (na lestvici od 0 do 10), izhodiščna povprečna ocena SCORAD 73,6, izhodiščna ocena POEM 20,9 in izhodiščna povprečna ocena CDLQI 15,1. Skupno je imelo 91,7 % preiskovancev vsaj eno sočasno alergijsko bolezen; 64,4 % jih je imelo alergijo na hrano, 62,7 % druge alergije, 60,2 % alergijski rinitis in 46,7 % astmo.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z izboljšanjem za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna.

Klinični odziv

Preglednica 13 prikazuje rezultate po stratumih izhodiščne telesne mase za odobrene odmerne sheme.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti dupilumaba v kombinaciji z LKS v študiji AD-1652 po 16 tednih (celotni nabor za analizo [FAS])^a

	Dupilumab 300 mg vsak 4. teden^d + LKS	Placebo + LKS	Dupilumab 200 mg vsak 2. teden^e + LKS	Placebo + LKS
	(N = 122)	(N = 123)	(N = 59)	(N = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 ali 1 ^b , % odzivnih ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % odzivnih ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % odzivnih ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % odzivnih ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)

Srbenje NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Srbenje NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3(0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a Celotni nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

^b Kot odzivni so bili opredeljeni bolniki z IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«).

^c Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni.

^d 1. dan so bolniki prejeli 600 mg dupilumaba (glejte poglavje 5.2).

^e 1. dan so bolniki prejeli 400 mg dupilumaba (izhodiščna telesna masa ≥ 30 kg).

^fVrednost $p < 0,0001$ (statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave).

^gNominalne vrednosti $p < 0,0001$.

^hNominalna vrednost $p = 0,0002$.

Izboljšanje najmočnejšega srbenja NRS (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke po 4 tednih) je dosegel večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab + LKS, kot randomiziranih na placebo + LKS.

V skupinah z dupilumabom so se po 16 tednih v primerjavi s placebom pomembno izboljšali simptomi po navedbi bolnikov, vpliv atopijskega dermatitisa na spanje in zdravstvena kakovost življenja (merjeno z ocenami POEM in CDLQI).

Dolgoročno učinkovitost in varnost dupilumaba v kombinaciji z LKS pri pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba v kombinaciji z LKS, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz tega preskušanja kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli dupilumab v odmerku 300 mg vsak 4. teden v kombinaciji z LKS, so ugotovili dodatno klinično korist po povečanju na 200 mg dupilumaba vsak 2. teden v kombinaciji z LKS. Varnostni profil dupilumaba je bil med spremljanjem do 52. tedna podoben varnostnemu profilu, opaženemu 16. teden v študijah AD-1526 in AD-1652.

Pediatrični bolniki (stari od 6 mesecev do 5 let)

Učinkovitost in varnost dupilumaba + LKS pri pediatričnih bolnikih so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AD-1539) pri 162 bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let, z zmernim do hudim AD (populacija ZNZ), opredeljenim z oceno IGA ≥ 3 (na lestvici od 0 do 4), oceno EASI ≥ 16 (na lestvici od 0 do 72) in minimalno prizadetostjo telesne površine ≥ 10. 125 od 162 bolnikov je imelo hud AD, opredeljen z oceno IGA 4. Primerni bolniki, vključeni v to študijo, se predhodno niso zadostno odzvali na lokalna zdravila. Vključitev je bila stratificirana glede na izhodiščno telesno maso (≥ 5 do < 15 kg in ≥ 15 do < 30 kg).

Bolniki v skupini, ki je prejela dupilumab na 4 tedne + LKS, z izhodiščno telesno maso od ≥ 5 do < 15 kg so prejeli začetni odmerek 200 mg 1. dan in nato po 200 mg na 4 tedne od 4. do 12. tedna, bolniki z izhodiščno telesno maso od ≥ 15 do < 30 kg pa so prejeli začetni odmerek 300 mg 1. dan in nato po 300 mg na 4 tedne od 4. do 12. tedna. Bolniki so lahko prejeli rešilno zdravljenje po raziskovalčevi presoji. Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili ocenjeni kot neodzivni.

V študiji AD-1539 je bila povprečna starost 3,8 leta, mediana telesna masa 16,5 kg, 38,9 % je bilo deklic, 68,5 % belcev, 18,5 % črncev in 6,2 % Azijcev. Izhodiščno je bilo povprečno prizadete 58,4 % telesne površine in 15,5 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske nesteroidne imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 34,1, in tedensko povprečje dnevne ocene najhujšega srbenja je bilo 7,6 (na lestvici od 0 do 10). Skupno je imelo 81,4 % bolnikov vsaj eno sočasno alergijsko bolezen; 68,3 % jih je imelo alergijo na hrano, 52,8 % druge alergije, 44,1 % alergijski rinitis in 25,5 % astmo.

Te izhodiščne značilnosti bolezni so bile med populacijama z zmernim do hudim ter hudim AD podobne.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z izboljšanjem za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 (čisto) ali 1 (skoraj čisto) po 16 tednih.

Klinični odziv

Rezultate učinkovitosti za AD-1539 po 16 tednih prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti dupilumaba med sočasno uporabo z LKS v študiji AD-1539 po 16 tednih (celotni nabor za analizo [FAS])^a

	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) na 4 tedne^d+ LKS (populacija ZNZ) (N = 83)^a	Placebo + LKS (Populacija ZNZ) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) na 4 tedne^d+ LKS (populacija s hudim AD) (N = 63)	Placebo + LKS (populacija s hudim AD) (N = 62)
IGA 0 ali 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % odzivnih ^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, povprečna odstotna sprememba od izhodišča po mNK (+/-SN)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Ocena NRS najhujšega praskanja/srbenja, povprečje po mNK % sprememba od izhodišča (+/- SN)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Ocena NRS najhujšega praskanja/srbenja (izboljšanje za ≥ 4 točke) ^{c *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Ocena NRS kakovosti bolnikovega spanja, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Ocena NRS bolnikovih kožnih bolečin, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN) *	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)

POEM, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)*	-12,9 ^c (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)
---	------------------------------	----------------	------------------------------	----------------

^aCelotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

^bKot odzivni so bili opredeljeni bolniki z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto").

^cBolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje (62 % v skupini s placebom in 19 % v skupini z dupilumabom), in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni.

^dPrvi dan so bolniki prejeli 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) dupilumaba.

^eVrednosti $p < 0,0001$, ^fnominalna vrednost $p < 0,05$, ^gnominalna vrednost $p < 0,0001$, ^hnominalna vrednost $p < 0,005$, ⁱnominalna vrednost $p < 0,001$.

*Izid po navedbi skrbnika.

Hitro izboljšanje ocene NRS najhujšega praskanja/srbenja (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke že 3. teden, nominalna vrednost $p < 0,005$) je dosegel značilno večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab + LKS, kot randomiziranih na placebo + LKS; delež bolnikov, ki so se odzvali glede na oceno NRS najhujšega praskanja/srbenja, se je med obdobjem zdravljenja še naprej povečeval.

V tej študiji je dupilumab značilno izboljšal zdravstveno kakovost življenja, merjeno s CDLQI (pri 85 bolnikih, starih od 4 do 5 let) in z IDQOL (pri 77 bolnikih, starih od 6 mesecev do 3 leta). V populaciji ZNZ je bila povprečna sprememba (po mNK) CDLQI in IDQOL od izhodišča do 16. tedna v skupini z dupilumabom + LKS (-10,0 in -10,9) večja kot v skupini s placebom + LKS (-2,5 in -2,0) ($p < 0,0001$). Podobna izboljšanja CDLQI in IDQOL so ugotovili v populaciji s hudim AD.

Dolgoročno učinkovitost in varnost dupilumaba + LKS pri pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba + LKS, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz tega preskušanja kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna. Varnostni profil dupilumaba je bil pri bolnikih, ki so jih spremljali do 52. tedna, podoben varnostnemu profilu, opaženemu 16. teden v študiji AD-1539.

Atopijski dermatitis dlani in stopal (odrasli in mladostniki)

Učinkovitost in varnost dupilumaba so ocenili v 16-tedenskem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju z vzporednimi skupinami (AD-1924) pri 133 odraslih in pediatričnih bolnikih v starosti od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom dlani in stopal. Ta je bil opredeljen z oceno IGA (dlani in stopal) ≥ 3 (na lestvici od 0 do 4) in oceno na numerični lestvici (NRS – *Numeric Rating Scale*) najmočnejšega srbenja za najmočnejše srbenje dlani in stopal ≥ 4 (na lestvici od 0 do 10). Primerni bolniki se predhodno niso ustrezno odzvali ali niso prenesli zdravljenja dermatitisa dlani in stopal z lokalnimi zdravili za AD.

V AD-1924 je bilo 38 % bolnikov moških, 80 % belcev, 72 % preiskovancev je imelo izhodiščno oceno IGA (dlani in stopal) 3 (zmeren atopijski dermatitis dlani in stopal) in 28 % bolnikov je imelo izhodiščno oceno IGA (dlani in stopal) 4 (hud atopijski dermatitis dlani in stopal). Izhodiščna tedenska povprečna ocena NRS najmočnejšega srbenja dlani in stopal je bila 7,1.

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z oceno IGA dlani in stopal 0 (čisto) ali 1 (skoraj čisto) po 16 tednih. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo zmanjšanje srbenja, merjeno na NRS najmočnejšega srbenja (izboljšanje za ≥ 4 točke). Drugi izidi po navedbi bolnikov so vključevali ocene NRS kožne bolečine dlani in stopal (0-10), NRS kakovosti spanja (0-10), kakovosti življenja po vprašalniku o ekcemu dlani (QoLHEQ) (0-117) in delovne storilnosti in prizadetosti (WPAI) (0-100 %).

Delež bolnikov z oceno IGA (dlani in stopal) od 0 do 1 je bil po 16 tednih z dupilumabom 40,3 % in s placebom 16,7 % (razlika med zdravljenjema 23,6, 95 % IZ: 8,84, 38,42). Delež bolnikov z izboljšanjem (zmanjšanjem) tedenske povprečne ocene NRS najmočnejšega srbenja dlani in stopal za

≥ 4 je bil po 16 tednih z dupilumabom 52,2 % in s placebom 13,6 % (razlika med zdravljenjema 38,6, 95 % IZ: 24,06, 53,15).

V skupini z dupilumabom je bilo po 16 tednih v primerjavi z izhodiščem doseženo večje izboljšanje ocene NRS kožnih bolečin dlani in stopal, ocene NRS kakovosti spanja, ocene QoLHEQ ter celotne delovne prizadetosti in prizadetosti rutinske dejavnosti WPAI kot s placebom (povprečna sprememba po mNK z dupilumabom v primerjavi s placebom: -4,66 v prim. z -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 v prim. z -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 v prim. z -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % v prim. z -22,83 % [nominalna vrednost $p < 0,001$] ter -36,39 % v prim. z -21,26 % [nominalna vrednost $p < 0,001$]).

Klinična učinkovitost in varnost pri astmi

Program razvoja pri astmi je obsegal tri randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane multicentrične študije vzporednih skupin (DRI12544, QUEST in VENTURE). Zdravljenje v teh študijah je trajalo od 24 do 52 tednov in je skupaj zajelo 2.888 bolnikov (starih 12 let ali več). Bolniki so bili vključeni, ne da bi bila zahtevana najmanjša izhodiščna raven eozinofilcev v krvi ali drugih bioloških označevalcev vnetja tipa 2 (npr. diNO ali IgE). Smernice za zdravljenje astme opredeljujejo vnetje tipa 2 kot eozinofilijo ≥ 150 celic/ μl in/ali diNO ≥ 20 ppb. V študijah DRI12544 in QUEST so vnaprej določene analize podskupin obsegale eozinofilce v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μl ter diNO ≥ 25 in ≥ 50 ppb.

DRI12544 je bila 24-tedenska študija razpona odmerkov, ki je zajela 776 bolnikov (starih 18 let ali več). Dupilumab so v primerjavi s placebom ocenili pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo astmo, ki so prejeli srednje velik ali velik odmerek inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujoč agonist beta. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba FEV₁ (l) od izhodišča do 12. tedna. Določena je bila tudi letna stopnja hudih poslabšanj astme med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim zdravljenjem. Rezultate so ovrednotili v celotni populaciji (ki ni bila omejena z najmanjšo izhodiščno vrednostjo eozinofilcev ali drugih bioloških označevalcev vnetja tipa 2) in v podskupinah glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi.

Študija QUEST je bila 52-tedenska potrditvena študija, ki je zajela 1.902 bolnikov (v starosti 12 let ali več). Dupilumab so v primerjavi s placebom ocenili pri 107 mladostnikih in 1.795 odraslih s persistentno astmo, ki so prejeli srednje velik ali velik odmerek inhalacijskega kortikosteroida (IKS) še eno zdravilo za obvladovanje. V tem preskušanju so lahko sodelovali tudi bolniki, ki so potrebovali še tretje zdravilo za obvladovanje. Primarna opazovana dogodka sta bila letni delež hudih poslabšanj med 52-tedenskim s placebom kontroliranim obdobjem in sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem po 12 tednih v primerjavi z izhodiščem v celotni populaciji (ki ni bila omejena z najmanjšo izhodiščno ravno eozinofilcev ali drugih bioloških označevalcev tipa 2) in v podskupinah glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi in diNO.

Študija VENTURE je bila 24-tedenska študija zmanjševanja peroralnih kortikosteroidov pri 210 bolnikih z astmo (brez omejitev glede izhodiščne ravni bioloških označevalcev tipa 2), ki so morali dnevno uporabljati peroralne kortikosteroide poleg redne uporabe velikega odmerka inhalacijskih kortikosteroidov in še dodatnega zdravila za obvladovanje. Odmerek peroralnega kortikosteroida je bil med obdobjem presejanja optimiziran. Bolniki so med študijo še naprej uporabljali svoje siceršnje zdravilo za astmo, toda odmerek PKS so jim med obdobjem zmanjševanja PKS (od 4. do 20. tedna) zmanjševali na 4 tedne, dokler je ostajala astma urejena. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek zmanjšanja odmerka peroralnega kortikosteroida, ocenjen v celotni populaciji na podlagi primerjave odmerka peroralnega kortikosteroida od 20. do 24. tedna, ki je ohranjal urejenost astme, s predhodno (izhodiščno) optimiziranim odmerkom peroralnega kortikosteroida.

Demografske in izhodiščne značilnosti vseh treh študij so prikazane spodaj v preglednici 15.

Preglednica 15: Demografske in izhodiščne značilnosti v preskušanjih pri astmi

Parameter	DRI12544	QUEST	VENTURE
-----------	----------	-------	---------

	(n = 776)	(n = 1902)	(n = 210)
Povprečna starost (leta) (std. odklon)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žensk	63,1	62,9	60,5
% belcev	78,2	82,9	93,8
Trajanje astme (leta), povprečje ± std. odklon	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nikoli kadili (%)	77,4	80,7	80,5
Povprečno število poslabšanj v prejšnjem letu ± std. odklon	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uporaba visokoodmernih IKS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Izhodiščni FEV ₁ (l) pred odmerkom izhodiščno ± std. odklon	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ izhodiščno (%) (± std. odklon)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilnosti (± std. odklon)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Povprečna ocena ACQ-5 (± std. odklon)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Povprečna ocena AQLQ (± std. odklon)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Zdravstvena anamneza atopije, % v celoti (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)
Povprečni diNO (± std. odklon)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% bolnikov z diNO ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Povprečni celotni IgE i.e./ml (± std. odklon)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev (± std. Odklon) celic/ μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% bolnikov z eozinofilci (EOS) ≥ 150 celic/ μl ≥ 300 celic/ μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalacijski kortikosteroid, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, ACQ5 = vprašalnik *Asthma Control Questionnaire-5*, AQLQ = vprašalnik *Asthma Quality of Life Questionnaire*, AD = atopijski dermatitis, NP = nosna polipoza, AR = alergijski rinitis, diNO = delež izdihanega dušikovega oksida; EOS = eozinofilci v krvi

^a Populacija v preskušanjih dupilumaba pri astmi je obsegala bolnike na srednjem in velikem odmerku IKS. Srednji odmerek IKS je bil opredeljen kot enak 500 μg flutikazona ali enakovredno na dan.

Poslabšanja

V celotni populaciji se je delež hudih poslabšanj astme pri preiskovancih v študiji DRI12544 in QUEST, ki so prejeli ali 200 mg ali 300 mg dupilumaba vsak drugi teden, značilno zmanjšal v primerjavi s placebom. Večje zmanjšanje poslabšanj je bilo pri preiskovancih, ki so imeli višje izhodiščne ravni vnetnih bioloških označevalcev kot so eozinofilci v krvi ali diNO (preglednica 16 in preglednica 17).

Preglednica 16: Delež hudih poslabšanj v DRI12544 in QUEST (Število izhodiščnih eozinofilcev v krvi ≥ 150 ter ≥ 300 celic/ μl)

Zdravljenje	Izhodiščno število EOS v krvi							
	≥150 celic/ μl				≥300 celic/μl			
	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja
	N	Delež (95% IZ)	Delež razmerje (95% IZ)		N	Delež (95% IZ)	Delež razmerje (95% IZ)	
Vsa huda poslabšanja								
Študija DRI12544								
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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)		
Študija QUEST								
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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-vrednost = 0,0003, ^bp-vrednost = 0,0001, ^cp-vrednost = 0,0116, ^dp-vrednost = 0,0024, ^ep-vrednost <0,0001 (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave); ^fnominalna vrednost p < 0,0001.

Preglednica 17: Delež hudih poslabšanj v QUEST, opredeljeno po podskupinah izhodiščnega deleža izdihanega dušikovega oksida (diNO)

Zdravljenje	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja
	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	
diNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
diNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^anominalna p-vrednost <0,0001

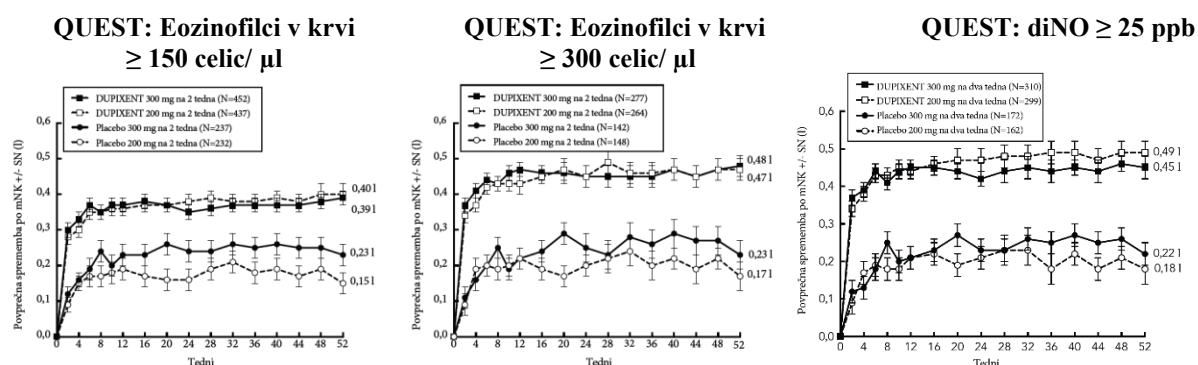
V združeni analizi študij DRI12544 in QUEST so se ob aplikaciji 200 mg oziroma 300 mg dupilumaba vsak drugi teden hospitalizacije in/ali obiski urgence zaradi hudih poslabšanj zmanjšali za 25,5 % oziroma 46,9 %.

Delovanje pljuč

Klinično pomembna povišanja FEV₁ (FEV₁ – Forced expiratory volume in 1 second) pred bronhodilatatorjem so bila opažena po 12. tednih v študijah DRI12544 in QUEST. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi vrednostmi bioloških označevalcev vnetja tipa 2 kot so eozinofili ali diNO v krvi (preglednica 18 in preglednica 19), je prišlo do večjega izboljšanja vrednosti FEV₁.

Značilna izboljšanja FEV₁ so opažali že v 2. tednu po prvem odmerku dupilumaba, tako z jakostjo 200 mg kot 300 mg, in so se ohranila do 24. tedna (DRI12544) in 52. tedna v QUEST (glejte sliko 3).

Slika 3: Povprečna sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem (l) od izhodišča skozi čas (izhodiščni eozinofili ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l in diNO ≥ 25 ppb) v študiji QUEST



Preglednica 18: Povprečna sprememba vrednosti FEV₁ pred uporabo bronhodilatatorja od izhodišča do 12. tedna v študijah DRI12544 in QUEST (izhodiščne vrednosti eozinofili v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l)

Zdravljenje	Izhodiščna vrednost EOS v krvi					
	≥ 150 celic/ μ l			≥ 300 celic/ μ l		
	N	Razlika v povprečju LS od izhodišča L (%)	Razlika v povprečju LS v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Razlika v povprečju LS od izhodišča L (%)	Razlika v povprečju LS v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Študija DRI12544						
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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)	
Študija QUEST						

Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	43 7	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	23 2	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	45 2	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	23 7	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-vrednost <0,0001, ^bp-vrednost = 0,0004, ^cp-vrednost = 0,0008, ^dp-vrednost = 0,0063, ^ep-vrednost <0,0001 (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave); ^fnominalna vrednost p < 0,0001.

Preglednica 19: Povprečna sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem po 12. in po 52. tednih v primerjavi z izhodiščem glede na podskupini izhodiščnega diNO v študiji QUEST

Zdravljenje		12. teden		52. teden	
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča I (%)	Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)	Povprečna Δ po mNK od izhodišča I (%)	Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)
diNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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 %)	
diNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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 %)	

^anominalna p-vrednost < 0,0001

Kakovost življenja/izidi po navedbi bolnikov pri astmi

Vnaprej določeni opazovani dogodek ACQ-5 in AQLQ(S) in deleže odziva so analizirali po 24 tednih (DRI12544 in VENTURE) oziroma 52 tednih (QUEST, preglednica 20). Delež odziva je bil opredeljen kot izboljšanje ocene za 0,5 ali več (lestvica od 0 do 6 pri ACQ-5 in od 1 do 7 pri AQLQ(S)). Izboljšanja ACQ-5 in AQLQ(S) so opazili že po 2 tednih in so se ohranila 24 tednov v študiji DRI12544 in 52 tednov v študiji QUEST. Podobne rezultate so opažali v študiji VENTURE.

Preglednica 20: Deleži odziva po ACQ-5 in AQLQ(S) po 52. tednih zdravljenja v študiji QUEST

PRO	Zdravljenje	EOS ≥150 celic/ μl	EOS ≥300 celic/ μl	diNO ≥25 ppb
-----	-------------	-----------------------	-----------------------	-----------------

		N	Delež odziva %	N	Delež odziva (%)	N	Delež odziva (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Študija zmanjševanja peroralnih kortikosteroidov (VENTURE)

Študija VENTURE je ovrednotila učinek dupilumaba na zmanjšanje uporabe vzdrževalnih peroralnih kortikosteroidov (PKS). Izhodiščne značilnosti so prikazane v Preglednici 15. Vsi bolniki so prejeli peroralne kortikosteroide najmanj 6 mesecev pred začetkom študije. Povprečna izhodiščna uporaba peroralnega kortikosteroida je bila v skupini s placebom 11,75 mg in v skupini z dupilumabom 10,75 mg.

V tem 24-tedenskem preskušanju je bilo poslabšanj astme (opredeljenih kot prehodno povečanje odmerka peroralnega kortikosteroida za vsaj 3 dni) za 59 % manj med preiskovanci, ki so prejeli dupilumab, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (letni delež 0,65 med prvimi in 1,60 med drugimi, razmerje deležev 0,41 [95 % IZ 0,26, 0,63]), izboljšanje FEV₁ pred bronhodilatatorjem v primerjavi z izhodiščem pa je bilo po 24 tednih večje med preiskovanci, ki so prejeli dupilumab, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (povprečna sprememba po mNK za dupilumab v primerjavi s placebom 0,22 l [95 % IZ: 0,09 do 0,34 l]). Učinki na delovanje pljuč, peroralni steroid in zmanjšanje poslabšanj so bili podobni ne glede na izhodiščno raven bioloških označevalcev vnetja tipa 2 (npr. eozinofilcev v krvi, diNO). ACQ-5 in AQLQ(S) so ocenjevali tudi v študiji VENTURE in ugotovili podobna izboljšanja kot v študiji QUEST.

Rezultati v študiji VENTURE po izhodiščnih bioloških označevalcih so prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Učinek dupilumaba na zmanjšanje odmerka PKS, študija VENTURE (izhodiščna vrednost eozinofilcev v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l in diNO ≥ 25 ppb)

	Izhodiščna vrednost EOS v krvi ≥ 150 celic/ μ l		Izhodiščna vrednost EOS v krvi ≥ 300 celic/ μ l		diNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=57	Placebo N=57
Primarni opazovani dogodek (24. teden)						
Odstotek zmanjšanja PKS od izhodišča						
Povprečni celotni odstotek zmanjšanja od izhodišča (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	

Razlika (% [95 % IZ]) (dupilumab v prim. s placebom)						
Mediani % zmanjšanja dnevne odmerka PKS od izhodišča	100	50	100	50	100	50
Odstotek zmanjšanja od izhodišča	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0%	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Brez zmanjšanja, kakršno koli povečanje odmerka PKS ali bolnik, izpadel iz študije						
Sekundarni opazovani dogodek (24. teden)^a						
Delež bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje odmerka PKS na < 5 mg/dan	77	44	84	40	79	34
Razmerje obetov (95 % IZ)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aOcene modela z logistično regresijo, ^bnominalna p-vrednost <0,0001, ^cnominalna p vrednost =0,0001,

^dnominalna p vrednost =0,0002

Dolgoročno podaljšana študija (TRAVERSE)

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprti podaljšani študiji (TRAVERSE) pri 2.193 odraslih in 89 mladostnikih z zmerno do hudo astmo, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba (DRI12544, QUEST in VENTURE) (glejte poglavje 4.8). Učinkovitost merjena kot sekundarni opazovani dogodek, je bila podobna rezultatom pridobljenim v ključnih preskušanjih in se je ohranila do 96 tednov. Pri odraslih z astmo, odvisno od peroralnih kortikosteroidov, so do 96 tednov ugotavljali trajno zmanjšanje poslabšanj in ohranitev izboljšanja pljučne funkcije, kljub nadaljnjemu zmanjševanju odmerka peroralnega kortikosteroida ali prenehanju njegove uporabe.

Pediatrična študija (od 6. Do 11. Leta starosti; VOYAGE)

Učinkovitost in varnost dupilumaba pri pediatričnih bolnikih so ocenili v 52-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (VOYAGE) pri 408 bolnikih od 6. Do 11. Leta starosti z zmerno do hudo astmo, ki so uporabljali srednje do velike odmerke IKS ter eno zdravilo za obvladovanje ali pa samo velik odmerek IKS. Bolnike so randomizirali ali na dupilumab (N = 273) ali na ujemajoč se placebo (N = 135) vsak drugi teden na podlagi telesne mase ≤ 30 kg oziroma > 30 kg. Učinkovitost so ocenili v populaciji z vnetjem tipa 2, opredeljenim kot število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/μl ali diNO ≥ 20 ppb.

Primarni opazovani dogodek je bil letni delež hudih poslabšanj med 52-tedenskim s placebom nadzorovanim obdobjem, glavni sekundarni opazovani dogodek pa sprememba odstotka predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. Tedna Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili povprečna sprememba od izhodišča in deleži odziva, ocenjeno z ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA.

Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji VOYAGE so prikazane v preglednici 22, spodaj.

Preglednica 22. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji VOYAGE

Parameter	EOK ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOK ≥ 300 celic/ μ l (N = 259)
Povprečna starost (leta) (std. odklon)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% žensk	34,3	32,8
% belcev	88,6	87,3
Povprečna telesna masa (kg)	36,09	35,94
Povprečno število poslabšanj v prejšnjem letu ($\pm$ std. odklon)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Odmerek IKS (%)		
Srednji	55,7	54,4
Visok	43,4	44,4
Izhodiščni FEV ₁ pred odmerkom (l) ($\pm$ std. odklon)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ (%) ($\pm$ std. odklon)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Povprečni odstotek reverzibilnosti ($\pm$ std. odklon)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Povprečna p ocena ACQ-7-IA ($\pm$ std. odklon)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Povprečna ocena PAQLQ(S)-IA ($\pm$ std. odklon)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Zdravstvena anamneza atopije, % v celoti (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediani celotni IgE i.e./ml ($\pm$ std. odklon)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Povprečni diNO ppb ($\pm$ std. odklon)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% bolnikov z diNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev ($\pm$ std. odklon) celic/ μ l	570 (380)	710 (360)
% bolnikov z EOK		
≥ 150 celic/ μ l	94,6	0
≥ 300 celic/ μ l	74	100

IKS = inhalacijski kortikosteroid, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, ACQ7-IA = vprašalnik *Asthma Control Questionnaire-7* za uporabo spraševalca, PAQLQ(S)-IA = vprašalnik *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities* za uporabo spraševalca, AD = atopijski dermatitis, AR = alergijski rinitis, EOK = eozinofili v krvi, diNO = delež izdihanega dušikovega oksida.

Dupilumab je med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja v primerjavi s placebom značilno zmanjšal letni delež poslabšanj hude astme v populaciji z vnetjem tipa 2 in populaciji, opredeljeni z izhodiščnim številom eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l ali izhodiščnim diNO ≥ 20 ppb. 12. Teden so opazali klinično pomembna izboljšanja odstotka predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem. 24. Teden so

opažali tudi izboljšanje ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA, ki se je ohranilo po 52 tednih. 24. Teden so opažali večja deleža odziva po ocenah ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA kot s placebom. Rezultati o učinkovitosti v študiji VOYAGE so prikazani v preglednici 23.

V populaciji z vnetjem tipa 2 je bila povprečna sprememba (po mNK) FEV₁ pred bronhodilatatorjem 12. Teden v primerjavi z izhodiščem v skupini z dupilumabom 0,22 l in v skupini s placebom 0,12 l; povprečna sprememba po mNK v primerjavi s placebom je bila 0,10 l (95 % IZ: 0,04, 0,16). Učinek zdravljenja se je med 52-tedenskim obdobjem ohranil in povprečna razlika (po mNK) v primerjavi s placebom je bila 52. Teden 0,17 l (95 % IZ: 0,09, 0,24).

V populaciji, opredeljeni z izhodiščnim številom eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l, je bila povprečna sprememba (po mNK) FEV₁ pred bronhodilatatorjem 12. teden v primerjavi z izhodiščem v skupini z dupilumabom 0,22 l in v skupini s placebom 0,12 l; povprečna sprememba (po mNK) v primerjavi s placebom je bila 0,10 l (95 % IZ: 0,03, 0,17). Učinek zdravljenja se je med 52-tedenskim obdobjem ohranil in povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 52. teden 0,17 l (95 % IZ: 0,09, 0,26).

V obeh populacijah za primarno učinkovitost sta se FEF_{25-75%} in FEV₁/FVC hitro izboljšala (pojav razlike je bil opažen že 2. teden) in izboljšanje se je ohranilo med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja (glejte preglednico 23).

Preglednica 23: Delež hudih poslabšanj, povprečna sprememba FEV₁ in sprememba deležev odziva po ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA od izhodišča v študiji VOYAGE

Zdravljenje	EOK ≥ 150 celic/ μl ali diNO ≥ 20 ppb			EOK ≥ 300 celic/ μl			diNO ≥ 20 ppb		
Letni delež hudih poslabšanj v 52 tednih									
	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (30 kg)/ 200 na 2 tedna (≥ 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)	
Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV1 od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča i	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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	
Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV25-75 od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v

			primerjavi s pacebom (95 % IZ)			primerjavi s pacebom (95 % IZ)			primerjavi s pacebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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	
Povprečna sprememba odstotka FEV1/FVC od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s pacebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s pacebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s pacebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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 po 24 tednih^a									
	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s38 pacebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s pacebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. S pacebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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 po 24 tednih^a									
	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s pacebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s pacebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s pacebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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	

^aDelež odziva je bil opredeljen kot izboljšanje ocene za 0,5 ali več (lestvica od 0 do 6 pri ACQ-7-IA in od 1 do 7 pri PAQLQ(S)).

^bVrednost $p < 0,0001$, ^cvrednost $p < 0,001$, ^dvrednost $p < 0,01$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave), ^enominalna vrednost $p < 0,0001$, ^fnominalna vrednost $p < 0,01$,

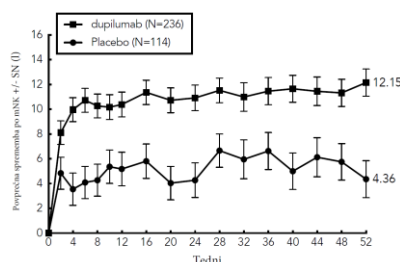
^gnominalna vrednost $p < 0,05$.

Značilna izboljšanja v odstotku predvidenega FEV₁ so opazili že po 2 tednih in so se ohranila do 52. tedna študije VOYAGE.

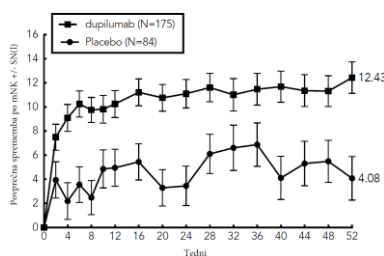
Izboljšanje odstotka predvidenega FEV₁ skozi čas v študiji VOYAGE je prikazano na sliki 4.

Slika 4: Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV₁ (l) pred bronhodilatatorjem od izhodišča skozi čas v študiji VOYAGE (izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb, izhodiščni eozinofilci ≥ 300 celic/ μ l in izhodiščni diNO ≥ 20 ppb)

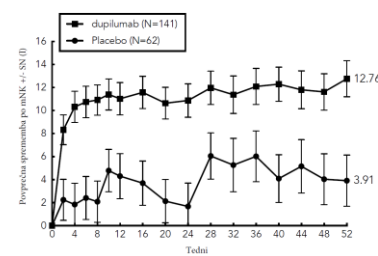
Izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb



Izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l



Izhodiščni diNO ≥ 20 ppb



V študiji VOYAGE se je povprečno letno celotno število ciklov zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi zaradi astme v populaciji z vnetjem tipa 2 v primerjavi s placebom zmanjšalo za 59,3 % (0,350 [95 % IZ: 0,256; 0,477] v primerjavi z 0,860 [95 % IZ: 0,616; 1,200]). V populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l se je povprečno letno celotno število ciklov zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi zaradi astme v primerjavi s placebom zmanjšalo za 66,0 % (0,274 [95 % IZ: 0,188; 0,399] v primerjavi z 0,806 [95 % IZ: 0,563; 1,154]).

Dupilumab je 52. teden izboljšal celotno zdravstveno stanje, merjeno z lestvico EQ-VAS (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*), tako v populaciji z vnetjem tipa 2 kot v populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l; povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 4,73 (95 % IZ: 1,18; 8,28) v prvi in 3,38 (95 % IZ: -0,66; 7,43) v drugi.

Dupilumab je 52. teden zmanjšal vpliv astme pediatričnega bolnika na kakovost življenja skrbnika, merjeno z vprašalnikom PACQLQ (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) tako v populaciji z vnetjem tipa 2 kot v populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l; povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 0,47 (95 % IZ: 0,22; 0,72) v prvi in 0,50 (95 % IZ: 0,21; 0,79) v drugi.

Dolgoročna podaljšana študija (EXCURSION)

Učinkovitost dupilumaba, merjeno kot sekundarni opazovani dogodek, so ocenili pri 365 pediatričnih bolnikih z astmo (starih od 6 do 11 let) v dolgoročni podaljšani študiji (EXCURSION). Ugotovili so trajno zmanjšanje števila poslabšanj, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico in/ali obiske ambulate nujne medicinske pomoči, zmanjšala se je tudi izpostavljenost sistemskim peroralnim kortikosteroidom. Trajno izboljšanje pljučne funkcije so opazili pri več parametrih, vključno z odstotkom predvidenega FEV₁, odstotkom predvidenega FVC, razmerjem FEV₁/FVC in odstotkom predvidenega FEF 25-75 %. Poleg tega je 75 % bolnikov do konca študije EXCURSION doseglo in/ali ohranilo normalno pljučno funkcijo z odstotkom predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem > 80 %. Učinkovitost se je ohranila v kumulativnem trajanju zdravljenja do 104 tedne (študiji VOYAGE in EXCURSION).

Klinična učinkovitost pri kroničnem rinosinuzitisu z nosno polipozo (KRSzNP)

Razvojni program pri kroničnem rinosinuzitisu z nosno polipozo (KRSzNP) je obsegal dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin

(SINUS-24 in SINUS-52); v študijo je bilo vključenih 724 bolnikov, starih 18 let ali več, ki so kot osnovno zdravljenje prejeli intranazalne kortikosteroide. Študiji sta zajeli bolnike, ki so imeli hud KRSzNP kljub predhodni sinonazalni operaciji ali zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi (ali za takšno zdravljenje niso bili primerni) v zadnjih 2 letih. V študijah je bila dovoljena rešilna uporaba sistemskih kortikosteroidov ali operacije (po raziskovalčevi presoji). Vsi bolniki so imeli po Lund-MacKayjevi oceni (LMK) CT-slikanja sinusov znake zasedenja sinusov in od 73 do 90 % bolnikov je imelo zasedenje vseh sinusov. Bolnike so stratificirali glede na anamnezo predhodne operacije in glede na sočasno astmo/bolezen dihal s poslabšanjem po nesteroidnih protivnetnih zdravilih (NSAID-ERD— *nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*).

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bili sprememba bilateralne endoskopske ocene nosnih polipov (NPS – *nasal polyps score*) od izhodišča do 24. tedna, kot so jo podali centralni slepljeni pregledovalci, in sprememba povprečne ocene nosne kongestije (NC – *nasal congestion*) v 28-dnevnem obdobju od izhodišča do 24. tedna po navedbi bolnikov na podlagi vsakodnevne dnevnika. Za oceno NPS so polipe na obeh straneh nosu ocenili s kategorično lestvico (0 = brez polipov, 1 = majhni polipi v sredini meatusa, ki ne segajo pod spodnji rob srednje nosne školjke, 2 = polipi, ki segajo pod spodnji rob srednje nosne školjke, 3 = veliki polipi, ki dosegaajo spodnji rob spodnje nosne školjke, ali polipi medialno od srednje nosne školjke, 4 = veliki polipi, ki povzročajo popolno zaporo spodnje nosne votline). Skupna ocena je bila vsota ocen na desni in levi strani. Nosno kongestijo so preiskovanci ocenjevali vsak dan s kategorično lestvico izrazitosti od 0 do 3 (0 = brez simptomov, 1 = blagi simptomi, 2 = zmerni simptomi, 3 = hudi simptomi).

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti teh 2 študij so prikazani v preglednici 24, spodaj.

Preglednica 24: Demografske in izhodiščne značilnosti v študijah KRSzNP

Parameter	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Povprečna starost (leta) (std. odklon)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% moških	57,2	62,3
Povprečno trajanje KRSzNP (leta) (std. odklon)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Bolniki z ≥ 1 predhodno operacijo (%)	71,7	58,3
Bolniki, ki so v zadnjih 2 letih sistemsko uporabljali kortikosteroide (%)	64,9	80,1
Povprečna obojestranska endoskopska ocena NPS ^a (std. odklon), razpon 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Povprečna ocena nosne kongestije (NC) ^a (std. odklon), razpon 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Povprečna skupna ocena LMK CT-slikanja sinusov ^a (std. odklon), razpon 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Povprečna ocena voaha (UPSIT) ^a (std. odklon), razpon 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Povprečna ocena poslabšanja voaha ^a (v dopoldanskem času), (std. odklon), razpon 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Povprečna skupna ocena SNOT-22 ^a (std. odklon), razpon 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Lestvica povprečne izrazitosti rinosinuzitisa ^a (VAS), (std. odklon) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Povprečno število eozinofilcev v krvi (celic/ μ l) (std. odklon)	437 (333)	431 (353)
Povprečni skupni IgE (i.e./ml) (std. odklon)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Zdravstvena anamneza atopije (vnetna bolezen tipa 2) % v celoti	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6

Povprečni FEV ₁ (L)(std. odklon)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Povprečni FEV ₁ kot odstotek predvidenega (%) (std. odklon)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Povprečna ocena ACQ-6 ^a (std. odklon)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^aVišje ocene pomenijo večjo izrazitost bolezni; izjema je UPSIT, pri katerem višje ocene pomenijo manjšo izrazitost bolezni. Std. odklon = standardni odklon, NPS = ocena nosnih polipov (*nasal polyps score*), UPSIT = test *University of Pennsylvania smell identification test*, SNOT-22 = *test 22-item Sino-Nasal Outcome Test*, VAS = vizualna analogna skala, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, ACQ-6 = vprašalnik *Asthma Control Questionnaire-6*, NSAID-ERD = bolezen dihal s poslabšanjem po acetilsalicilni kislini/nesteroidnih protivnetnih zdravilih (*aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*).

Klinični odziv (SINUS-24 in SINUS-52)

Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v študijah KRSzNP so prikazani v preglednici 25.

Preglednica 25: Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v študijah KRSzNP

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg na 2 tedna (n = 143)		Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg na 2 tedna (n = 295)		Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)
Primarni opazovani dogodki po 24 tednih										
Ocene	Izhodišč no povpreč je	Povpre čna spreme mba po mNK	Izhodiščno povprečje	Povpre čna spreme mba po mNK		Izhodišč no povprečj e	Povpreč na spreme mba po mNK	Izhodiščno povprečje	Povpreč na spreme mba po mNK	
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)
Ključni sekundarni opazovani dogodki po 24 tednih										
Ocene	Izhodišč no povpreč je	Povpre čna spreme mba po mNK	Izhodiščno povprečje	Povpre čna spreme mba po mNK		Izhodišč no povprečj e	Povpreč na spreme mba po mNK	Izhodiščno povprečje	Povpreč na spreme mba po mNK	
Ocena LMK CT- slikanja sinusov	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)
Skupna ocena simptom ov	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)
Poslabšanje voha	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)

Zmanjšanje ocene pomeni izboljšanje; izjema je UPSIT, pri katerem pomeni izboljšanje povečanje ocene. Skupna ocena simptomov je sestavljena ocena izrazitosti, ki obsega vsoto dnevnih simptomov nosne kongestije, izgube voha in anteriorne/posteriorne rinoreje.

NC = nosna kongestija, NPS = ocena nosne polipoze, LMK = Lund-MacKayjeva ocena CT-slikanja sinusov, UPSIT = test *University of Pennsylvania smell identification test*, SNOT-22 = test *22-item Sino-Nasal Outcome Test*, TSS = skupna ocena simptomov (*total symptom score*), VAS = vizualna analogna skala za rinosinuzitis. (vse vrednosti p so < 0,0001 (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave), nominalno za VAS)

Rezultati študije SINUS-52 po 52 tednih so prikazani v preglednici 26.

Preglednica 26: Rezultati učinkovitosti v študiji SINUS-52 po 52 tednih

	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg na 2 tedna (n = 150)		Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)	Dupilumab 300 mg na 2 tedna-4 tedne (n = 145)		Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)
	Izhodiščno povprečje	Povprečna sprememba po mNK	Izhodiščno povprečje	Povprečna sprememba po mNK		Izhodiščno povprečje	Povprečna sprememba po mNK	
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)
Ocena LMK CT-slikanja sinusov	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)
Skupna ocena simptomov	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)
Poslabšanje voha	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 (-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)

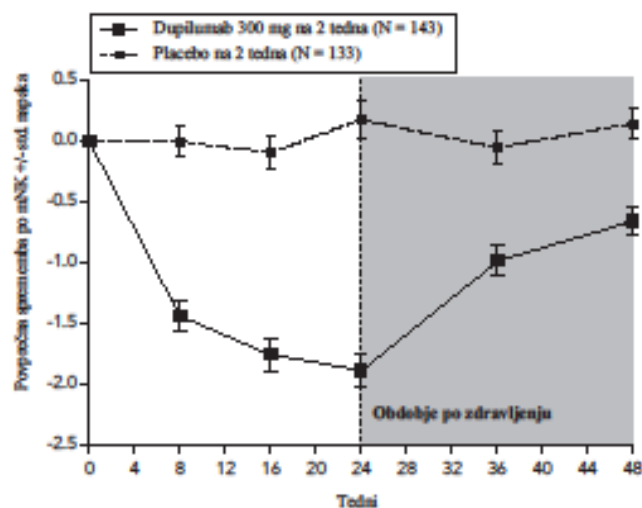
Zmanjšanje ocene pomeni izboljšanje; izjema je UPSIT, pri katerem pomeni izboljšanje povečanje ocene. Skupna ocena simptomov je sestavljena ocena izrazitosti, ki obsega vsoto dnevnih simptomov nosne kongestije, izgube voha in anteriorne/posteriorne rinoreje.

NC = nosna kongestija, NPS = ocena nosne polipoze, LMK = Lund-MacKayjeva ocena CT-slikanja sinusov, UPSIT = test *University of Pennsylvania smell identification test*, SNOT-22 = test *22-item Sino-Nasal Outcome Test*, TSS = skupna ocena simptomov (*total symptom score*), VAS = vizualna analogna skala za rinosinuzitis. (^avse vrednosti $p < 0,0001$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave), ^bnominalna vrednost $p < 0,0001$).

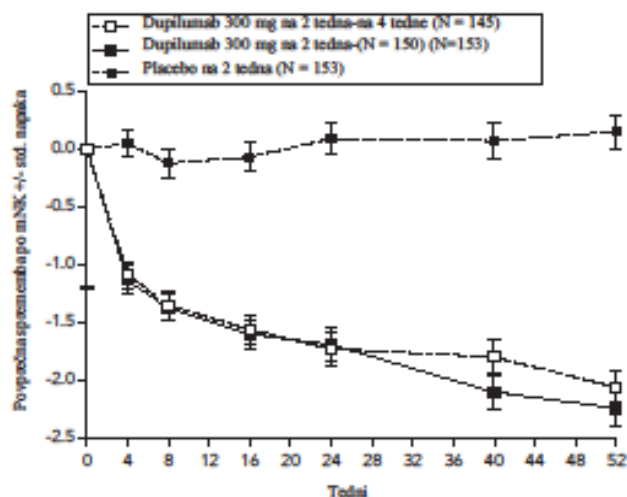
V študiji SINUS-24 so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno učinkovitost, kar zadeva izboljšanje obojestranske endoskopske ocene NPS po 24 tednih. Med obdobjem po zdravljenju, ko bolniki niso prejeli dupilumaba, se je terapevtski učinek sčasoma zmanjševal (glejte sliko 5a). Podobni so bili tudi rezultati v študiji SINUS-52, tako po 24 kot po 52 tednih z napredujočim izboljšanjem skozi čas (glejte sliko 5b).

Slika 5. Povprečna sprememba bilateralne ocene nosnih polipov (NPS) od izhodišča po mNK v študijah SINUS-24 in SINUS-52 – populacija ZNZ.

Slika 5a. SINUS-24



Slika 5b. SINUS-52



V obeh študijah so značilno izboljšanje NC in izrazitosti dnevnega poslabšanja voja opazili že na prvem pregledu 4. teden. Po 4 tednih je bila povprečna razlika v oceni NC po mNK v skupini z dupilumabom v primerjavi s skupino s placebom -0,41 (95 % IZ: -0,52, -0,30) v študiji SINUS-24 in -0,37 (95 % IZ: -0,46, -0,27) v študiji SINUS-52. Po 4 tednih je bila povprečna razlika poslabšanja voja po mNK v skupini z dupilumabom v primerjavi s skupino s placebom -0,34 (95 % IZ: -0,44, -0,25) v študiji SINUS-24 in -0,31 (95 % IZ: -0,41, -0,22) v študiji SINUS-52.

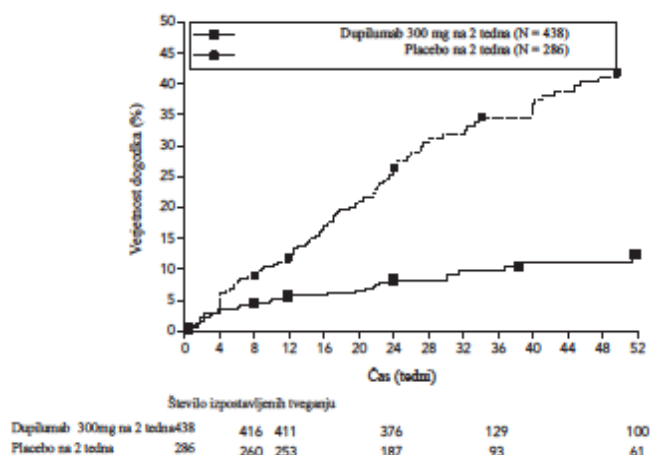
Delež bolnikov z anozmijo se je zmanjšal tako v študiji SINUS-24 kot SINUS-52. Izhodiščno je imelo anozmijo od 74 % do 79 % bolnikov; ta delež se je v študiji SINUS-24 zmanjšal na 24 % in v študiji SINUS-52 po 24 tednih na 30 %, s placebom pa se ni spremenil. Po 24 tednih so tako v študiji SINUS-24 kot SINUS-52 opazili izboljšanje največjega nosnega inspiracijskega pretoka (NPIF – *nasal peak inspiratory flow*). Povprečna razlika po mNK je bila v skupini z dupilumabom 40,4 l/min (95 % IZ: 30,4, 50,4) in v skupini s placebom 36,6 l/min (95 % IZ: 28,0, 45,3).

Med bolniki, ki so imeli izhodiščno oceno rinosinuzitisa VAS > 7, je znižanje na VAS na ≤ 7 po 24 tednih z dupilumabom dosegel večji odstotek bolnikov kot s placebom (83,3 % prvih in 39,4 % drugih v študiji SINUS-24 ter 75,0 % prvih in 39,3 % drugih v študiji SINUS-52).

V vnaprej določeni, za večkratna testiranja prilagojeni združeni analizi obeh študij je zdravljenje z dupilumabom zmanjšalo uporabo sistemskih kortikosteroidov in potrebo po sinonazalni operaciji

značilno bolj kot placebo (rOg 0,24, 95 % IZ: 0,17, 0,35) (glejte sliko 6). Delež bolnikov, ki so potrebovali sistemske kortikosteroide, se je zmanjšal za 74 % (rOg 0,26; 95 % IZ: 0,18, 0,38). Skupno letno število ciklov s sistemskimi kortikosteroidi se je zmanjšalo za 75 % (RT 0,25; 95 % IZ: 0,17, 0,37). Povprečni individualni na leto preračunani predpisani skupni odmerek sistemskih kortikosteroidov (v mg) je bil med obdobjem zdravljenja v kumulativni skupini prejemnikov dupilumaba za 71 % manjši kot v kumulativni skupini prejemnikov placeba (60,5 [531,3] mg v primerjavi z 209,5 [497,2] mg). Delež bolnikov, ki so potrebovali operacijo, se je zmanjšal za 83 % (rOg 0,17; 95 % IZ: 0,07; 0,46).

Slika 6. Kaplan-Meierjevi krivulji časa do prve sistemske uporabe kortikosteroida in/ali sinonazalne operacije med obdobjem zdravljenja – populacija ZNZ [združeni podatki študij SINUS-24 in SINUS-52]



Vpliv dupilumaba na primarna opazovana dogodka ocene NPS in nosne kongestije ter na ključni sekundarni opazovani dogodek, oceno LMK CT-slikanja sinusov, se je med bolniki s predhodno operacijo in bolniki brez predhodne operacije skladal.

Pri bolnikih s sočasno astmo so po 24 tednih opažali značilno izboljšanje FEV₁ in ACQ-6, ne glede na izhodiščno raven eozinofilcev v krvi. Kumulativno je bila povprečna sprememba FEV₁ od izhodišča do 24. tedna po mNK s 300 mg dupilumaba na 2 tedna 0,14 l in s placebom -0,07 l, tako da je razlika 0,21 l (95 % IZ: 0,13, 0,29). Poleg tega so izboljšanje FEV₁ zabeležili na prvem poizhodiščnem pregledu: po 8 tednih v študiji SINUS-24 po 4 tednih v študiji SINUS-52. V obeh študijah so pri bolnikih s sočasno astmo opažali izboljšanje ACQ-6. Odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene za 0,5 ali več. Po 24 tednih je bila povprečna razlika v skupini z dupilumabom v primerjavi s skupino s placebom v študiji SINUS-24 -0,76 (95 % IZ: -1,00 do -0,51) in v študiji SINUS-52 -0,94 (95 % IZ: -1,19; -0,69).

Delež odzivnih bolnikov glede na oceno ACQ-6 je bil v študiji SINUS-24 po 24 tednih 56 % v skupini s 300 mg dupilumaba na 2 tedna in 28 % v skupini s placebom (razmerje obetov 3,17; 95 % IZ: 1,65, 6,09). Delež odzivnih bolnikov glede na oceno ACQ-6 je bil v študiji SINUS-52 po 52 tednih 46 % v skupini s 300 mg dupilumaba na 2 tedna in 14 % v skupini s placebom (razmerje obetov 7,02; 95 % IZ: 3,10; 15,90).

Pri bolnikih z NSAID-ERD se je vpliv dupilumaba na primarna opazovana dogodka ocene NPS in nosne kongestije ter na ključni sekundarni opazovani dogodek, oceno LMK CT-slikanja sinusov, skladal s tistim v celotni populaciji s KRSzNP.

Klinična učinkovitost pri nodularnem prurigu (NP)

Program razvoja pri nodularnem prurigu (NP) je obsegal dve 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji vzporednih skupin (PRIME in PRIME2). Vanju je bilo vključenih 311 bolnikov, starih 18 let ali več, ki so imeli zmeren do hud NP (opredeljen kot hudo srbenje [ocena WI-NRS ≥ 7 na lestvici od 0 do 10] ter 20 ali več nodularnih lezij) in boleznijo niso imeli ustrezno urejene z zdravili za lokalno zdravljenje, ki so bila predpisana na recept ali takšna zdravila zanje niso bila priporočljiva. Študiji PRIME in PRIME2 sta ocenjevali vpliv dupilumaba na izboljšanje srbenja kot tudi njegov učinek na lezije NP, indeks DLQI (Dermatology Life Quality Index), lestvico HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) in kožne bolečine.

V obeh študijah so bolniki prejeli ali dupilumab subkutano, in sicer 600 mg (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg na dva tedna 24 tednov, ali ujemajoč se placebo.

V teh študijah je bila povprečna starost 49,5 leta, mediana telesna masa 71,3 kg, 65,3 % je bilo žensk, 56,6 % belcev, 6,1 % črncev in 34,1 % Azijcev. Izhodiščno je bila povprečna ocena WI-NRS 8,5, 66,3 % bolnikov je imelo od 20 do 100 nodulov (zmerna bolezen) in 33,7 % več kot 100 nodulov (huda bolezen), 99,7 % jih je predhodno prejelo lokalna zdravljenja, 12,5 % jih je predhodno prejelo sistemske kortikosteroide, 20,6 % jih je predhodno prejelo sistemske nesteroidne imunosupresive in 4,5 % jih je predhodno prejelo gabapentinoide. Enajst odstotkov bolnikov je izhodiščno prejelo stabilne odmerke antidepresivov; tem bolnikom je bilo naročeno, naj jih jemljejo tudi med študijo. 43,4 % je imelo v anamnezi atopijo (opredeljeno kot zdravstvena anamneza AD, alergijskega rinitisa/rinokonjunktivitisa, astme ali alergije na hrano).

Ocena WI-NRS obsega le eno postavko, ocenjeno na lestvici od 0 ("brez srbenja") do 10 ("najhujše možno srbenje"). Udeleženci so na tej lestvici ocenili izrazitost najhujšega srbenja (pruritusa) v zadnjih 24 urah. IGA PN-S je 5-stopenjska lestvica za oceno približnega števila nodulov in sega od 0 (čista koža) do 4 (hudo stanje).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov z izboljšanjem (zmanjšanjem) ocene WI-NRS za ≥ 4 . Med ključnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki je bil delež udeležencev z IGA PN-S 0 ali 1 (to ustreza od 0 do 5 nodulom).

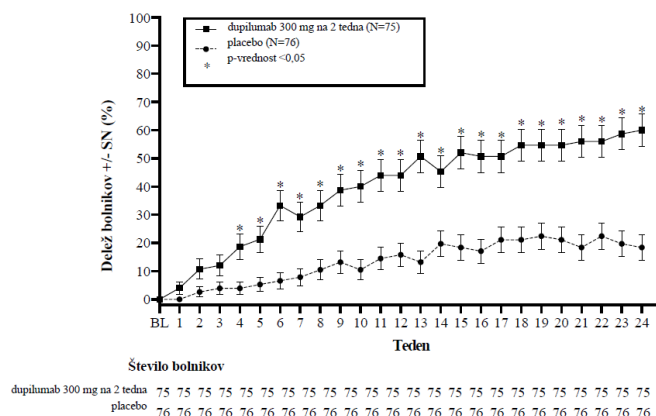
Rezultati učinkovitosti v študijah PRIME in PRIME2 so prikazani v preglednici 27 in na slikah 7 in 8.

Preglednica 27: Rezultati primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov v študijah PRIME in PRIME2

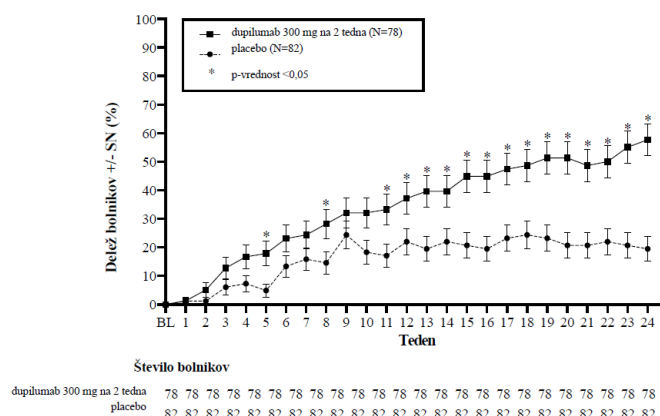
	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N = 76)	Dupilumab 300 mg na 2 tedna (N = 75)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v prim. s placebom	Placebo (N = 82)	Dupilumab 300 mg na 2 tedna (N = 78)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v prim. s placebom
Delež bolnikov z izboljšanjem (zmanjšanjem) ocene WI-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča do 24. tedna (primarni opazovani dogodek v študiji PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Delež bolnikov z izboljšanjem (zmanjšanjem) ocene WI-NRS za ≥ 4 točke od izhodišča do 12. tedna (primarni opazovani dogodek v študiji 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)
Delež bolnikov z IGA PN-S 0 ali 1 po 24 tednih. ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)

Slika 8. Delež bolnikov z izboljšanjem ocene WI-NRS ≥ 4 skozi čas v študijah PRIME in PRIME2

Slika 8a. Študija PRIME



Slika 8b. Študija PRIME2



Učinki zdravljenja po podskupinah (starost, spol, prisotnost ali odsotnost zdravstvene anamneze atopije ter osnovno zdravljenje, vključno z imunosupresivi) so bili v študijah PRIME in PRIME2 skladni z rezultati celotne študijske populacije.

Ko so zdravljenje po 24 tednih prenehali, je v 12 tedenskem obdobju obstajal trend k ponovitvi znakov in simptomov.

Klinična učinkovitost pri eozinofilnem ezofagitisu (EoE)

Odrasli in pediatrični bolniki v starosti od 12 do 17 let z EoE

Program razvoja pri eozinofilnem ezofagitisu (EoE) je obsegal tridelen protokol trajanja do 52 tednov (TREET), ki je vključeval dve ločeno randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani 24-tedenski terapevtski študiji z vzporednima skupinama (TREET del A in TREET del B), ki ji je sledila 28-tedenska študija podaljšanja aktivnega zdravljenja (TREET C) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 12 do 17 let; vključeni niso bili bolniki s telesno maso < 40 kg. V delih A in B študije TREET so morali vsi zajeti bolniki imeti predhodno neuspešno običajno farmakoterapijo (zaviralci protonske črpalke); 74 % jih je pred vključitvijo prejelo drugo običajno farmakoterapijo (zaužite lokalne kortikosteroide). V delu B študije TREET je imelo 49 % bolnikov neustrezno obvladano bolezen ob uporabi zaužitih lokalnih kortikosteroidov ali pa jih niso prenašali ali so bili pri njih kontraindicirani. V obeh delih so morali imeti bolniki po vsaj 8-tedenskem ciklu visokoodmernega zaviralca protonske črpalke (ZPČ) ≥ 15 intraepitelijskih eozinofilcev na polje velike povečave (eos/hpf - eosinophils per high-power field) bodisi pred presejalnim obdobjem bodisi med njim ter oceno po vprašalniku DSQ (vprašalnik o simptomih disfagije – Dysphagia Symptom Questionnaire) ≥ 10 na lestvici od 0 do 84. Bolnike so stratificirali glede na starost na presejalnem obisku (od 12 do 17 let oziroma 18 let ali več) in glede na uporabo ZPČ ob randomizaciji. Najprej je bil izveden del A študije TREET. Del B študije TREET se je začel, ko je bilo vključevanje v del A dokončano. Bolniki, ki so dokončali 24 tednov dvojno slepega obdobja zdravljenja v delih A ali B, so

imeli možnost vključitve v 28-tedensko podaljšano študijo aktivnega zdravljenja (študija TREET del C).

V delu A so 81 bolnikov (61 odraslih in 20 pediatričnih bolnikov, starih od 12 do 17 let) randomizirali ali na 300 mg dupilumaba vsak teden (N = 42) ali na placebo (N = 39). V delu B so skupno 240 bolnikov (161 odraslih in 79 pediatričnih bolnikov, starih od 12 do 17 let) randomizirali ali na 300 mg dupilumaba vsak teden (N = 80), 300 mg dupilumaba na dva tedna (N = 81; odmerna shema 300 mg na dva tedna za EoE ni odobrena) ali na placebo (N = 79). V delu C so vsi bolniki, ki so prej sodelovali v delu A, prejeli 300 mg dupilumaba (N = 77) vsak teden. Od bolnikov, ki so prej sodelovali v delu B, je v delu C 111 bolnikov prejelo 300 mg dupilumaba vsak teden. Reševanje s sistemskimi in/ali zaužitimi lokalnimi kortikosteroidi ali urgentna dilatacija požiralnika sta bila med študijo dovoljena po raziskovalčevi presoji.

V delu A je imelo skupno 74,1 % zajetih bolnikov anamnezo predhodne uporabe zaužitih lokalnih kortikosteroidov za zdravljenje EoE, 43,2 % pa je imelo anamnezo predhodne dilatacije požiralnika. V delu B je imelo skupno 73,3 % zajetih bolnikov anamnezo predhodne uporabe zaužitih lokalnih kortikosteroidov za zdravljenje EoE, 35,4 % pa je imelo anamnezo predhodne dilatacije požiralnika.

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti v obeh preskušanjih sta bila delež bolnikov z doseženo histološko remisijo, opredeljeno kot največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf 24. teden, in absolutna sprememba ocene DSQ po navedbi bolnika od izhodišča do 24. tedna. Sekundarni opazovani dogodki so obsegali spremembe od izhodišča za naslednje vrednosti: odstotno spremembo največjega števila ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev (eos/hpf), absolutno spremembo povprečne ocene stopnje na podlagi sistema histološkega ocenjevanja (EoEHSS), absolutno spremembo povprečne ocene stadija na podlagi EoEHSS, absolutno spremembo endoskopske referenčne ocene EoE (EoE-EREFS) in delež bolnikov, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eos/hpf.

Demografske in izhodiščne značilnosti v delih A in B študije TREET so prikazane v preglednici 28.

Preglednica 28: Demografske in izhodiščne značilnosti (dela A in B študije TREET)

Parameter	Študija TREET, del A (N = 81)	Študija TREET, del B (N = 240)
Starost (leta), povprečje (std. odklon)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% moških	60,5	63,8
% belcev	96,3	90,4
Telesna masa (kg), povprečje (std. odklon)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
ITM (kg/m ²), povprečje (std. odklon)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Trajanje EoE (leta), povprečje (std. odklon)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Predhodna uporaba zaužitih lokalnih steroidov (%)	74,1	73,3
Predhodne dilatacije požiralnika (%)	43,2	35,4
Uporaba zaviralcev protonске črpalke ob randomizaciji (%)	67,9	72,5
Dieta z eliminacijo hrane ob presejanju (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 ^a), povprečje (std. odklon)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Največje število ezofagealnih intraepitelijskih EOZ v 3 regijah, povprečje (std. odklon)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Povprečno število ezofagealnih intraepitelijskih EOZ v 3 regijah, povprečje (std. odklon)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Ocena stopnje EoEHSS [0-3 ^a], povprečje (std. odklon)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Ocena stadija EoEHSS [0-3 ^a], povprečje (std. odklon)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Celotna ocena EREFS [0-18 ^a], povprečje (std. odklon)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aVišje ocene pomenijo hujšo bolezen.

Std. odklon = standardni odklon.

Rezultati delov A in B študije TREET so prikazani v preglednici 29.

Preglednica 29: Rezultati učinkovitosti dupilumaba 24. teden pri bolnikih z EoE, starih 12 let ali več (študija TREET, dela A in B)

	Študija TREET, del A			Študija TREET, del B		
	Dupilumab 300 mg vsak teden N = 42	Placebo N = 39	Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) ^d	Dupilumab 300 mg vsak teden N = 80	Placebo N = 79	Razlika v primerjavi s placebom (95 % IZ) ^d
Soprimarna opazovana dogodka						
Delež bolnikov, ki so dosegli histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 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)
Absolutna sprememba ocene DSQ od izhodišča (0-84 ^a), povprečje po mNK (std. napaka)	-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)
Sekundarni opazovani dogodki						
Odstotna sprememba največjega števila ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev od izhodišča, povprečje po mNK (std. napaka)	-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)
Absolutna sprememba povprečne ocene stopnje EoEHSS od izhodišča (0-3 ^b), povprečje po mNK (std. napaka)	-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)
Absolutna sprememba povprečne ocene stadija EoEHSS od izhodišča (0-3 ^b), povprečje po mNK (std. napaka)	-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)
Absolutna sprememba EoE-EREFS od izhodišča (0-18 ^c), povprečje po mNK (std. napaka)	-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)
Delež bolnikov, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eoz/pvp, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

^aCelotni dvotedenski razpon ocen DSQ od 0 do 84; višja ocena pomeni večjo pogostnost in izrazitost disfagije.

^bRazpon ocen EoEHSS od 0 do 3; višja ocena pomeni večjo izrazitost in obseg histoloških nepravilnosti.

^cRazpon skupne ocene EoE-EREFS od 0 do 18; višja ocena pomeni slabši endoskopski izvid glede vnetja in remodeliranja.

^dPovprečna razlika po mNK za zvezne opazovane dogodke in absolutno razliko deležev za kategorične opazovane dogodke.

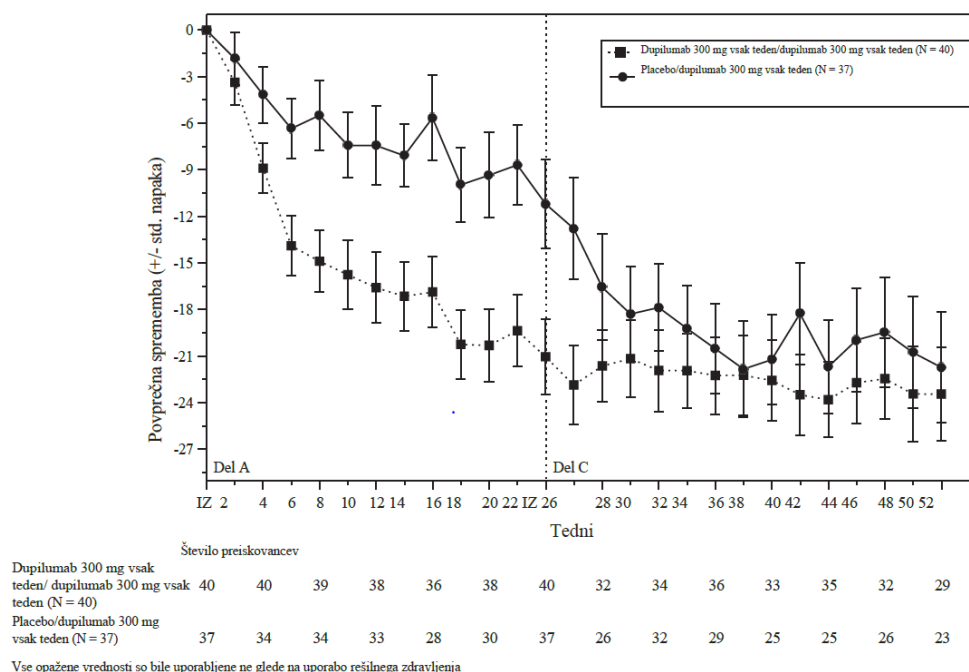
Rezultati učinkovitosti za soprimarna in ključne sekundarne opazovane dogodke v podskupini bolnikov, ki so predhodno uživali lokalne kortikosteroide, in pri bolnikih, ki bolezni z njimi niso imeli ustrezno obvladane ali pa zaužitih lokalnih kortikosteroidov niso prenesli ali so bili pri njih kontraindicirani, so se skladali z rezultati v celotni populaciji.

V delih A in B je histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eoz/hpf) dosegel večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab, kot bolnikov, randomiziranih na placebo. Delež bolnikov s histološko remisijo, ugotovljen po 24 tednih zdravljenja

v delih A in B, se je v delu C ohranil 52 tednov. Podobno so se v obdobju 52 tednov ohranila tudi druga histološka in endoskopska izboljšanja.

Zdravljenje z dupilumabom je že 4. teden tudi povprečno (po mNK) spremembo ocene DSQ izboljšalo značilno bolj kot placebo in to se je ohranilo do 24. tedna. Učinkovitost v delu C je bila podobna rezultatom v delih A in B ter s stalnim izboljšanjem ocene DSQ do 52. tedna (TREET dela A in C slika 9 in TREET dela B in C slika 10).

Slika 9: Povprečna sprememba ocene DSQ po mNK čez čas pri bolnikih z EoE, starih 12 let in starejših (TREET dela A in C)



Slika 10: Povprečna sprememba ocene DSQ po mNK čez čas pri bolnikih z EoE, starih 12 let in starejših (TREET dela B in C)

≤ 6 eos/hpf. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eos/hpf ter so imeli v primerjavi z izhodiščem spremembo naslednjih vrednosti: največjega števila ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev (eos/hpf), absolutne spremembe ocene povprečne stopnje na podlagi sistema histološkega ocenjevanja (EoEHSS), absolutne spremembe povprečne ocene stadija na podlagi EoEHSS in absolutne spremembe endoskopske referenčne ocene EoE (EoE-EREFS). Vpliv znakov EoE so merili z uporabo izidov po navedbi opazovalca; vprašalnik PESQ-C (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*) je služil oceni deleža dni z enim ali več znaki EoE, ocena PEESS (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*) pa je služila oceni pogostnosti in resnosti znakov EoE.

Rezultati učinkovitosti za del A so prikazani v preglednici 30 in spodaj.

Preglednica 30: Rezultati učinkovitosti dupilumaba po 16 tednih pri preiskovancih v starosti od 1 do 11 let z EoE (EoE KIDS, del A)

	Dupilumab^a N = 37	Placebo N = 34	Razlika v prim. s placebom (95 % IZ)
Primarni opazovani dogodek			
Delež preiskovancev, ki so dosegli histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundarni opazovani dogodki			
Delež preiskovancev, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Odstotna sprememba največjega števila ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev (eos/hpf), povprečje po mNK (SN) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Absolutna sprememba ocene povprečne stopnje (0-3 ^d) na podlagi sistema histološkega ocenjevanja (EoEHSS) od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Absolutna sprememba ocene povprečnega stadija (0-3 ^d) na podlagi EoEHSS od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Absolutna sprememba endoskopske referenčne ocene EoE (EoE-EREFS) (0-18 ^e) od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a Zdravilo DUPIXENT so ocenjevali pri stopenjskih režimih odmerjanja, odvisno od telesne mase: ≥ 5 do < 15 kg (100 mg vsak 2. teden), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg vsak 2. teden) in ≥ 30 do < 60 kg (300 mg vsak 2. teden).

^b Za histološko remisijo je bila razlika odstotkov ocenjena po Mantel-Haenszelovi metodi s prilagoditvijo za izhodiščno skupino glede na telesno maso (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg in ≥ 30 do < 60 kg).

^c Razlika v absolutni spremembi ali odstotni spremembi je ocenjena z uporabo modela ANOVA z izhodiščno meritvijo kot sospremenljivko in z zdravljenjem ter izhodiščnim stratumom telesne mase (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg in ≥ 30 do < 60 kg) kot fiksima faktorjema.

^d Razpon ocen EoEHSS od 0 do 3; višja ocena pomeni večjo izrazitost in obseg histoloških nepravilnosti.

^e Razpon skupne ocene EoE-EREFS od 0 do 18; višja ocena pomeni slabši endoskopski izvid glede vnetja in remodeliranja.

V delu A je histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf) dosegel večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab, kot bolnikov, randomiziranih na placebo. Delež preiskovancev s histološko remisijo, ugotovljen po 16 tednih zdravljenja v delu A, se je ohranil 52 tednov v delu B.

Po 16 tednih zdravljenja z dupilumabom v delu A so opazili številčno izboljšanje deleža dni z 1 ali več znaki EoE (PESQ-C) in se je ohranilo 52 tednov v delu B.

V delu A so po 16 tednih opazili nominalno pomembno izboljšanje pogostnosti in izrazitosti znakov EoE (PEESS-Caregiver). V delu B niso merili PEESS-Caregiver.

Klinična učinkovitost pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Program pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) je obsegal dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani preskušnji vzporednih skupin (BOREAS in NOTUS) z 52-tedenskim zdravljenjem. Preskušnji sta zajeli 1874 odraslih bolnikov s KOPB in sta bili namenjeni ovrednotenju dupilumaba kot dodatka k vzdrževalnemu zdravljenju.

V obe preskušnji so bili vključeni bolniki z diagnozo KOPB, ki so imeli zmerno do hudo obstrukcijo pretoka zraka (razmerje FEV_1/FVC po bronhodilatatorju $< 0,7$ in FEV_1 po bronhodilatatorju od 30 % do 70 % predvidenega), kroničen produktiven kašelj vsaj 3 mesece v prejšnjem letu in število eozinofilcev v krvi vsaj 300 celic/mikroliter ob presejanju. Bolniki bolezni niso imeli urejene, imeli so oceno dispneje po MRC (*Medical Research Council*) ≥ 2 (razpon: 0-4) in anamnezo poslabšanj (vsaj 2 zmerni ali 1 hudo poslabšanje v prejšnjem letu) kljub tritirnemu vzdrževalnemu zdravljenju, ki je obsegalo dolgodelujoč muskarinski antagonist (LAMA), dolgodelujoč beta-agonist (LABA) in inhalacijski kortikosteroid (IKS). Bolniki so smeli prejemati vzdrževalno zdravljenje, ki je obsegalo LAMA in LABA, če IKS ni bil primeren. Poslabšanja so bila opredeljena kot zmerna, če je bilo potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki, in kot huda, če so povzročila sprejem v bolnišnico ali opazovanje v ambulantni ali na oddelku za nujno pomoč več kot 24 ur.

V obeh preskušanjih so bolnike za 52 tednov randomizirali ali na prejemanje 300 mg dupilumaba ali placeba na dva tedna; enega ali drugega so prejeli poleg svojega osnovnega vzdrževalnega zdravljenja.

V obeh preskušanjih je bil primarni opazovani dogodek letni delež zmernih ali hudih poslabšanj KOPB med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja. Sekundarni opazovani dogodki so obsegali spremembo FEV_1 pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. in 52. tedna v celotni populaciji in v podskupini bolnikov z izhodiščnim $diNO \geq 20$ ppb, spremembo celotne ocene na vprašalniku SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) od izhodišča do 52. tedna in letni delež zmernih ali hudih poslabšanj KOPB v podskupini bolnikov z izhodiščnim $diNO \geq 20$ ppb med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja.

Demografske in izhodiščne značilnosti v preskušanjih BOREAS in NOTUS so prikazane v preglednici 31.

Preglednica 31: Demografske in izhodiščne značilnosti (preskušnji BOREAS in NOTUS)

Parameter	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Povprečna starost (leta) ($\pm$ std. odklon)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Moški (%)	66,0	67,6
Belci (%) ^c	84,1	89,6
Povprečna anamneza kajenja (zavoječ-let) ($\pm$ std. odklon)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Trenutni kadilci (%)	30	29,5
Emfizem (%)	32,6	30,4
Povprečno trajanje KOPB (leta) ($\pm$ std. odklon)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Povprečno število zmernih ^a ali hudih ^b poslabšanj v prejšnjem letu ($\pm$ std. odklon)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Povprečno število hudih ^b poslabšanj v prejšnjem letu ($\pm$ std. odklon)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Izhodiščna zdravila za KOPB ob randomizaciji: IKS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Povprečno razmerje FEV ₁ /FVC po bronhodilatatorju ($\pm$ std. odklon)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Povprečni FEV ₁ (l) pred bronhodilatatorjem ($\pm$ std. odklon)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Povprečni FEV ₁ (l) po bronhodilatatorju ($\pm$ std. odklon)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ (%) po bronhodilatatorju ($\pm$ std. odklon)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ < 50 % (%) po bronhodilatatorju ($\pm$ std. odklon)	467 (49,7)	478 (51,3)
Povprečna celotna ocena SGRQ ($\pm$ std. odklon)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Povprečna ocena E-RS:KOPB [celotna ocena] ($\pm$ std. odklon)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Povprečna vrednost indeksa BODE ($\pm$ std. odklon)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Povprečna vrednost diNO ppb ($\pm$ std. odklon)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev v krvi (celic/mikroliter) ($\pm$ std. odklon)	401 (298)	407 (336)
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev v krvi (celic/mikroliter) (Kv1-Kv3)	340 (240-460)	330 (220-460)

IKS = inhalacijski kortikosteroid, LAMA = dolgodelujoči muskarinski antagonist, LABA = dolgodelujoči beta-agonist, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, FVC = forsirana vitalna kapaciteta, diNO = delež izdihanega dušikovega oksida, BODE = indeks telesne mase, obstrukcija pretoka zraka, dispneja, obremenitvena zmogljivost (*body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity*).

^a Poslabšanja, zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki.

^b Poslabšanja, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico ali opazovanje v ambulanti ali na oddelku za nujno pomoč več kot 24 ur.

^c V preskušanju BOREAS je bilo 0,5 % udeležencev črncev in 14,3 % Azijcev. V preskušanju NOTUS je bilo 1,3 % udeležencev črncev in 1,1 % Azijcev.

Poslabšanja

V obeh preskušanjih je osnovnemu vzdrževalnemu zdravljenju dodani dupilumab statistično značilno zmanjšal letni delež zmernih do hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s placebom (glejte preglednico 32).

Preglednica 32: Letni delež zmernih^a ali hudih^b poslabšanj KOPB v preskušanjih BOREAS in NOTUS

Preskušanje	Zdravljenje (N)	Delež (poslabšanja/leto)	Razmerje deležev v primerjavi s placebom (95 % IZ)	% zmanjšanja deleža poslabšanj v primerjavi s placebom
Primarni opazovani dogodek: zmerna ^a ali huda ^b poslabšanja KOPB				
BOREAS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna (N = 468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	30 %
	Placebo (N = 471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna (N = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34 %
	Placebo (N = 465)	1,30		
Združene komponente primarnega opazovanega dogodka ^e : huda ^b poslabšanja KOPB				
BOREAS in NOTUS	Dupilumab 300 mg na 2 tedna (N = 938)	0,08	0,674 (0,438 do 1,037)	33 %
	Placebo (N = 936)	0,12		

^a Poslabšanja, zdravljena s sistemskimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki.

^b Poslabšanja, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico ali > 24-urno opazovanje v ambulantni ali na oddelku za nujno pomoč, ali so povzročila smrt.

^c Vrednost p = 0,0005.

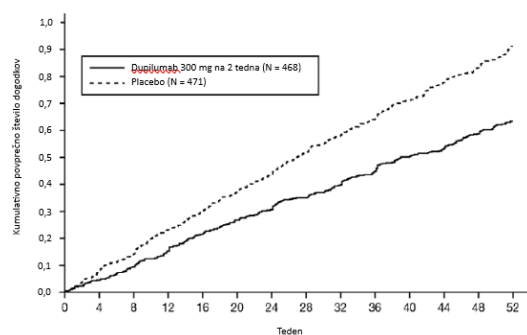
^d Vrednost p = 0,0002.

^e Analiza komponent primarnega opazovanega dogodka ni bila korigirana za večkratna testiranja.

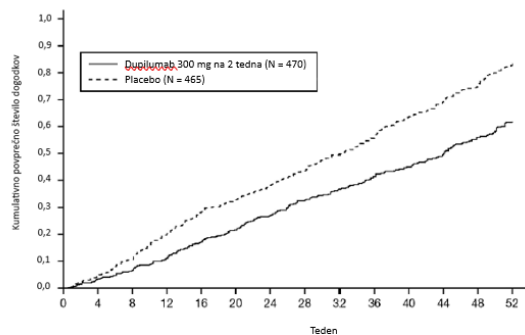
V obeh preskušanjih je bilo kumulativno povprečno število zmernih ali hudih poslabšanj v 52 tednih med prejemniki dupilumaba manjše kot med prejemniki placeba (glejte slike 11a in 11b).

Slika 11: Kumulativno povprečno število zmernih ali hudih poslabšanj KOPB v 52 tednih v preskušanjih BOREAS in NOTUS

Slika 11a. BOREAS



Slika 11b. NOTUS



Čas do prvega zmerne ali hudega poslabšanja KOPB je bil pri prejemnikih dupilumaba daljši kot pri prejemnikih placeba tako v preskušanju BOREAS (ROg: 0,803, 95 % IZ: 0,658; 0,980) kot v preskušanju NOTUS (ROg: 0,71, 95 % IZ: 0,57; 0,889).

Analiza podskupine bolnikov z višjim izhodiščnim diNO (≥ 20 ppb) v preskušanju BOREAS (N = 383) je pokazala, da je zdravljenje z dupilumabom zmanjšalo letni delež zmernih in hudih poslabšanj KOPB statistično značilno bolj kot placebo (razmerje deležev: 0,625; 95 % IZ: 0,45; 0,869; $p = 0,005$). V preskušanju NOTUS je dupilumab v podskupini bolnikov z višjim izhodiščnim diNO (≥ 20 ppb) (N = 355) nominalno zmanjšalo letni delež zmernih in hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s placebom (razmerje tveganj: 0,471; 95 % IZ: 0,328; 0,675; $p < 0,0001$).

Zmanjšanje letnega deleža zmernih ali hudih poslabšanj so opazili v vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, kadilskim statusom, številom eozinofilcev v krvi, številom poslabšanj v prejšnjem letu (≤ 2 , 3 in ≥ 4), izhodiščno uporabo visokoodmernih IKS in izhodiščnim odstotkom predvidenega FEV₁ po bronhodilatatorju (< 50 %, ≥ 50 %). Pri bolnikih z emfizemom se je delež zmernih in hudih poslabšanj zmanjšal podobno kot v celotni populaciji.

Delovanje pljuč

V obeh preskušanjih je osnovnemu vzdrževalnemu zdravljenju dodani dupilumab po 12 in 52 tednih izboljšal FEV₁ pred bronhodilatatorjem statistično značilno bolj kot placebo (glejte preglednico 33). Pri prejemnikih dupilumaba so v primerjavi s prejemniki placeba opazili večje izboljšanje delovanja pljuč (povprečna sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem po mNK) že po 2 tednih (preskušanje BOREAS) (prva ocena) oziroma po 4 tednih (preskušanje NOTUS), ki se je ohranilo po 52 tednih (glejte slike 12a in 12b).

V preskušanju BOREAS so z dupilumabom v primerjavi s placebom hitro, že po 2 tednih (prva ocena) opazili izboljšanje FEV₁ po bronhodilatatorju, izboljšanje razmerja FEV₁/FVC po bronhodilatatorju in FVC pred bronhodilatatorjem; vsa tri izboljšanja so se ohranila do 52. tedna. V preskušanju NOTUS so z dupilumabom v primerjavi s placebom hitro, že po 8 tednih opazili izboljšanje FEV₁ po bronhodilatatorju in že po 2 tednih izboljšanje razmerja FEV₁/FVC po bronhodilatatorju; obe izboljšnji sta se ohranili do 52. tedna.

Preglednica 33: Povprečna sprememba opazovanih dogodkov delovanja pljuč od izhodišča v preskušanjih BOREAS in NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Razlika (95 % IZ) med dupilumabom in placebom	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)	Razlika (95 % IZ) med dupilumabom in placebom
Sprememba FEV ₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. tedna, povprečje po mNK (SN)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 do 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 do 0,124) ^f
Sprememba FEV ₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 52. tedna, povprečje po mNK (SN) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 do 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 do 0,113) ^g
Sprememba FEV ₁ po bronhodilatatorju od izhodišča do 12. tedna, povprečje po mNK (SN)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 do 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 do 0,121) ^h

Sprememba razmerja FEV ₁ /FVC po bronhodilatatorju od izhodišča do 12. tedna, povprečje po mNK (SN)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 do 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 do 0,028) ⁱ
Sprememba FVC pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. tedna, povprečje po mNK (SN)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 do 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 do 0,126) ^j

mNK = metoda najmanjših kvadratov, SN = standardna napaka, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, FVC = forsirana vitalna kapaciteta.

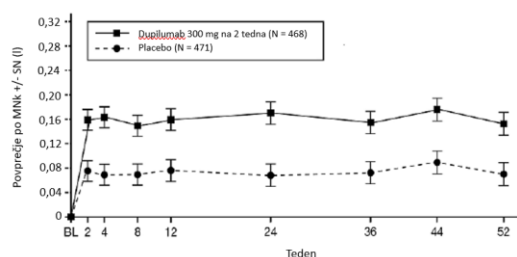
^aVrednost $p < 0,0001$, ^bvrednost $p = 0,0003$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s korekcijo za večkratne primerjave), ^cnominalna vrednost $p = 0,0010$, ^dnominalna vrednost $p = 0,0016$ ^enominalna vrednost $p = 0,0103$, ^fvrednost $p = 0,0001$, ^gvrednost $p = 0,0182$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s korekcijo za večkratne primerjave).

^hNominalna vrednost $p = 0,0042$, ⁱnominalna vrednost $p = 0,0020$, ^jnominalna vrednost $p = 0,0327$.

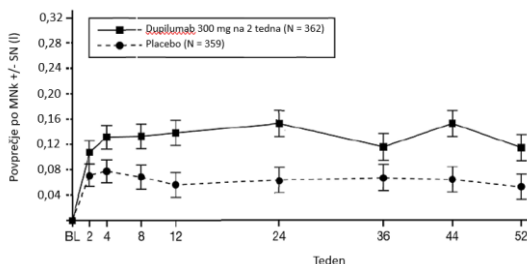
^kRezultati učinkovitosti za povprečno spremembo FEV₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 52. tedna so prikazani za 721 od 935 bolnikov, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja ali so prenehali sodelovati v preskušanju ob času analize podatkov.

Slika 12: Povprečna sprememba FEV₁ (l) pred bronhodilatatorjem od izhodišča skozi čas v preskušanih BOREAS in NOTUS^a

Slika 12a. BOREAS



Slika 12b. NOTUS



^aRezultati učinkovitosti za povprečno spremembo FEV₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča skozi čas so prikazani za 721 od 935 bolnikov, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja ali so prenehali sodelovati v preskušanju ob času analize podatkov.

V analizi podskupine bolnikov z višjim izhodiščnim diNO (≥ 20 ppb) v preskušanju BOREAS (N = 383) je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo FEV₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. tedna (povprečna sprememba po mNK: dupilumab 0,232, placebo 0,108; povprečna razlika po mNK: 0,124 [95 % IZ: 0,045; 0,203], $p = 0,002$) ter do 52. tedna (povprečna sprememba po mNK: dupilumab 0,247, placebo 0,120; povprečna razlika po mNK: 0,127 [95 % IZ: 0,042; 0,212], $p = 0,003$). V preskušanju NOTUS so v podskupini bolnikov z višjim izhodiščnim diNO (≥ 20 ppb) po 12 tednih opazali statistično značilno izboljšanje v primerjavi z izhodiščem (N = 355; povprečna sprememba po mNK: dupilumab 0,221, placebo 0,081; povprečna razlika po mNK: 0,141 [95 % IZ: 0,058; 0,223], $p = 0,001$). V preskušanju NOTUS je dupilumab v primerjavi s placebom po 52 tednih izboljšal FEV₁ pred bronhodilatatorjem v podskupini bolnikov, ki so imeli izhodiščno višji diNO (≥ 20 ppb) (N = 264, sprememba po mNK: dupilumab 0,176, placebo 0,095; razlika po mNK: 0,081 [95 % IZ: -0,019; 0,181]), vendar to izboljšanje ni doseglo statistične značilnosti.

Izboljšanje delovanja pljuč, merjeno s FEV₁ pred bronhodilatatorjem, so opazali v vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, kadilskim statusom, številom eozinofilcev v krvi, številom poslabšanj v prejšnjem letu (≤ 2 , 3 in ≥ 4), izhodiščno uporabo visokoodmernih IKS in izhodiščnim odstotkom predvidenega FEV₁ po bronhodilatatorju (< 50 %, ≥ 50 %). Pri bolnikih z

emfizemom se je delovanje pljuč (merjeno s FEV₁ pred bronhodilatatorjem) izboljšalo podobno kot v celotni populaciji.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V preskušanju BOREAS so pri prejemnikih dupilumaba opazili statistično značilno izboljšanje celotne ocene SGRQ v primerjavi s prejemniki placeba (povprečna sprememba po mNK: dupilumab -9,73, placebo -6,37; povprečna razlika po mNK: -3,36 [95 % IZ: -5,46; -1,27], $p = 0,0017$). V preskušanju NOTUS je dupilumab v primerjavi s placebom po 52 tednih nominalno izboljšal celotno oceno SGRQ (povprečna sprememba po mNK: dupilumab -9,82, placebo -6,44; povprečna sprememba po mNK: -3,37; 95 % IZ: -5,81; -0,93]; $p = 0,007$).

Bolniki, ki so imeli FEV₁ po bronhodilatatorju < 30 % ali > 70 %

Bolniki, ki so imeli ob presejanju FEV₁ po bronhodilatatorju < 30 % ali > 70 %, v preskušnji BOREAS in NOTUS niso bili vključeni. Vendar so za bolnike, ki so imeli izhodiščno FEV₁ po bronhodilatatorju < 30 % ali > 70 %, na voljo omejeni podatki.

Klinična učinkovitost pri kronični spontani urtikariji (KSU)

Program razvoja pri kronični spontani urtikariji (KSU) je obsegal tri randomizirane, dvojno slepe multicentrične, s placebom nadzorovane 24-tedenske študije zdravljenja z vzporednimi skupinami (študija CUPID A, študija CUPID B in študija CUPID C). V vseh kliničnih študijah pri KSU so dupilumab uporabljali v kombinaciji z antihistaminiki H1. Učinkovitost dupilumaba pri bolnikih s KSU podpirata študiji CUPID A in C, ki sta zajeli odrasle in pediatrične bolnike (od 6. do 17. leta starosti), ki so bili simptomatski kljub uporabi antihistaminikov H1 in predhodno niso prejeli zdravljenja proti IgE. Varnost dupilumaba pri bolnikih s KSU podpirajo študije CUPID A, B in C. V študijah CUPID so bolniki v skupini z dupilumabom prejeli subkutane injekcije dupilumaba, in sicer 600 mg 1. dan, ki mu je vsak drugi teden sledilo 300 mg. Mladostniki s telesno maso < 60 kg so prejeli dupilumab v odmerku 400 mg 1. dan, ki mu je vsak drugi teden sledilo 200 mg.

Študiji CUPID A in C

V študijah CUPID A in C so ocenili učinkovitost dupilumaba pri udeležencih s KSU, ki so bili simptomatski kljub uporabi antihistaminikov H1 in predhodno niso prejeli zdravljenja proti IgE. Ti študiji sta zajeli 289 bolnikov, starih 6 let ali več, ki so bili randomizirani ali na prejemanje dupilumaba vsak drugi teden ($N = 144$) ali placeba ($N = 145$), dodanih osnovnemu zdravljenju z antihistaminikom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba ocene 7-dnevne aktivnosti urtikarije (UAS7 – urticaria activity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna. Izrazitost bolezní so merili z oceno tedenske aktivnosti urtikarije (UAS7, razpon: 0-42), ki je sestavljena iz tedenske ocene izrazitosti srbenja (ISS7, razpon: 0-21) in tedenske ocene števila urtikarij (HSS7, razpon: 0-21).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba 7-dnevne ocene izrazitosti srbenja (ISS7 – itch severity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna. Ocena ISS7 je bila opredeljena kot vsota dnevnih ocen izrazitosti srbenja (ISS), zabeleženih ob istem času v dnevu med 7-dnevnim obdobjem, in je segala od 0 do 21.

Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila sprememba 7-dnevne ocene izrazitosti urtikarije (HSS7 – hives severity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna in delež bolnikov, ki so 24. teden dosegli $UAS7 \leq 6$ in $UAS7 = 0$.

Demografske in izhodiščne značilnosti v študijah CUPID A in C so prikazane v preglednici 34, spodaj.

Preglednica 34: Demografske in izhodiščne značilnosti v študijah CUPID A in C

Parameter	Študija CUPID A (N = 138)	Študija CUPID C (N = 151)	Združeni (N = 289)
Starost (leta), povprečje (std. odklon)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% moških	34,1	29,8	31,8
ITM (kg/m ²), povprečje (std. odklon)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Trajanje bolezni, povprečje (std. odklon)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Izhodiščna ocena UAS7, povprečje (std. odklon)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Huda bolezenska aktivnost KSU (ocena UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Izhodiščna ocena ISS7, povprečje (std. odklon)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Izhodiščna ocena HSS7, povprečje (std. odklon)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Izhodiščna ocena UCT, povprečje (std. odklon)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Izhodiščni celokupni IgE (i.e./ml), mediana	101,0	107,3	103,0

Rezultati za primarni in sekundarne opazovane dogodke v študijah CUPID A in C so prikazani v preglednici 35.

Preglednica 35: Rezultati primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov v študijah CUPID A in C

	Študija CUPID A			Študija CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Placebo (N = 68)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b	Dupilumab (N = 74)	Placebo (N = 77)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b
Primarni opazovani dogodek						
Sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)
Sekundarni opazovani dogodki						
Sprememba ocene ISS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)
Sprememba ocene HSS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)	Razmerje obeto (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b	Dupilumab (N = 74)	Placebo (N = 77)	Razmerje obeto (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b
Delež bolnikov z oceno UAS7 ≤ 6 po 24 tednih ^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)
Delež bolnikov z oceno UAS7 = 0 po 24 tednih ^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)

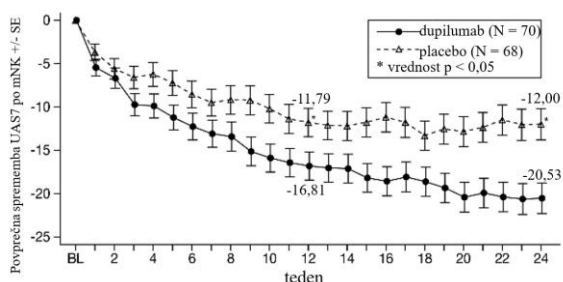
^a Vrednosti so prikazane kot povprečna sprememba od izhodišča po mNK (SN) za zvezne spremenljivke ter število in odstotek odzivnih bolnikov za binarne spremenljivke.

^b Razlika je povprečna razlika po mNK za zvezne spremenljivke in razmerje obetov za binarne spremenljivke.

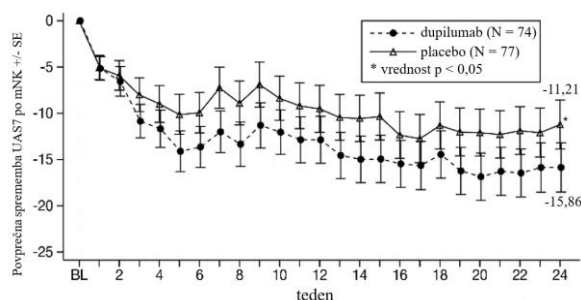
Zdravljenje z dupilumabom je med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja sčasoma prineslo izboljšanje ocene UAS7 (slika 14).

Slika 13: Povprečna sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 24. tedna po mNK v populaciji ZNZ študij CUPID A in C

Slika 13a. Študija A



Slika 13b. Študija C



V 24-tedenskem obdobju so opazali podobno izboljšanje ocen HSS7 in ISS7.

Pediatrična populacija

Atopijski dermatitis

Varnost in učinkovitost dupilumaba so ugotovili pri pediatričnih bolnikih starih 6 mesecev in starejših z atopijskim dermatitisom. Uporabo dupilumaba v tej starostni skupini podpira študija AD-1526 v katero je bilo vključenih 251 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, študija AD-1652 v katero je bilo vključenih 367 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 11 let s hudim atopijskim dermatitisom in študija AD-1539 v katero je bilo vključenih 162 otrok v starosti od 6 mesecev do 5 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (med njimi jih je imelo 125 hud atopijski dermatitis).). Dolgoročno uporabo podpira študija AD-1434, ki je zajela 823 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 mesecev do 17 let; med njimi je bilo 275 mladostnikov, 368 otrok v starosti od 6 do 11 let in 180 otrok v starosti od 6 mesecev do 5 let. Varnost in učinkovitost sta se na splošno skladali med otroki v starosti od 6 mesecev do 5 let, otroki v starosti od 6 let do 11 let, mladostniki (od 12 do 17 let) in odraslimi bolniki z atopijskim dermatitisom (glejte poglavje 4.8). Varnost in učinkovitost nista ugotovljeni pri pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom, starih < 6 mesecev.

Astma

V študijo QUEST je bilo vključenih skupno 107 mladostnikov, starih od 12 do 17 let, z zmerno do hudo astmo. Prejemali so ali 200 mg (N = 21) ali 300 mg (N = 18) dupilumaba (ali ujemajočega se placeba 200 mg [N = 34] ali 300 mg [N = 34]) vsak drugi teden. Učinkovitost glede poslabšanj hude astme in delovanja pljuč so opazali pri mladostnikih in pri odraslih. Pri obeh odmerkih, 200 mg in 300 mg vsak drugi teden, so opazili pomembno izboljšanje FEV₁ (razlika v povprečju LS od izhodišča do 12. tedna) (0,36 l oziroma 0,27 l). Bolniki, ki so prejemali odmerek 200 mg vsak drugi teden, so imeli znižano stopnjo hudih poslabšanj, ki je bila skladna z odraslo populacijo. Varnostni profil pri mladostnikih je bil na splošno podoben kot pri odraslih.

V odprto dolgoročno študijo (TRAVERSE) je bilo vključenih skupno 89 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let z zmerno do hudo astmo. V tej študiji je bila učinkovitost merjena kot sekundarni opazovani dogodek, podobna rezultatom pridobljenim v ključnih preskušanjih in se je ohranila do 96 tednov.

Skupno je bilo v študiji VOYAGE, ki je ocenjevala odmerka 100 mg na 2 tedna in 200 mg na 2 tedna, vključenih 408 otrok od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo. Učinkovitost dupilumaba 300 mg na 4 tedne pri otrocih od 6. do 11. leta starosti je ekstrapolirana iz učinkovitosti 100 mg in 200 mg na 2 tedna v študiji VOYAGE ter 200 mg in 300 mg na 2 tedna pri odraslih in mladostnikih (študija QUEST). Bolniki, ki so dokončali obdobje zdravljenja v študiji VOYAGE, so lahko sodelovali v odprti podaljšani študiji (EXCURSION). V tej študiji je bilo odmerku 300 mg na 4 tedne izpostavljenih 18 bolnikov (≥ 15 kg do < 30 kg) od 365 bolnikov in varnostni profil je bil podoben kot v študiji VOYAGE. Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih z astmo, starih < 6 let, nista ugotovljeni.

Eozinofilni ezofagitis

Varnost in učinkovitost dupilumaba za zdravljenje EoE sta ugotovljeni za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 17 let. Uporabo dupilumaba v tej populaciji podpirajo ustrezne in dobro nadzorovane študije ter dodatni farmakokinetični podatki. Skupno 72 pediatričnih bolnikov v starosti od 12 do 17 let je 24 tednov prejelo ali 300 mg dupilumaba enkrat na teden ali placebo (TREET dela A in B). Med njimi je bilo 37 bolnikov, v delih A in B zdravljenih z dupilumabom; 34 jih je nadaljevalo zdravljenje s 300 mg vsak teden dodatnih 28 tednov (TREET del C). Skupno 71 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 11 let je prejelo 100 mg dupilumaba vsak 2. teden, 200 mg vsak 2. teden, 300 mg vsak 2. teden ali placebo 16 tednov (EoE KIDS del A). Med njimi je bilo 37 bolnikov, v delu A zdravljenih z dupilumabom, in vsi ti so nadaljevali zdravljenje s temi shemami dupilumaba dodatnih 36 tednov (EoE KIDS del B). Uporabo 300 mg dupilumaba vsak teden pri bolnikih v starosti od 1 do 11 let z EoE in telesno maso ≥ 40 kg podpira tudi populacijska farmakokinetična analiza [glejte poglavje 5.1] Varnost in učinkovitost dupilumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih je bila podobna [glejte poglavje 4.8 in poglavje 5.1].

Kronična spontana urtikarija

V študije CUPID A, B in C je bilo vključenih skupno 12 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let s KSU; prejeli so 200 mg dupilumaba na 2 tedna (od 30 kg do < 60 kg), 300 mg na 2 tedna (≥ 60 kg) ali placebo. Uspešnost zdravljenja KSU z dupilumabom pri mladostnikih temelji na ekstrapolaciji učinkovitosti pri odraslih s to boleznijo. Priporočeni odmerek pri mladostnikih temelji na telesni masi.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z dupilumabom pri astmi za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z dupilumabom pri vseh podskupinah pediatrične populacije pri zdravljenju nosne polipoze, nodularnega pruriga in kronične obstruktivne pljučne bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Obveznosti glede načrtov pediatričnih preiskav za atopijski dermatitis in EoE so izpolnjene.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika dupilumaba je podobna tako pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, kot pri bolnikih z astmo, KRSzNP, NP, EoE in KOPB.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem (s.c.) odmerku od 75 do 600 mg dupilumaba pri odraslih je bil mediani čas do največje koncentracije v serumu (t_{max}) od 3 do 7 dni. S populacijsko farmakokinetično (FK) analizo ocenjena absolutna biološka uporabnost dupilumaba je podobna pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, astmo, KRSzNP, EoE, KOPB in KSU in znaša po subkutanem odmerku med 61 % in 64 %.

Po uporabi začetnega odmerka 600 mg in odmerka 300 mg vsak drugi teden ali odmerka 300 mg vsak drugi teden brez polnilnega odmerka je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena

do 16. tedna. V kliničnih preskušanjih je bila najnižja koncentracija (povprečje $\pm$ standardni odklon) v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih, med uporabo odmerka 300 mg vsak drugi teden od $55,3 \pm 34,3$ $\mu\text{g/ml}$ do $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$, med uporabo odmerka 300 mg vsak teden $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ do $195 \pm 71,7$ $\mu\text{g/ml}$, med uporabo odmerka 200 mg vsak drugi teden pa od $29,2 \pm 18,7$ do $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$.

Porazdelitev

S populacijsko FK analizo ocenjeni volumen porazdelitve dupilumaba je bil približno 4,6 l; to kaže, da se dupilumab v prvi vrsti porazdeli v ožilju.

Biotransformacija

Dupilumab je beljakovina, zato specifičnih študij presnove niso izvedli. Pričakovati je, da se dupilumab razgradi v majhne peptide in posamezne aminokisline.

Izločanje

Odstranjevanje dupilumaba poteka vzporedno po linearni in nelinearni poti. Pri višjih koncentracijah se dupilumab odstranjuje v prvi vrsti po nesaturabilni proteolitični poti, pri nižjih koncentracijah pa prevladuje nelinearno, saturabilno odstranjevanje preko ciljnega IL-4R α .

Po zadnjem odmerku dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 300 mg vsak teden, 300 mg vsak drugi teden, 200 mg vsak drugi teden, 300 mg vsak četrti teden ali 200 mg vsak četrti teden so se mediani časi znižanja pod spodnjo mejo zaznavnosti, ocenjeni s populacijsko farmakokinetično analizo, gibali od 9 -13 tednov pri odraslih in mladostnikih in so bili približno 1,5-krat oziroma 2,5-krat daljši pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let oz. pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let.

Linearnost/nelinearnost

Zaradi nelinearnega očistka se izpostavljenost dupilumabu, merjena s površino pod krivuljo koncentracije po času, po enkratnih subkutanih odmerkih od 75 do 600 mg povečuje bolj kot sorazmerno odmerku.

Posebne populacije

Spol

Spol ni bil povezan s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo.

Starejši

Od 1.539 bolnikov z atopijskim dermatitisom, vključno z bolniki z atopijskim dermatitisom dlani in stopal, ki so bili dupilumabu izpostavljeni v študiji 2. faze razpona odmerkov ali v študijah 3. faze, kontroliranih s placebom, je bilo skupno 71 bolnikov starih 65 let ali več. Čeprav med starejšimi in mlajšimi starostniki z atopijskim dermatitisom niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti, število bolnikov, starih 65 let ali več, ni bilo zadostno, da bi ugotovili, ali se odzovejo drugače kot mlajši starostniki.

Starost ni bila povezana s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo. Vendar pa je bilo v to analizo vključenih le 61 bolnikov, starih več kot 65 let.

Od 1.977 bolnikov z astmo, izpostavljenih dupilumabu, je bilo skupno 240 bolnikov starih 65 let ali več in 39 bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v tej starostni skupini sta bili podobni kot v celotni študijski populaciji.

Dupilumabu je bilo izpostavljenih le 79 bolnikov s KRSzNP, starejših od 65 let, med njimi 11 bolnikov, starih 75 let ali več.

Od 152 bolnikov z NP, ki so bili izpostavljeni dupilumabu, jih je bilo 37 starih 65 let ali več. Skupno 8 bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v teh starostnih skupinah sta bili podobni kot v celotni študijski populaciji.

Dupilumabu sta bila izpostavljena le 2 bolnika z EoE, starejša od 65 let.

Od 938 bolnikov s KOPB, izpostavljenih dupilumabu, je bilo 551 starih 65 let ali več, vključno z 116 bolniki, starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v tej starostni skupini sta bili podobni kot pri celotni študijski populaciji.

Od 198 bolnikov s KSU, izpostavljenih dupilumabu, je bilo 30 starih 65 let ali več, vključno s 7 bolniki, starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v tej starostni skupini sta bili podobni kot pri celotni študijski populaciji.

Rasa

Rasa ni bila povezana s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo.

Okvara jeter

Ni pričakovati, da bi bil dupilumab, ki je monoklonsko protitelo, podvržen bistvenemu odstranjevanju skozi jetra. Kliničnih študij za ovrednotenje vpliva okvare jeter na farmakokinetiko dupilumaba niso izvedli.

Okvara ledvic

Ni pričakovati, da bi bil dupilumab, ki je monoklonsko protitelo, podvržen bistvenemu izločanju skozi ledvice. Kliničnih študij za ovrednotenje vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko dupilumaba niso izvedli. Populacijska FK analiza ni ugotovila, da bi blaga ali zmerna okvara ledvic klinično pomembno vplivala na sistemsko izpostavljenost dupilumabu. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo.

Telesna masa

Najnižja koncentracija dupilumaba je bila pri preiskovancih z večjo telesno maso nižja, vendar to ni pomembno vplivalo na učinkovitost. V kliničnih študijah KRSzNP je imelo le 6 dupilumabu izpostavljenih bolnikov telesno maso ≥ 130 kg.

Pediatrični bolniki

Atopijski dermatitis

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost pri odraslih in pediatričnih bolnikih v starosti od 6 do 17 let ni vplivala na očistek dupilumaba. Pri pediatričnih bolnikih v starosti od 6 mesecev do 5 let se je očistek povečeval s starostjo, vendar je to upoštevano v priporočeni shemi odmerjanja.

Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (mlajših od 6 mesecev ali s telesno maso < 5 kg) z atopijskim dermatitisom ni bila raziskana.

Pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom, starih od 12 do 17 let, ki so prejeli odmerek 200 mg (< 60 kg) ali 300 mg (≥ 60 kg) vsak drugi teden, je bila povprečna najnižja koncentracija dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja ($\pm$ standardni odklon) $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Med otroki v starosti od 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom, ki so v študiji AD-1652 prejeli 300 mg vsak 4. teden (≥ 15 kg), je bila povprečna ($\pm$ standardni odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. V študiji AD-1434 je bila med otroki v starosti od 6 do

11 let, ki so začeli odmerjanje vsak 4. teden s 300 mg (≥ 15 kg) in katerih odmerki se je povečal na 200 mg vsak 2. teden (≥ 15 do < 60 kg) ali na 300 mg vsak 2. teden (≥ 60 kg), po 16 tednih povprečna ($\pm$ standardni odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Na podlagi farmakokinetičnih simulacij za otroke v starosti od 6 do 11 let, ki so prejeli 300 mg vsak 4. teden, začetna odmerka 300 mg 1. in 15. dan v stanju dinamičnega ravnovesja povzročita podobno izpostavljenost kot začetni odmerek 600 mg 1. dan.

Med otroki z atopijskim dermatitisom, starimi od 6 mesecev do 5 let, ki so na 4 tedne prejeli 300 mg (≥ 15 do < 30 kg) ali 200 mg (od ≥ 5 do < 15 kg) je bila povprečna najnižja koncentracija ($\pm$ standardni odklon) v stanju dinamičnega ravnovesja s 300 mg $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ in z 200 mg $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (v starosti < 6 let) z astmo ni raziskana.

V študijo QUEST je bilo skupno vključenih 107 mladostnikov z astmo, starih od 12 do 17 let. Povprečni najnižji koncentraciji dupilumaba ($\pm$ standardni odklon) sta bili med uporabo 300 mg na 2 tedna $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ in med uporabo 200 mg na 2 tedna $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih-mladostnikih po korekciji za telesno maso niso ugotovili s starostjo povezanih razlik v farmakokinetiki.

V študiji VOYAGE so farmakokinetiko dupilumaba raziskali pri 270 bolnikih z zmerno do hudo astmo po subkutani uporabi 100 mg na 2 tedna (pri 91 otrocih s telesno maso < 30 kg) ali 200 mg na 2 tedna (pri 179 otrocih s telesno maso ≥ 30 kg). S populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni volumen porazdelitve dupilumaba je bil približno 3,7 l. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena do 12. tedna. Povprečna ($\pm$ std. odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ oziroma $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulacija 300-mg subkutanega odmerka na 4 tedne je pri otrocih od 6. do 11. leta starosti s telesno maso ≥ 15 kg do < 30 kg in ≥ 30 kg do < 60 kg pokazala predvideno najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja, ki je bila podobna opaženi najnižji koncentraciji med uporabo 200 mg na 2 tedna (≥ 30 kg) oziroma 100 mg na 2 tedna (< 30 kg). Poleg tega je simulacija 300-mg subkutanega odmerka na 4 tedne pri otrocih od 6. do 11. leta starosti s telesno maso ≥ 15 kg do < 60 kg pokazala predvideno najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja podobno tisti, ki je bila dokazano učinkovita pri odraslih in mladostnikih. Po zadnjem odmerku v stanju dinamičnega ravnovesja je bil s populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni mediani čas do zmanjšanja koncentracije dupilumaba pod spodnjo mejo zaznavne ob uporabi odmerkov 100 mg na 2 tedna, 200 mg na 2 tedna in 300 mg na 4 tedne od 14 do 18 tednov.

KRSzNP

KRSzNP se običajno ne pojavlja pri otrocih. Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) s KRSzNP ni raziskana.

NP

Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) z NP ni raziskana.

Eozinofilni ezofagitis

V dela A in B študije TREET je bilo skupno zajetih 35 mladostnikov z eozinofilnim ezofagitisom, starih od 12 do 17 let in s telesno maso ≥ 40 kg; zdravilo so prejeli v odmerku 300 mg vsak teden. Povprečna ($\pm$ std. odklon) najnižja koncentracija dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja je bila $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

V klinični študiji (EoE KIDS del A) so farmakokinetiko dupilumaba proučevali pri 36 otrocih starih od 1 do 11 let z EoE, ki so prejeli dupilumab [≥ 5 do < 15 kg (100 mg vsak 2. teden), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg vsak 2. teden) in ≥ 30 do < 60 kg (300 mg vsak 2. teden)]. Povprečna koncentracija dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja $\pm$ SD je bila $163 \pm 60,8$ mcg/ml.

Simulacije za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 11 let so izvedli s populacijskim farmakokinetičnim modelom za napovedovanje najnižje koncentracije dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja takole: ≥ 15 do < 30 kg s prejetjem 200 mg vsak 2. teden (170 ± 78 mcg/ml), ≥ 30 do < 40 kg s prejetjem 300 mg vsak 2. teden (158 ± 63 mcg/ml) ali ≥ 40 kg s prejetjem 300 mg vsak teden (276 ± 99 mcg/ml). Najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so simulirali tudi za odrasle in pediatrične bolnike v starosti od 12 do 17 let in za bolnike s telesno maso od ≥ 30 do < 40 kg, ki so prejeli 300 mg vsak 2. teden (159 ± 61 mcg/ml).

KOPB

KOPB se po navadi ne pojavlja pri otrocih. Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) s KOPB ni raziskana.

Kronična spontana urtikarija

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih (starih < 12 let) s KSU ni ugotovljena.

V študije CUPID A, B in C je bilo vključenih skupno 12 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let s KSU. Opažena koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 5 mladostnikih s KSU, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna ali 200 mg na 2 tedna, je bila znotraj razpona posameznih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih bolnikih s KSU, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (vključno z opazovanimi dogodki varnostne farmakologije) in vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Mutagenega potenciala dupilumaba niso ocenili, vendar ni pričakovati, da bi monoklonska protitelesa spremenila DNA ali kromosome.

Študij kancerogenosti z dupilumabom niso izvedli. Ovrednotenje dokazov, ki so na voljo o zavrtju IL-4R α , in toksikoloških podatkov pri živalih z nadomestnimi protitelesi ne kaže, da bi imel dupilumab večji kancerogeni potencial.

Med študijo o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri opicah z uporabo nadomestnih protiteles, specifičnih za opičji IL-4R α , med uporabo odmerkov, ki zasitijo IL-4R α , niso opazili nenormalnosti pri plodovih.

Razširjena študija pred- in poporodnega razvoja ni pokazala neželenih učinkov pri samicah materah ali njihovem potomstvu do 6 mesecev po porodu/po rojstvu.

Študije plodnosti, izvedene pri mišjih samcih in samicah z uporabo nadomestnega protitelesa proti IL-4R α , niso pokazale okvare plodnosti (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-argininijev monoklorid
L-histidin
L-histidinijev monoklorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
natrijev acetat trihidrat
ledocetna kislina (E260)
saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po potrebi je mogoče napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2 ml raztopine v silikonizirani napolnjeni injekcijski brizgi iz stekla tipa 1 s ščitnikom igle ter s fiksno nameščeno iglo iz nerjavnega jekla s tanko steno, številka 27, dolžine 12,7 mm (½ cole).

Velikost pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi
- skupno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2 ml raztopine v silikoniziranem napolnjenem injekcijskem peresniku iz stekla tipa 1 s fiksno nameščeno iglo iz nerjavnega jekla s tanko steno, številka 27 dolžine 12,7 mm (½ cole).

Napolnjeni injekcijski peresnik je na voljo ali z okroglim pokrovčkom in ovalnim okencem za ogled, obkroženim s puščico, ali s kvadratnim pokrovčkom z grebeni in ovalnim okencem za ogled brez puščice.

Velikost pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik
- 2 napolnjena injekcijska peresnika
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
- skupno pakiranje s 6 (2 pakiranja po 3) napolnjenimi injekcijskimi peresniki

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izčrpna navodila za dajanje zdravila Dupixent v napolnjeni injekcijski brizgi ali v napolnjenem injekcijskem peresniku so navedena na koncu navodila za uporabo zdravila.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali blede rumena. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, se je ne sme uporabiti.

Potem, ko je 300 mg napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, je treba pustiti, da doseže sobno temperaturo do 25° C in sicer tako, da se jo pusti na sobni temperaturi 45 minut pred injiciranjem zdravila Dupixent.

Napolnjene injekcijske brizge ali napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme izpostavljati vročini ali neposredni sončni svetlobi in se je ne sme pretresati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Po uporabi je treba dati napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik v vsebnik, odporen proti prebadanju, in zavreči, kot zahtevajo lokalni predpisi. Vsebnika ne reciklirajte.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. september 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 2. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dupilumab 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

Dupilumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 2,28 mg polisorbata 80 v vsakem 200 mg odmerku (1,14 ml). Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija).

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena sterilna raztopina brez vidnih delcev, s pH vrednostjo približno 5,9.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Atopijski dermatitis

Odrasli in mladostniki

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje zmerne do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 11 let

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje hudega atopijskega dermatitisa pri otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Astma

Odrasli in mladostniki

Zdravilo Dupixent je indicirano za dodatno vzdrževalno zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2 z značilno povišanim številom eozinofilcev v krvi in/ali s povišanim deležem izdihanega dušikovega

oksida (diNO) (glejte poglavje 5.1), pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki boleznim nimajo ustrezno urejene z velikimi odmerki inhalacijskega kortikosteroidea (IKS) in dodatnim zdravilom za vzdrževalno zdravljenje.

Otroci od 6. do 11. leta starosti

Zdravilo Dupixent je indicirano pri otrocih od 6. do 11. leta starosti za dodatno vzdrževalno zdravljenje hude astme z vnetjem tipa 2, za katero je značilno povečano število eozinofilcev in/ali zvišan delež izdihanega dušikovega oksida (diNO) (glejte poglavje 5.1), ki niso ustrezno urejeni s srednjimi do velikimi odmerki IKS in zdravilom za vzdrževalno zdravljenje.

Eozinofilni ezofagitis (EoE)

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg, ki z običajno farmakoterapijo boleznim nimajo ustrezno obvladane, takšnega zdravljenja ne prenašajo ali niso kandidati zanj (glejte poglavje 5.1).

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Zdravilo Dupixent je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične spontane urtikarije pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več), ki se ne odzovejo ustrezno na antihistaminike H1 in za zdravljenje KSU še niso prejeli zdravljenja proti IgE.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem boleznim, za katere je indiciran dupilumab (glejte poglavje 4.1).

Odmerjanje

Atopijski dermatitis

Odrasli

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji), ki mu sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Mladostniki (starost od 12 do 17 let)

Priporočeni odmerek dupilumaba za mladostnike od 12. do 17. leta starosti je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom od 12. do 17. leta starosti

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Priporočeni odmerek dupilumaba za otroke v starosti od 6 do 11 let je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z atopijskim dermatitisom v starosti od 6 do 11 let

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden,* začenši 4 tedne po odmerku 15. dan

60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden
---------------	-------------------------------	-------------------------

* Pri bolnikih s telesno maso od 15 kg do manj kot 60 kg je mogoče odmerek na podlagi zdravnikove ocene vsak 2. teden povečati na 200 mg.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 5 let

Priporočeni odmerek dupilumaba za otroke v starosti od 6 mesecev do 5 let prikazuje preglednica 3.

Preglednica 3: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 5 let

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg na 4 tedne
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg na 4 tedne

Dupilumab je mogoče uporabljati z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Uporabiti je mogoče lokalne zaviralce kalcinevrina, ki pa morajo biti pridržani za težavne predele, kot so obraz, vrat, intertriginozni predeli in predel spolovil.

Pri bolnikih, ki se v 16 tednih zdravljenja atopijskega dermatitisa ne odzovejo, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se uvodoma odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša, če se zdravljenje nadaljuje več kot 16 tednov. Če je zdravljenje z dupilumabom treba prekiniti, je bolnike kljub temu mogoče uspešno ponovno zdraviti.

Astma

Odrasli in mladostniki

Začetni odmerek dupilumaba za odrasle in mladostnike (stare 12 let in več) je:

- Začetni odmerek 400 mg (dve 200 mg injekciji) ki mu vsak drugi teden sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije.
- Za bolnike s hudo astmo in ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali odrasle s sočasnim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji), ki mu vsak drugi teden sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije.

Otroci od 6. do 11. leta starosti

Priporočeni odmerki dupilumaba za pediatrične bolnike od 6. do 11. leta starosti so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Odmerki dupilumaba za subkutano uporabo pri otrocih z astmo od 6. do 11. leta starosti

Telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na 2 tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na 2 tedna

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom je , naveden v preglednici 2, skladno z odobreno indikacijo.

Bolnikom, ki sočasno prejemajo peroralne kortikosteroide, se lahko zmanjša odmerek steroidov, ko se z dupilumabom pojavi klinično izboljšanje (glejte poglavje 5.1). Priporočljivo je, da se odmerek steroida zmanjšuje postopoma (glejte poglavje 4.4).

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba oceniti vsaj enkrat na leto na podlagi zdravnikove ocene stopnje urejenosti bolnikove astme.

Eozinofilni ezofagitis (EoE)

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle, mladostnike in otroke, stare 1 leto ali več in s telesno maso vsaj 15 kg, je naveden v preglednici 5.

Preglednica 5: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 1 leto ali več z EoE

Telesna masa	Odmerek
od 15 do manj kot 30 kg	200 mg vsak 2. teden
od 30 do manj kot 40 kg	300 mg vsak 2. teden
40 kg ali več	300 vsak teden

Dupilumab je namenjen za dolgotrajno zdravljenje.

Kronična spontana urtikarija (KSU)

Odrasli

Priporočeni odmerek dupilumaba za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato po 300 mg vsak drugi teden.

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Priporočeni odmerek dupilumaba za mladostnike od 12. do 17. leta starosti je prikazan v preglednici 6.

Preglednica 6: Odmerek dupilumaba za subkutano uporabo pri mladostnikih s KSU od 12. do 17. leta starosti

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Več kot 24-tedenska uporaba dupilumaba pri KSU ni raziskana. Po 24 tednih je treba potrebo po nadaljnjem zdravljenju redno ocenjevati. Pri bolnikih, ki se po 24 tednih zdravljenja KSU ne odzovejo, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Pozabljen odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema vsak teden, odmerek injicirajte čim prej, nato pa začnite nov urnik uporabe od tega datuma naprej.

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema vsak drugi teden, dajte injekcijo v 7 dneh po izpuščenem odmerku in nato nadaljujte po bolnikovem prvotnem urniku uporabe. Če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte na čas za naslednji odmerek po prvotnem urniku uporabe.

Če bolnik izpusti odmerek, ki ga prejema na 4 tedne, dajte injekcijo v 7 dneh po izpuščenem odmerku in nato nadaljujte po bolnikovem prvotnem urniku uporabe. Če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, injicirajte odmerek in začnite nov urnik uporabe od tega datuma naprej.

Posebne populacije

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter ni (glejte poglavje 5.2).

Telesna masa

Bolnikom z astmo, starim 12 let ali več, in odraslim z atopijskim dermatitisom ali KSU odmerka ni treba prilagoditi glede na telesno maso (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih z atopijskim dermatitisom do 6. meseca starosti nista ugotovljeni. Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s telesno maso < 5 kg nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s hudo astmo, mlajših od 6 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg, nista dokazani.

Varnost in učinkovitost dupilumaba pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let, nista dokazani.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Napolnjeni injekcijski peresnik z dupilumabom je namenjen za uporabo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več. Napolnjena injekcijska brizga z dupilumabom je namenjena za uporabo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več. Napolnjeni injekcijski peresnik z dupilumabom ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Dupilumab se injicira subkutano v stegno ali trebuh, razen v predelu 5 cm okrog popka. Če bolniku zdravilo injicira kdo drug, lahko uporabi tudi nadlaket.

Ena napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik sta namenjena le za enkratno uporabo.

Pri indikacijah, ki zahtevajo začetni odmerek 400 mg (glejte Odmerjanje v poglavju 4.2), injicirajte dve 200 mg injekciji zaporedno na dveh različnih mestih.

Mesto injiciranja je priporočljivo ob vsakem injiciranju krožno menjati. Izogibajte se injiciranju dupilumabav kožo, ki je občutljiva, poškodovana, ima modrice ali je zabrazgotinjena.

Če zdravnik presodi, da je to primerno, lahko dupilumab injicira bolnik sam oz. mu ga injicira njegov skrbnik. Bolnikom in/ali skrbnikom pred uporabo zagotovite ustrezno usposabljanje o pripravi in dajanju dupilumaba v skladu s poglavjem »Navodila za uporabo« na koncu navodila za uporabo zdravila. Priporočljivo je, da otrokom, starim 12 let ali več, dupilumab injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Priporočljivo je, da otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 12 let, dupilumab injicira skrbnik.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Akutna poslabšanja astme ali KOPB

Dupilumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih simptomov ali akutnih poslabšanj astme ali KOPB. Dupilumaba se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnega bronhospazma ali astmatičnega statusa.

Kortikosteroidi

Priporočljivo je, da se uporabe sistemskih, lokalnih ali inhalacijskih kortikosteroidov po uvedbi dupilumaba ne prekine nenadoma. Če je zmanjšanje odmerka kortikosteroida umestno, mora biti izvedeno postopno in pod neposrednim nadzorom zdravnika. Zmanjšanje odmerka kortikosteroida lahko spremljajo sistemski odtegnitveni simptomi oziroma lahko takšno zmanjšanje razkrije bolezn, ki jih je zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi pred tem zaviralo.

Uporaba kortikosteroidov lahko deluje zaviralno na biološke označevalce vnetja tipa 2. To je treba upoštevati pri določanju statusa tipa 2 pri bolnikih, ki jemljejo peroralne kortikosteroide (glejte poglavje 5.1).

Preobčutljivost

Če se pojavi sistemska preobčutljivostna reakcija (zgodnja ali pozna), nemudoma prekinite uporabo dupilumaba in uvedite ustrezno zdravljenje. Poročali so o primerih anafilaktične reakcije, angioedema in serumske bolezni/serumski bolezni podobne reakcije. Anafilaktične reakcije in angioedem so se pojavili od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju dupilumaba (glejte poglavje 4.8).

Eozinofilna stanja

Pri odraslih bolnikih, ki so sodelovali v programu razvoja pri astmi, so poročali o primerih eozinofilne pljučnice in primerih vaskulitisa, ki so ustrezali eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom (EGPA—eosinophilic granulomatosis with polyangiitis). V razvojnem programu pri KRSzNP so ob uporabi dupilumaba in placeba pri odraslih bolnikih s sočasno astmo poročali o primerih vaskulitisa, ki se je skladal z EGPA. Pri bolnikih z eozinofilijo morajo biti zdravniki pozorni na vaskulitičen izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnikom, zdravljenim zaradi astme, se lahko pojavi resna sistemska eozinofilija. Ta se včasih pokaže s klinično sliko eozinofilne pljučnice ali vaskulitisa, ki ustreza eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom, bolezni, ki jo pogosto zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi. Ti dogodki so po navadi, ne pa vedno, povezani z zmanjšanjem peroralnih kortikosteroidov.

Okužba s helminti

Bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti, niso bili vključeni v klinične študije. Dupilumab lahko vpliva na imunski odziv proti okužbam s helminti, ker zavira signalizacijo IL-4/IL-13. Bolnike z obstoječimi okužbami s helminti je treba pred uvedbo dupilumaba zdraviti. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z dupilumabom in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, je treba zdravljenje z dupilumabom prekiniti, dokler okužba ni odpravljena. Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti, ki so sodelovali v programu razvoja pri pediatrični astmi, so poročali o primerih enterobioze kot neželenem učinku (poglavje 4.8).

S konjunktivitisom in keratitisom povezani dogodki

Pri dupilumabu so poročali o dogodkih, povezanih s konjunktivitisom in keratitisom, predvsem pri bolnikih z atopijskim dermatitisom. Nekateri bolniki so poročali o motnjah vida (npr. zamegljen vid), povezanih s konjunktivitisom ali keratitisom (glejte poglavje 4.8).

Naročite bolnikom, da morajo o novonastalih očesnih simptomih ali o poslabšanju očesnih simptomov obvestiti zdravnika. Bolniki, zdravljeni z dupilumabom, ki se jim pojavi konjunktivitis in jim ne izgine po običajnem zdravljenju ali ki se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, morajo opraviti ustrezen pregled pri oftalmologu (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s pridruženno astmo

Naročite bolnikom, ki prejemajo dupilumab in imajo pridruženno astmo, naj ne prilagajajo ali prenehajo svojega zdravljenja astme, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Bolnike s pridruženno astmo po prenehanju zdravljenja z dupilumabom skrbno spremljajte.

Cepljenja

Sočasni uporabi živih in živih oslavljenih cepiv z dupilumabom se je potrebno izogibati, ker klinična varnost in učinkovitost nista bili dokazani. Priporočljivo je, da bolniki pred zdravljenjem z dupilumabom opravijo vsa cepljenja z živimi in živimi oslavljenimi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje). Ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali natančnejše smernice za dajanje živih ali živih oslavljenih cepiv pri bolnikih, zdravljenih z dupilumabom. Ocenjeni so bili imunski odzivi na cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (brezcelično) ter na meningokokno polisaharidno cepivo (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 200 mg odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrij«.

Polisorbat 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 2,28 mg polisorbata 80 v vsakem 200 mg odmerku 1,14 ml). Polisorbat lahko povzroči alergične reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imunske odzive na cepljenje so ocenili v študiji, v kateri so bolnike z atopijskim dermatitisom 16 tednov enkrat na teden zdravili s 300 mg dupilumaba. Po 12 tednih uporabe dupilumaba so bolnike cepili s cepivom Tdap (odvisnim od celic T) in z meningokoknim polisaharidnim cepivom (neodvisnim od celic T) ter njihov imunski odziv ocenili 4 tedne pozneje. Odzivi protiteles na cepivo proti tetanusu in na meningokokno polisaharidno cepivo so bili pri bolnikih, ki so prejeli dupilumab, podobni kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V študiji niso ugotovili neželenega medsebojnega delovanja med nobenim od obeh neživih cepiv in dupilumabom.

Bolniki, ki prejemajo dupilumab, lahko torej sočasno prejmejo inaktivirana ali neživa cepiva. Za več informacij o živih cepivih glejte poglavje 4.4.

V klinični študiji bolnikov z atopijskim dermatitisom so ocenili učinke dupilumaba na farmakokinetiko (FK) substratov CYP. V tej študiji zbrani podatki niso pokazali klinično pomembnih učinkov dupilumaba na aktivnost CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP2C9.

Ni pričakovati, da bi dupilumab vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil. Na podlagi populacijske analize pri bolnikih z zmerno do hudo astmo pogosto sočasno uporabljena zdravila niso vplivala na farmakokinetiko dupilumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dupilumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Dupilumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se dupilumab pri človeku izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja z dupilumabom, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale okvare plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dupilumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri atopijskem dermatitisu, astmi in KRSzNP so reakcije na mestu injiciranja (vključujejo eritem, edem, srbenje, bolečino in otekanje), konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, artralgiya, oralni herpes in eozinofilija. Pri EoE in KOPB so poročali o dodatnem neželenem učinku, podplutbi na mestu injiciranja. Pri KOPB in KSU so poročali o dodatnima neželenima učinkoma, in sicer o zatrdlini na mestu injiciranja in dermatitisu na mestu injiciranja. Pri KOPB so poročali o dodatnem neželenem učinku, izpuščaju na mestu injiciranja, pri KSU pa so poročali o hematomu na mestu injiciranja. Poročali so o redkih primerih serumske bolezni/serumski bolezni podobne reakcije, anafilaktične reakcije in ulcerativnega keratitisa (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki o varnosti dupilumaba v preglednici 7 pretežno izhajajo iz 12 randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala bolnike z atopijskim dermatitisom, astmo in KRSzNP. Te študije so med nadzorovanim obdobjem zajele 4.206 bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in 2.326 bolnikov, ki so prejeli placebo in so reprezentativne za celoten varnostni profil dupilumaba.

Preglednica 7 navaja neželene učinke, opažene v kliničnih preskušanjih in/ali po prihodu na trg razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti, upošteva se naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	konjunktivitis* oralni herpes*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	občasni redki	angioedem [#] anafilaktična reakcija serumska bolezen serumski bolezn podobna reakcija
<i>Očesne bolezni</i>	pogosti občasni redki	alergijski konjunktivitis* keratitis* blefaritis* [†] srbenje oči* [†] suho oko* [†] ulcerativni keratitis* ^{†#}
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	občasni	obrazni izpuščaj [#]
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	pogosti	artralgija [#]
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosti	reakcije na mestu injiciranja (vključujejo eritem, edem, srbenje, bolečino, oteklost in podplutbe)

*Očesne bolezni in oralni herpes so se pojavili pretežno v študijah atopijskega dermatitisa.

[†]V študijah pri atopijskem dermatitisu so se srbenje oči, blefaritis in suho oko pojavljali pogosto, ulcerativni keratitis pa občasno.

[#]Iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Po uporabi dupilumaba so poročali o primerih anafilaktične reakcije, angioedema in serumske bolezni/serumski bolezn podobnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

S konjunktivitisom in keratitisom povezani dogodki

Konjunktivitis in keratitis sta bila pogostejša pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so prejeli dupilumab, v primerjavi s tistimi, ki so pri študijah atopijskega dermatitisa prejeli placebo. Večina bolnikov s konjunktivitisom ali keratitisom okreva ali je že okrevala med obdobjem zdravljenja. V dolgoročni odprti podaljšani (OLE) študiji atopijskega dermatitisa (AD-1225) sta zadevna deleža konjunktivitisa in keraritisa po 5. letih ostala podobna kot v skupini z dupilumabom v študijah atopijskega dermatitisa, nadzorovanih s placebom. Pri bolnikih z astmo in KOPB je bila pogostnost konjunktivitisa in keraritisa majhna ter podobna pri dupilumabu in placebu. Med bolniki s KRSzNP in nodularnim prurigom (NP) je bil konjunktivitis med zdravljenjem z dupilumabom pogostejši kot med uporabo placeba, toda manj pogost kot pri bolnikih z atopijskim dermatitisom. Konjunktivitis je bil med bolniki z EoE in KSU redek in njegova pogostnost je bila pri dupilumabu in placebu podobna. Primerov keraritisa v programu razvoja pri KRSzNP, NP, EoE in KSU ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Herpetični ekcem

Herpetični ekcem (*eczema herpeticum*) so v 16-tedenskih študijah monoterapije pri odraslih zabeležili pri < 1 % v skupini z dupilumabom in pri < 1 % v skupini s placebom. V 52-tedenski študiji dupilumaba + LKS pri atopijskem dermatitisu pri odraslih so herpetični ekcem zabeležili pri 0,2 % v skupini z dupilumabom + LKS in pri 1,9 % v skupini s placebom + LKS. Ta deleža sta v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) po 5. letih ostala stabilna.

Eozinofilija

Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, astmo, KRSzNP, KOPB in KSU, ki so prejeli dupilumab, je bil povprečni začetni porast števila eozinofilcev v primerjavi z izhodiščem večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Število eozinofilcev se je med raziskovanim zdravljenjem zmanjšalo na skoraj izhodiščno raven in se med odprto podaljšano varnostno študijo pri bolnikih z astmo vrnilo na izhodiščno vrednost (TRAVERSE). Povprečno število eozinofilcev v krvi se je do 20. tedna znižalo pod izhodiščno število in se je v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) ohranilo do 5. leta. Pri NP (v študijah PRIME in PRIME2) niso opazili povečanja povprečnega števila eozinofilcev v krvi v primerjavi s placebom. Povprečno in mediano število eozinofilcev v krvi se je pri EoE in KOPB (BOREAS in NOTUS) med raziskovanim zdravljenjem zmanjšalo na skoraj izhodiščno raven ali je ostalo pod izhodiščno ravnjo.

Med zdravljenjem nastalo eozinofilijo (≥ 5.000 celic/ μ l) so opazili pri < 3 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom, in pri $< 0,5$ % bolnikov, ki so prejeli placebo (študije SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST in VOYAGE, SINUS-24 in SINUS-52, PRIME in PRIME2 študijah, TREET dela A in B; BOREAS in NOTUS; in študije CUPID A, B in C).

Med zdravljenjem nastalo eozinofilijo (≥ 5.000 celic/ μ l) so v študiji AD-1539 opazili pri 8,4 % prejemnikov dupilumaba in pri 0 % prejemnikov placeba; mediano število eozinofilcev se je ob koncu obdobja zdravljenja zmanjšalo pod izhodiščno vrednost.

Okužbe

V 16-tedenskih kliničnih študijah monoterapije atopijskega dermatitisa pri odraslih so o resnih okužbah poročali pri 1,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom. V 52-tedenski študiji CHRONOS atopijskega dermatitisa pri odraslih so o resnih okužbah poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z dupilumabom. Deleži resnih okužb so v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) po 5. letih ostali stabilni.

Na podlagi podatkov, upoštevanih za oceno varnosti zdravila v kliničnih študijah pri astmi, celokupna pojavnost okužb med uporabo dupilumaba ni bila večja kot pri uporabi placeba. V 24-tedenski študiji za oceno varnosti zdravila so o resnih okužbah poročali pri 1,0 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,1 % prejemnikov placeba. V 52-tedenski študiji QUEST so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,4 % prejemnikov placeba.

Na podlagi podatkov, upoštevanih za oceno varnosti zdravila v kliničnih študijah pri KRSzNP, celokupna pojavnost okužb med uporabo dupilumaba ni bila večja kot s placebom. V 52-tedenski študiji SINUS-52 so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,3 % prejemnikov placeba. V varnostni populaciji kliničnih študij pri NP celotna pojavnost okužb med prejemniki dupilumaba ni bila večja kot med prejemniki placeba. V varnostni populaciji so o resnih okužbah poročali pri 1,3 % prejemnikov dupilumaba in pri 1,3 % prejemnikov placeba.

V 24-tedenski zbirki podatkov o varnosti v študiji EoE TREET (dela A in B) je bila pojavnost okužb med uporabo dupilumaba večja (32,0 %) kot med uporabo placeba (24,8 %). Celokupna pojavnost okužb je bila v študiji EoE KIDS (del A) v skupini s placebom večja (41,2 %) kot v skupini z dupilumabom (35,8 %). V 24-tedenski zbirki podatkov o varnosti za študijo TREET (del A in B) so o resnih okužbah poročali pri 0,5 % prejemnikov dupilumaba in pri 0 % prejemnikov placeba.

Poročil o resnih okužbah v študiji EoE KIDS (del A) ni bilo. Okužbe zgornjih dihal so vključevale več izrazov, med drugim COVID-19, sinuzitis in okužbo zgornjih dihal. V skupini z dupilumabom je bilo teh okužb več kot v skupini s placebom tako v študiji EoE KIDS (del A) (dupilumab 17,2 %, placebo 10,3 %) kot v študiji EoE TREET (dela A in B) (dupilumab 26,9 %, placebo 20,6 %).

V varnostni populaciji kliničnih študij pri KOPB z dupilumabom niso opazili večje celotne pojavnosti okužb kot s placebom. O resnih okužbah so poročali pri 4,9 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in pri 4,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V varnostni populaciji kliničnih študij pri KSU z dupilumabom niso opazili večje celotne pojavnosti okužb kot s placebom. V varnostni populaciji so resne okužbe opažali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab, in pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah tudi pri dupilumabu obstaja možnost imunogenosti.

Odzivi na protitelesa (ADA - Antidrug Antibodies) na splošno niso vplivali na izpostavljenost dupilumabu, njegovo varnost ali učinkovitost.

ADA proti dupilumabu so se pojavila pri približno 5 % bolnikov z atopijskim dermatitisom, astmo ali KRSzNP, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsaka dva tedna; približno 2 % bolnikov sta imela trajen odziv ADA in približno 2 % sta imela nevtralizacijska protitelesa. Podobne rezultate so ugotovili pri odraslih bolnikih s NP, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsak 2. teden, pri pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom (starih od 6 mesecev do 11 let), ki so 16 tednov prejeli dupilumab v odmerku 200 mg vsak 2. teden ali 200 mg vsak 4. teden ali 300 mg vsak 4. teden in pri bolnikih (od 6. do 11. leta starosti) z astmo, ki so 52 tednov prejeli dupilumab 100 mg na 2 tedna ali 200 mg na 2 tedna. Podobne odzive ADA so opažali pri odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so bili v dolgoročni OLE študiji (AD-1225) do 5. leta zdravljeni z dupilumabom.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 16 % mladostnikov z atopijskim dermatitisom, ki so 16 tednov prejeli dupilumab v odmerku 300 mg ali 200 mg vsak 2. teden; približno 3 % bolnikov so imeli trajen odziv ADA in približno 5 % jih je imelo nevtralizirajoča protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 9 % bolnikov z astmo, ki so 52 tednov prejeli 200 mg dupilumaba vsaka 2 tedna; približno 4 % bolnikov so imeli trajen odziv ADA in približno 4 % so imeli nevtralizacijska protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 1 % bolnikov starih 1 leto ali več z EoE, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba vsak teden (≥ 40 kg), 300 mg vsaka 2 tedna (≥ 30 do < 60 kg), 200 mg vsaka dva tedna (≥ 15 do < 30 kg), ali 100 mg vsaka dva tedna (≥ 5 do < 15 kg); do pojava trajnega odziva ADA in nevtralizacijskih protiteles ni prišlo.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 8 % bolnikov s KOPB, ki so 52 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna; približno 3 % so imeli trajen odziv ADA in približno 3 % so imeli nevtralizacijska protitelesa.

Protitelesa proti dupilumabu so se pojavila pri približno 4,7 % odraslih bolnikih s KSU, ki so prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna, in mladostnikov s KSU, ki so prejeli 300 ali 200 mg dupilumaba na 2 tedna 24. tednov; približno 0,5 % je imelo trajen odziv ADA in približno 1 % je imel nevtralizacijska protitelesa.

Ne glede na starost ali populacijo je bilo za protitelesa proti dupilumabu pozitivnih do 7 % bolnikov v skupinah s placebom; do 3 % bolnikov sta imela trajen odziv ADA in do 2 % je imel nevtralizacijska protitelesa.

Odziv z visokim titrom ADA, povezan z zmanjšanjem izpostavljenosti in učinkovitosti, je imelo manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli dupilumab po odobreni odmerni shemi. Poleg tega je imel v povezavi z visokim titrom ADA en bolnik serumsko bolezen in en bolnik serumski bolezn podobno reakcijo ($< 0,1$ %) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Atopijski dermatitis

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji 250 bolnikov starih od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, (študija AD-1526). Varnostni profil dupilumaba je bil pri teh bolnikih, ki so jih spremljali do 16. tedna, podoben varnostnemu profilu v študijah pri odraslih z atopijskim dermatitisom.

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji, ki je zajela 367 bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 11 let (študija AD-1652). Varnostni profil dupilumaba med sočasno uporabo z LKS je bil pri teh bolnikih do 16. tedna podoben varnostnemu profilu, ugotovljenemu v raziskavah pri odraslih in mladostnikih z atopijskim dermatitisom.

Otroci v starosti od 6 mesecev do 5 let

Varnost dupilumaba med sočasno uporabo z LKS so ocenili v študiji 161 bolnikov z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 5 let; med njimi je bila podskupina 124 bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom (AD-1539). Varnostni profil dupilumaba med sočasno uporabo z LKS je bil pri teh bolnikih do 16. tedna podoben varnostnemu profilu, ugotovljenemu v raziskavah pri odraslih in pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 17 let.

Atopijski dermatitis dlani in stopal

Varnost dupilumaba so ocenili pri 27 pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom dlani in stopal, starih od 12 do 17 let (študija AD-1924). Varnostne značilnosti dupilumaba so se pri teh bolnikih do 16. tedna skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več, z zmernim do hudim AD.

Astma

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Skupno 107 mladostnikov z astmo starih od 12 do 17 let je bilo vključenih v 52 tedensko študijo QUEST. Varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili pri 89 mladostnikih, ki so bili vključeni v odprto podaljšano študijo zmerne do hude astme (študija TRAVERSE). V tej študiji so bolnike spremljali do 96 tednov. Varnostni profil dupilumaba v preskušanju TRAVERSE se je skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključnih študijah astme v obdobju do 52 tednov zdravljenja.

Otroci v starosti od 6 do 11 let

Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo (študija VOYAGE) je bila kot dodaten neželen učinek opisana enterobioza, in sicer pri 1,8 % (5 bolnikov) v skupinah z dupilumabom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom. Vsi primeri enterobioze so bili blagi do zmerni in bolniki so z antihelmintičnim zdravljenjem okrevali, ne da morali prenehati uporabljati dupilumab.

Pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo so o eozinofiliji (število eozinofilcev ≥ 3.000 celic/ μ l ali raziskovalčeva ocena, da gre za neželen učinek) poročali pri 6,6 % bolnikov v skupinah z dupilumabom in pri 0,7 % v skupini s placebom. Eozinofilija je bila v večini primerov blaga do zmerna in ni bila povezana s klinični simptomi. Ti primeri so bili prehodni in so se sčasoma zmanjšali ter niso povzročili prenehanja zdravljenja z dupilumabom.

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprti podaljšani študiji (EXCURSION) pri otrocih, starih od 6 do 11 let, ki so imeli zmerno do hudo astmo in so predhodno sodelovali v študiji VOYAGE. Od 365 bolnikov, ki so vstopili v študijo EXCURSION, jih je 350 dokončalo 52 tednov zdravljenja, 228 bolnikov pa je kumulativno dokončalo 104 tedne zdravljenja (študiji VOYAGE in EXCURSION). Dolgoročni varnostni profil dupilumaba v študiji EXCURSION, je bil skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključni študiji pri astmi (VOYAGE) med 52-tedenskim zdravljenjem.

EoE

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Skupno 99 mladostnikov z EoE, starih od 12 do 17 let, je bilo vključenih v študijo TREET (dela A in B). Varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Otroci v starosti od 1 do 11 let

Varnost dupilumaba so ocenili v študiji s 101 otrokom v starosti od 1 do 11 let z EoE (EoE KIDS, del A). Varnostne značilnosti dupilumaba so bile pri teh bolnikih do 16. tedna podobne varnostnim značilnostim pri odraslih in mladostnikih v starosti od 12 do 17 let z EoE.

Skupno 98 bolnikov, ki so dokončali del A, je imelo možnost vključitve v 36-tedensko obdobje podaljšanja z aktivnim zdravljenjem (EoE-KIDS del B). Varnostne značilnosti dupilumaba so bile do 52. tedna podobne varnostnim značilnostim, opaženim po 16 tednih.

Kronična spontana urtikarija

Mladostniki (v starosti 12 do 17 let)

Varnost dupilumaba so ocenili pri 12 mladostnikih, starih od 12 do 17 let s KSU, vključenih v študije CUPID (študije A, B in C). O neželenem učinku so poročali pri enem mladostniku, zdravljenem z dupilumabom.

Dolgoročna varnost

Atopijski dermatitis

Varnostni profil dupilumaba + LKS (CHRONOS) se je pri odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom v obdobju do 52 tednov skladal z varnostnim profilom, opaženim do 16. tedna. Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprtem podaljšanju študije pri bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 17 let (študija AD-1434). Varnostni profil dupilumaba je bil med spremljanjem do 52 tednov podoben varnostnemu profilu, opaženemu v 16. tednu v študijah AD-1526, AD-1652 in AD-1539. Dolgoročni varnostni profil dupilumaba, opažen pri otrocih in mladostnikih, se je skladal s tistim pri odraslih z atopijskim dermatitisom.

V multicentrični, odprti podaljšani (OLE) študiji 3. faze (AD-1225) so dolgoročno varnost ponavljajočih se odmerkov dupilumaba ocenili pri 2.677 odraslih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so prejeli po 300 mg na teden (99,7 %), vključno s 179 bolniki, ki so dokončali vsaj 260 tednov študije. Dolgoročni varnostni profil, opažen v tej študiji v obdobju do 5 let, se je na splošno skladal z varnostnim profilom dupilumaba, opaženim v nadzorovanih (kontroliranih) študijah.

Astma

Varnostni profil dupilumaba v 96-tedenski dolgoročni študiji varnosti (TRAVERSE) se je skladal z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključnih študijah pri astmi v obdobju do 52 tednov zdravljenja.

Varnostni profil dupilumaba pri otrocih z astmo, starih od 6 do 11 let, ki so sodelovali v 52-tedenski dolgoročni študiji varnosti (EXCURSION), je bil skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v ključni študiji pri astmi (VOYAGE) med 52-tedenskim zdravljenjem.

KRSzNP

Varnostni profil dupilumaba pri odraslih s KRSzNP se je v obdobju do 52 tednov skladal z varnostnim profilom, opaženim v 24. tednu.

Eozinofilni ezofagitis

Varnostne značilnosti dupilumaba so se do 52. tedna pri odraslih in mladostnikih v starosti 12 let ali več (TREET del C) in otrocih v starosti od 1 do 11 let (EoE KIDS del B) na splošno skladale z varnostnimi značilnostmi, ki so jih po 24 tednih opažali v TREET delih A in B ter po 16 tednih v EoE KIDS delu A.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje dupilumaba ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja spremljajte bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvedite ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov
Oznaka ATC: D11AH05

Mehanizem delovanja

Dupilumab je rekombinantno človeško monoklonsko protitelo IgG4, ki zavira signalizacijo z interlevkinom-4 in interlevkinom -13. Dupilumab zavira signalizacijo z IL-4 preko receptorjev tipa I (IL-4Rα/γc), signalizacijo tako z IL-4 kot z IL-13 pa preko receptorjev tipa II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 in IL-13 sta pri človeku glavna gonilna dejavnika vnetne bolezni tipa 2, kakršne so atopijski dermatitis, astma, EoE in KSU. Blokiranje poti IL-4/IL-13 z dupilumabom bolnikom zniža številne mediatorje vnetja tipa 2.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih pri atopijskem dermatitisu je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi z izhodiščem zmanjšalo koncentracijo bioloških označevalcev imunosti tipa 2, kot npr. timusni in z aktivacijo regulirani kemokin (TARC/CCL17), celokupne IgE v serumu in za alergen specifične IgE v serumu. Med zdravljenjem z dupilumabom so pri odraslih in mladostnikih z atopijskim dermatitisom opažali znižanje laktat-dehidrogenaze (LDH), biološkega označevalca, povezanega z bolezensko aktivnostjo in izrazitostjo AD.

Pri odraslih in mladostnikih z astmo je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi s placebom izrazito znižalo diNO ter koncentracije eotaksina-3, celokupnih IgE, alergensko specifičnih IgE, TARC in periostina v obtoku, tj. bioloških označevalcev vnetja tipa 2, ki so jih ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Znižanja bioloških označevalcev vnetja tipa 2 so bila med shemama 200 mg vsaka dva tedna in 300 mg vsaka dva tedna primerljiva. Pri pediatričnih bolnikih (od 6. do 11. leta starosti) z astmo je zdravljenje z dupilumabom v primerjavi s placebom izrazito znižalo diNO ter koncentracije celokupnih IgE, alergensko specifičnih IgE in TARC, tj. bioloških označevalcev vnetja tipa 2, ki so jih ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Označevalci so bili skoraj maksimalno suprimirani po 2 tednih zdravljenja, razen IgE, ki so upadali počasneje. Ti učinki so se ohranili med celotnim zdravljenjem.

Klinična učinkovitost in varnost pri atopijskem dermatitisu

Mladostniki z atopijskim dermatitisom (starost 12 do 17 let)

Učinkovitost in varnost monoterapije z dupilumabom pri mladostnikih so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AD-1526) pri 251 mladostnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (AD), starih od 12 do 17 let, ki so imeli oceno (IGA - Investigator's Global Assessment) ≥ 3 na celotni oceni lezij AD na lestvici izrazitosti od 0 do 4, oceno prizadetosti ekcemskega predela EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 na lestvici od 0 do 72 ter zajetost vsaj ≥ 10 % telesne površine. Primerni bolniki, vključeni v to študijo, se predhodno niso zadostno odzvali na lokalna zdravila.

Bolniki so prejeli dupilumab v obliki subkutanih (s.c.) injekcij bodisi kot: (1) začetni odmerek 400 mg dupilumaba (dve 200 mg injekciji) 1. dan in nato 200 mg vsaka dva tedna v primeru izhodiščne telesne mase < 60 kg, ali začetni odmerek 600 mg dupilumaba (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg vsaka dva tedna v primeru izhodiščne telesne mase ≥ 60 kg, ali (2) začetni odmerek 600 mg dupilumaba (dve 300 mg injekciji) 1. dan in nato 300 mg vsake 4 tedne ne glede na izhodiščno telesno maso, ali (3) ujemajoč se placebo. Bolniki so smeli po raziskovalčevi presoji dobiti rešilno zdravljenje, če je bilo to potrebno za obvladanje neznosnih simptomov. Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili ocenjeni kot neodzivni.

V tej študiji je bila povprečna starost 14,5 leta, mediana telesna masa 59,4 kg, 41 % oseb je bilo ženskega spola, 62,5 % belcev, 15,1 % Azijcev in 12,0 % črncev. Izhodiščno je imelo izhodiščno oceno IGA 3 (zmeren AD) 46,2 % bolnikov in izhodiščno oceno IGA 4 (hud AD) 53,8 % bolnikov, povprečna zajetost telesne površine je bila 56,5 % in 42,4 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske imunosupresive. Poleg tega je bila izhodiščna povprečna ocena EASI (Eczema Area and Severity Index) 35,5, izhodiščna tedenska povprečna ocena srbenja NRS (Numerical Rating Scale) 7,6, izhodiščna povprečna ocena POEM (Patient Oriented Eczema Measure) 21,0 in izhodiščni povprečni indeks CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) 13,6. Skupaj je imelo 92,0 % bolnikov vsaj eno sočasno alergijsko stanje; 65,6 % jih je imelo alergijski rinitis, 53,6 % astmo in 60,8 % prehranske alergije.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") izboljšanje za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna.

Klinični odziv

Rezultati o učinkovitosti v študiji pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom po 16 tednih so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Rezultati o učinkovitosti dupilumaba v študiji pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom po 16 tednih (celotni nabor za analizo)

	AD-1526 (celotni nabor za analizo) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) in 300 mg (≥ 60 kg) vsaka dva tedna
Randomizirani bolniki	85^a	82^a
IGA 0 ali 1 ^b , % odzivnih ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % odzivnih ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % odzivnih ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % odzivnih ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, povprečna odstotna sprememba od izhodišča po mNK (+/-SN)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)

	AD-1526 (celotni nabor za analizo)^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) in 300 mg (≥ 60 kg) vsaka dva tedna
Ocena srbenja NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Ocena srbenja NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, povprečna % sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	19,7 %	60,6 % ^c
POEM, povprečna % sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	9,5 %	63,4 % ^c

^a Celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

^b Kot odzivni so bili opredeljeni preiskovanci z oceno IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z zmanjšanjem na lestvici IGA 0-4 za ≥ 2 točki.

^c Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni (v skupini s placebom je bilo takšnih 58,8 % in v skupini z dupilumabom 20,7 %).

^d Vse vrednosti p so < 0,0001 (statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave)

^e nominalna vrednost p < 0,0001.

Rešilno zdravljenje (lokalne kortikosteroide, sistemske kortikosteroide ali sistemske nesteroidne imunosupresive) je potreboval večji odstotek bolnikov v skupini s placebom (58,8 %) kot v skupini z dupilumabom (20,7 %).

Hitro izboljšanje ocene srbenja NRS (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke že 4. teden, nominalna vrednost p < 0,001) je dosegel značilno večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab, kot randomiziranih na placebo, in delež bolnikov, ki so se odzvali glede na oceno srbenja NRS, se je med obdobjem zdravljenja še naprej povečeval.

V skupini z dupilumabom so se po 16 tednih v primerjavi s placebom značilno izboljšali simptomi po navedbi bolnikov, vpliv AD na spanje in zdravstvena kakovost življenja, merjeni z ocenami POEM in CDLQI.

Dolgoročno učinkovitost dupilumaba pri mladostnikih z zmernim do hudim AD, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz te študije kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna.

Pediatrični bolniki (starost od 6 do 11 let)

Učinkovitost in varnost dupilumaba ob sočasni uporabi LKS so pri pediatričnih bolnikih raziskali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (AD-1652) pri 367 preiskovancih s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 do 11 let, opredeljenim z oceno IGA 4 (na lestvici od 0 do 4), oceno EASI ≥ 21 (na lestvici 0 do 72) in minimalno prizadetostjo ≥ 15 % telesne površine. Primerni bolniki, vključeni v to preskušanje, se predhodno niso ustrezno odzvali na lokalno zdravljenje. Vključitev je bila stratificirana glede na izhodiščno telesno maso (< 30 kg, ≥ 30 kg).

Bolniki v skupini, ki je prejela dupilumab vsak 2. teden v kombinaciji z LKS, in so imeli izhodiščno telesno maso < 30 kg, so prejeli začetni odmerek 200 mg 1. dan in nato po 100 mg vsak 2. teden od 2. do 14. tedna, bolniki z izhodiščno telesno maso ≥ 30 kg pa so prejeli začetni odmerek 400 mg 1. dan in nato po 200 mg vsak 2. teden od 2. do 14. tedna. Bolniki v skupini, ki je prejela

dupilumab vsak 4. teden v kombinaciji z LKS, so prejeli začetni odmerek 600 mg 1. dan in nato po 300 mg vsak 4. teden od 4. do 12. tedna, ne glede na telesno maso.

V tej študiji je bila povprečna starost 8,5 leta, mediana telesna masa 29,8 kg, 50,1 % je bilo ženskega spola, 69,2 % belcev, 16,9 % črncev in 7,6 % Azijcev. Izhodiščno je bilo povprečno prizadete 57,6 % telesne površine in 16,9 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske nesteroidne imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 37,9, tedensko povprečje dnevne ocene najhujšega srbenja je bilo 7,8 (na lestvici od 0 do 10), izhodiščna povprečna ocena SCORAD 73,6, izhodiščna ocena POEM 20,9 in izhodiščna povprečna ocena CDLQI 15,1. Skupno je imelo 91,7 % preiskovancev vsaj eno sočasno alergijsko bolezen; 64,4 % jih je imelo alergijo na hrano, 62,7 % druge alergije, 60,2 % alergijski rinitis in 46,7 % astmo.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z izboljšanjem za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna.

Klinični odziv

Preglednica 9 prikazuje rezultate po stratumih izhodiščne telesne mase za odobrene odmerne sheme.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti dupilumaba v kombinaciji z LKS v študiji AD-1652 po 16 tednih (celotni nabor za analizo [FAS])^a

	Dupilumab 300 mg vsak 4. teden^d + LKS	Placebo + LKS	Dupilumab 200 mg vsak 2. teden^e + LKS	Placebo + LKS
	(N = 122)	(N = 123)	(N = 59)	(N = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 ali 1 ^b , % odzivnih ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % odzivnih ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % odzivnih ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % odzivnih ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Srbenje NRS, povprečna % sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Srbenje NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke), % odzivnih ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3(0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (izboljšanje za ≥ 6 točk), % odzivnih	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

^a Celotni nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

^b Kot odzivni so bili opredeljeni bolniki z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto").

^c Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni.

^d 1. dan so bolniki prejeli 600 mg dupilumaba (glejte poglavje 5.2).

^e 1. dan so bolniki prejeli 400 mg dupilumaba (izhodiščna telesna masa ≥ 30 kg).

^f Vrednost $p < 0,0001$ (statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave).

^g Nominalne vrednosti $p < 0,0001$.

^hNominalna vrednost $p = 0,0002$.

Izboljšanje najmočnejšega srbenja NRS (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke po 4 tednih) je dosegel večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab + LKS, kot randomiziranih na placebo + LKS.

V skupinah z dupilumabom so se po 16 tednih v primerjavi s placebom pomembno izboljšali simptomi po navedbi bolnikov, vpliv atopijskega dermatitisa na spanje in zdravstvena kakovost življenja (merjeno z ocenami POEM in CDLQI).

Dolgoročno učinkovitost in varnost dupilumaba v kombinaciji z LKS pri pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba v kombinaciji z LKS, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz tega preskušanja kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli dupilumab v odmerku 300 mg vsak 4. teden v kombinaciji z LKS, so ugotovili dodatno klinično korist po povečanju na 200 mg dupilumaba vsak 2. teden v kombinaciji z LKS. Varnostni profil dupilumaba je bil med spremljanjem do 52. tedna podoben varnostnemu profilu, opaženemu 16. teden v študijah AD-1526 in AD-1652.

Pediatrični bolniki (stari od 6 mesecev do 5 let)

Učinkovitost in varnost dupilumaba + LKS pri pediatričnih bolnikih so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (AD-1539) pri 162 bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let, z zmernim do hudim AD (populacija ZNZ), opredeljenim z oceno IGA ≥ 3 (na lestvici od 0 do 4), oceno EASI ≥ 16 (na lestvici od 0 do 72) in minimalno prizadetostjo telesne površine ≥ 10 . 125 od 162 bolnikov je imelo hud AD, opredeljen z oceno IGA 4. Primerni bolniki, vključeni v to študijo, se predhodno niso zadostno odzvali na lokalna zdravila. Vključitev je bila stratificirana glede na izhodiščno telesno maso (≥ 5 do < 15 kg in ≥ 15 do < 30 kg).

Bolniki v skupini, ki je prejela dupilumab na 4 tedne + LKS, z izhodiščno telesno maso od ≥ 5 do < 15 kg so prejeli začetni odmerek 200 mg 1. dan in nato po 200 mg na 4 tedne od 4. do 12. tedna, bolniki z izhodiščno telesno maso od ≥ 15 do < 30 kg pa so prejeli začetni odmerek 300 mg 1. dan in nato po 300 mg na 4 tedne od 4. do 12. tedna. Bolniki so lahko prejeli rešilno zdravljenje po raziskovalčevi presoji. Bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili ocenjeni kot neodzivni.

V študiji AD-1539 je bila povprečna starost 3,8 leta, mediana telesna masa 16,5 kg, 38,9 % je bilo deklic, 68,5 % belcev, 18,5 % črncev in 6,2 % Azijcev. Izhodiščno je bilo povprečno prizadete 58,4 % telesne površine in 15,5 % bolnikov je predhodno prejelo sistemske nesteroidne imunosupresive. Izhodiščna povprečna ocena EASI je bila 34,1, in tedensko povprečje dnevne ocene najhujšega srbenja je bilo 7,6 (na lestvici od 0 do 10). Skupno je imelo 81,4 % bolnikov vsaj eno sočasno alergijsko bolezen; 68,3 % jih je imelo alergijo na hrano, 52,8 % druge alergije, 44,1 % alergijski rinitis in 25,5 % astmo.

Te izhodiščne značilnosti bolezni so bile med populacijama z zmernim do hudim ter hudim AD podobne.

Soprimarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z izboljšanjem za vsaj 2 točki in delež bolnikov z EASI-75 (izboljšanje EASI za vsaj 75 %) od izhodišča do 16. tedna. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z IGA 0 (čisto) ali 1 (skoraj čisto) po 16 tednih.

Klinični odziv

Rezultate učinkovitosti za AD-1539 po 16 tednih prikazuje preglednica 10.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti dupilumaba med sočasno uporabo z LKS v študiji AD-1539 po 16 tednih (celotni nabor za analizo [FAS])^a

	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) na 4 tedne^d+ LKS (populacija ZNZ) (N = 83)^a	Placebo + LKS (Populacija ZNZ) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) na 4 tedne^d+ LKS (populacija s hudim AD) (N = 63)	Placebo + LKS (populacija s hudim AD) (N = 62)
IGA 0 ali 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % odzivnih ^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, povprečna odstotna sprememba od izhodišča po mNK (+/-SN)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Ocena NRS najhujšega praskanja/srbenja, povprečje po mNK % sprememba od izhodišča (+/- SN)*	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
Ocena NRS najhujšega praskanja/srbenja (izboljšanje za ≥ 4 točke) ^{c *}	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Ocena NRS kakovosti bolnikovega spanja, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Ocena NRS bolnikovih kožnih bolečin, povprečna sprememba od izhodišča po mNK (+/- SN) *	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, povprečna sprememba po mNK od izhodišča (+/- SN)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aCelotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike.

^bKot odzivni so bili opredeljeni bolniki z IGA 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto").

^cBolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje (62 % v skupini s placebom in 19 % v skupini z dupilumabom), in bolniki z manjkajočimi podatki so bili ocenjeni kot neodzivni.

^dPrvi dan so bolniki prejeli 200 mg (od 5 do < 15 kg) ali 300 mg (od 15 do < 30 kg) dupilumaba.

^eVrednosti p < 0,0001, ^fnominalna vrednost p < 0,05, ^gnominalna vrednost p < 0,0001, ^hnominalna vrednost p < 0,005, ⁱnominalna vrednost p < 0,001.

*Izid po navedbi skrbnika.

Hitro izboljšanje ocene NRS najhujšega praskanja/srbenja (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 4 točke že 3. teden, nominalna vrednost p < 0,005) je dosegel značilno večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab + LKS, kot randomiziranih na placebo + LKS; delež bolnikov, ki so se odzvali glede na oceno NRS najhujšega praskanja/srbenja, se je med obdobjem zdravljenja še naprej povečeval.

V tej študiji je dupilumab značilno izboljšal zdravstveno kakovost življenja, merjeno s CDLQI (pri 85 bolnikih, starih od 4 do 5 let) in z IDQOL (pri 77 bolnikih, starih od 6 mesecev do 3 leta). V populaciji ZNZ je bila povprečna sprememba (po mNK) CDLQI in IDQOL od izhodišča do 16. tedna

v skupini z dupilumabom + LKS (-10,0 in -10,9) večja kot v skupini s placebom + LKS (-2,5 in -2,0) ($p < 0,0001$). Podobna izboljšanja CDLQI in IDQOL so ugotovili v populaciji s hudim AD.

Dolgoročno učinkovitost in varnost dupilumaba + LKS pri pediatričnih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba + LKS, so ocenili v odprti podaljšani študiji (AD-1434). Podatki o učinkovitosti iz tega preskušanja kažejo, da se je klinična korist, dosežena 16. teden, ohranila do 52. tedna. Varnostni profil dupilumaba je bil pri bolnikih, ki so jih spremljali do 52. tedna, podoben varnostnemu profilu, opaženemu 16. teden v študiji AD-1539.

Atopijski dermatitis dlani in stopal (odrasli in mladostniki)

Učinkovitost in varnost dupilumaba so ocenili v 16-tedenskem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju z vzporednimi skupinami (AD-1924) pri 133 odraslih in pediatričnih bolnikih v starosti od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom dlani in stopal. Ta je bil opredeljen z oceno IGA (dlani in stopal) ≥ 3 (na lestvici od 0 do 4) in oceno na numerični lestvici (NRS – *Numeric Rating Scale*) najmočnejšega srbenja za najmočnejše srbenje dlani in stopal ≥ 4 (na lestvici od 0 do 10). Primerni bolniki se predhodno niso ustrezno odzvali ali niso prenesli zdravljenja dermatitisa dlani in stopal z lokalnimi zdravili za AD.

V AD-1924 je bilo 38 % bolnikov moških, 80 % belcev, 72 % preiskovancev je imelo izhodiščno oceno IGA (dlani in stopal) 3 (zmeren atopijski dermatitis dlani in stopal) in 28 % bolnikov je imelo izhodiščno oceno IGA (dlani in stopal) 4 (hud atopijski dermatitis dlani in stopal). Izhodiščna tedenska povprečna ocena NRS najmočnejšega srbenja dlani in stopal je bila 7,1.

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z oceno IGA dlani in stopal 0 (čisto) ali 1 (skoraj čisto) po 16 tednih. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo zmanjšanje srbenja, merjeno na NRS najmočnejšega srbenja (izboljšanje za ≥ 4 točke). Drugi izidi po navedbi bolnikov so vključevali ocene NRS kožne bolečine dlani in stopal (0-10), NRS kakovosti spanja (0-10), kakovosti življenja po vprašalniku o ekcemu dlani (QoLHEQ) (0-117) in delovne storilnosti in prizadetosti (WPAI) (0-100 %).

Delež bolnikov z oceno IGA (dlani in stopal) od 0 do 1 je bil po 16 tednih z dupilumabom 40,3 % in s placebom 16,7 % (razlika med zdravljenjema 23,6, 95 % IZ: 8,84, 38,42). Delež bolnikov z izboljšanjem (zmanjšanjem) tedenske povprečne ocena NRS najmočnejšega srbenja dlani in stopal za ≥ 4 je bil po 16 tednih z dupilumabom 52,2 % in s placebom 13,6 % (razlika med zdravljenjema 38,6, 95 % IZ: 24,06, 53,15).

V skupini z dupilumabom je bilo po 16 tednih v primerjavi z izhodiščem doseženo večje izboljšanje ocene NRS kožnih bolečin dlani in stopal, ocene NRS kakovosti spanja, ocene QoLHEQ ter celotne delovne prizadetosti in prizadetosti rutinske dejavnosti WPAI kot s placebom (povprečna sprememba po mNK z dupilumabom v primerjavi s placebom: -4,66 v prim. z -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 v prim. z -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 v prim. z -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % v prim. z -22,83 % [nominalna vrednost $p < 0,001$] ter -36,39 % v prim. z -21,26 % [nominalna vrednost $p < 0,001$]).

Odrasli z atopijskim dermatitisom

Za klinične podatke o odraslih z atopijskim dermatitisom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za 300 mg dupilumaba.

Klinična učinkovitost in varnost pri astmi

Program razvoja pri astmi je obsegal tri randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane multicentrične študije vzporednih skupin (DRI12544, QUEST in VENTURE). Zdravljenje v teh študijah je trajalo od 24 do 52 tednov in je skupaj zajelo 2.888 bolnikov (starih 12 let ali več). Bolniki so bili vključeni, ne da bi bila zahtevana najmanjša izhodiščna raven eozinofilcev v krvi ali drugih bioloških označevalcev vnetja tipa 2 (npr. diNO ali IgE). Smernice za zdravljenje astme opredeljujejo vnetje tipa 2 kot eozinofilijo ≥ 150 celic/ μ l in/ali diNO ≥ 20 ppb. V študijah DRI12544 in QUEST so vnaprej določene analize podskupin obsegale eozinofilce v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l ter diNO ≥ 25 in ≥ 50 ppb.

DRI12544 je bila 24-tedenska študija razpona odmerkov, ki je zajela 776 bolnikov (starih 18 let ali več). Dupilumab so v primerjavi s placebom ocenili pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo astmo, ki so prejeli srednje velik ali velik odmerek inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujoč agonist beta. Primarni opazovani dogodek je bila sprememba FEV₁ (l) od izhodišča do 12. tedna. Določena je bila tudi letna stopnja hudih poslabšanj astme med 24-tedenskim, s placebom nadzorovanim zdravljenjem. Rezultate so ovrednotili v celotni populaciji (ki ni bila omejena z najmanjšo izhodiščno vrednostjo eozinofilcev ali drugih bioloških označevalcev vnetja tipa 2) in v podskupinah glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi.

Študija QUEST je bila 52-tedenska potrditvena študija, ki je zajela 1.902 bolnikov (v starosti 12 let ali več). Dupilumab so v primerjavi s placebom ocenili pri 107 mladostnikih in 1.795 odraslih s persistentno astmo, ki so prejeli srednje velik ali velik odmerek inhalacijskega kortikosteroida (IKS) še eno zdravilo za obvladovanje. V tem preskušanju so lahko sodelovali tudi bolniki, ki so potrebovali še tretje zdravilo za obvladovanje. Primarna opazovana dogodka sta bila letni delež hudih poslabšanj med 52-tedenskim s placebom kontroliranim obdobjem in sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem po 12 tednih v primerjavi z izhodiščem v celotni populaciji (ki ni bila omejena z najmanjšo izhodiščno ravno eozinofilcev ali drugih bioloških označevalcev tipa 2) in v podskupinah glede na izhodiščno število eozinofilcev v krvi in diNO.

Študija VENTURE je bila 24-tedenska študija zmanjševanje peroralnih kortikosteroidov pri 210 bolnikih z astmo (brez omejitev glede izhodiščne ravni bioloških označevalcev tipa 2), ki so morali dnevno uporabljati peroralne kortikosteroide poleg redne uporabe velikega odmerka inhalacijskih kortikosteroidov in še dodatnega zdravila za obvladovanje. Odmerek peroralnega kortikosteroida je bil med obdobjem presejanja optimiziran. Bolniki so med študijo še naprej uporabljali svoje siceršnje zdravilo za astmo, toda odmerek PKS so jim med obdobjem zmanjševanja PKS (od 4. do 20. tedna) zmanjševali na 4 tedne, dokler je ostajala astma urejena. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek zmanjšanja odmerka peroralnega kortikosteroida, ocenjen v celotni populaciji na podlagi primerjave odmerka peroralnega kortikosteroida od 20. do 24. tedna, ki je ohranjal urejenost astme, s predhodno (izhodiščno) optimiziranim odmerkom peroralnega kortikosteroida.

Demografske in izhodiščne značilnosti vseh treh študij so prikazane spodaj v preglednici 11.

Preglednica 11: Demografske in izhodiščne značilnosti v preskušanjih pri astmi

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Povprečna starost (leta) (std. odklon)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žensk	63,1	62,9	60,5
% belcev	78,2	82,9	93,8
Trajanje astme (leta), povprečje $\pm$ std. odklon	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nikoli kadili (%)	77,4	80,7	80,5

Povprečno število poslabšanj v prejšnjem letu $\pm$ std. odklon	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uporaba visokoodmernih IKS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Izhodiščni FEV ₁ (l) pred odmerkom izhodiščno $\pm$ std. odklon	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ izhodiščno (%) ($\pm$ std. odklon)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilnosti ($\pm$ std. odklon)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Povprečna ocena ACQ-5 ($\pm$ std. odklon)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Povprečna ocena AQLQ ($\pm$ std. odklon)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Zdravstvena anamneza atopije, % v celoti (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)
Povprečni diNO ($\pm$ std. odklon)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% bolnikov z diNO > 25 > 50	49,9 21,6	49,9 21,6	54,3 25,2
Povprečni celotni IgE i.e./ml ($\pm$ std. odklon)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev ($\pm$ std. odklon) celic/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% bolnikov z eozinofilci (EOS) $\geq$ 150 celic/ μ l $\geq$ 300 celic/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalacijski kortikosteroid, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, ACQ5 = vprašalnik *Asthma Control Questionnaire-5*, AQLQ = vprašalnik *Asthma Quality of Life Questionnaire*, AD = atopijski dermatitis, NP = nosna polipoza, AR = alergijski rinitis, diNO = delež izdihanega dušikovega oksida; EOS = eozinofilci v krvi

^a Populacija v preskušanjih dupilumaba pri astmi je obsegala bolnike na srednjem in velikem odmerku IKS. Srednji odmerek IKS je bil opredeljen kot enak 500 μ g flutikazona ali enakovredno na dan.

Poslabšanja

V celotni populaciji se je delež hudih poslabšanj astme pri preiskovancih v študiji DRI12544 in QUEST, ki so prejeli ali 200 mg ali 300 mg dupilumaba vsak drugi teden, značilno zmanjšal v primerjavi s placebom. Večje zmanjšanje poslabšanj je bilo pri preiskovancih, ki so imeli višje izhodiščne ravni vnetnih bioloških označevalcev kot so eozinofilci v krvi ali diNO (preglednica 12 in preglednica 13).

Preglednica 12: Delež hudih poslabšanj v DRI12544 in QUEST (število izhodiščnih eozinofilcev v krvi $\geq$ 150 ter $\geq$ 300 celic/ μ l)

Zdravljenje	Izhodiščno število EOS v krvi							
	≥150 celic/μl				≥300 celic/μl			
	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja
	N	Delež (95% IZ)	Delež razmerje (95% IZ)		N	Delež (95% IZ)	Delež razmerje (95% IZ)	
Vsa huda poslabšanja								
Študija DRI12544								

Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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)		
Študija QUEST								
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	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-vrednost = 0,0003, ^bp-vrednost = 0,0001, ^cp-vrednost = 0,0116, ^dp-vrednost = 0,0024, ^ep-vrednost <0,0001 (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave); ^fnominalna vrednost p < 0,0001.

Preglednica 13. Delež hudih poslabšanj v QUEST, opredeljeno po podskupinah izhodiščnega deleža izdihanega dušikovega dioksida (diNO)

Zdravljenje	Poslabšanja na leto			% zmanjšanja
	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	
diNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 ^a (0,25; 0,50)	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 ^a (0,28; 0,54)	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
diNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 ^a (0,18; 0,52)	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49)	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^anominalna p -vrednost <0,0001

V združeni analizi študij DRI12544 in QUEST so se ob aplikaciji 200 mg oziroma 300 mg dupilumaba vsak drugi teden hospitalizacije in/ali obiski urgence zaradi hudih poslabšanj zmanjšali za 25,5 % oziroma 46,9 %.

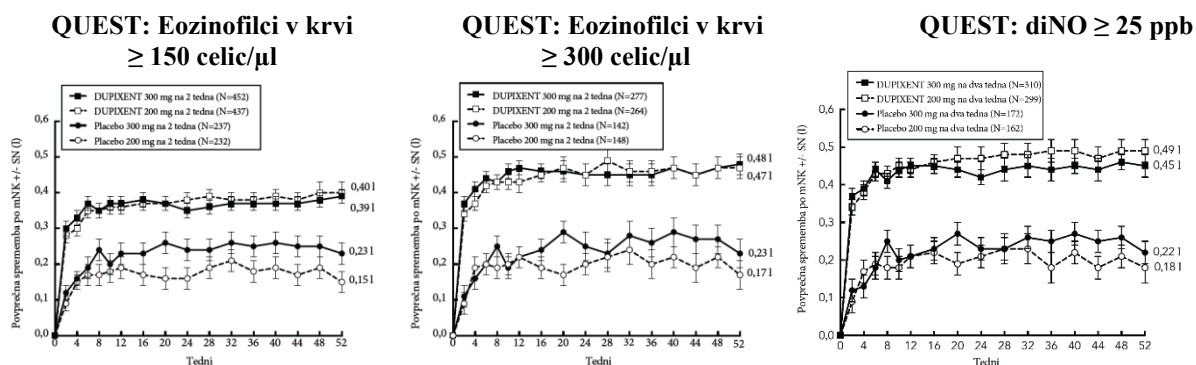
Delovanje pljuč

Klinično pomembna povišanja FEV₁ (FEV₁ - Forced expiratory volume in 1 second) pred bronhodilatatorjem so bila opažena po 12. tednih v študijah DRI12544 in QUEST. Pri bolnikih s

povišanimi izhodiščnimi vrednostmi bioloških označevalcev vnetja tipa 2 kot so eozinofilci ali diNO v krvi, (preglednica 14 in preglednica 15), je prišlo do večjega izboljšanja vrednosti FEV₁.

Značilna izboljšanja FEV₁ so opažali že v 2. tednu po prvem odmerku dupilumaba, tako z jakostjo 200 mg kot 300 mg, in so se ohranila do 24. tedna (DRI12544) in 52. tedna v QUEST (glejte sliko 1).

Slika 1: Povprečna sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem (l) od izhodišča skozi čas (izhodiščni eozinofilci ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l in diNO ≥ 25 ppb) v študiji QUEST



Preglednica 14: Povprečna sprememba vrednosti FEV₁ pred uporabo bronhodilatatorja od izhodišča do 12. tedna v študijah DRI12544 in QUEST (izhodiščne vrednosti eozinofilci v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l)

Zdravljenj e	Izhodiščna vrednost EOS v krvi					
	≥ 150 celic/ μ l			≥ 300 celic/ μ l		
	N	Razlika v povprečju LS od izhodišča L (%)	Razlika v povprečju LS v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Razlika v povprečju LS od izhodišča L (%)	Razlika v povprečju LS v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Študija DRI12544						
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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)	
Študija QUEST						
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)

vsak drugi teden						
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-vrednost <0,0001, ^bp-vrednost = 0,0004, ^cp-vrednost = 0,0008, ^dp-vrednost = 0,0063, ^ep-vrednost <0,0001 (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave);

^fnominalna vrednost p < 0,0001.

Preglednica 15: Povprečna sprememba FEV₁ pred bronhodilatatorjem po 12. in po 52. tednih v primerjavi z izhodiščem glede na podskupini izhodiščnega diNO v študiji QUEST

Zdravljene		12. teden		52. teden	
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča I (%)	Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)	Povprečna Δ po mNK od izhodišča I (%)	Povprečna razlika po mNK v prim. s placebom (95 % IZ)
diNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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 %)	
diNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	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 vsak drugi teden	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 %)	

^anominalna p-vrednost < 0,0001

Kakovost življenja/izidi po navedbi bolnikov pri astmi

Delež odziva vnaprej določenih opazovanih dogodkov ACQ-5 in AQLQ(S) so analizirali po 24 tednih (DRI12544 in VENTURE) oziroma 52 tednih (QUEST, preglednica 16). Delež odziva je bil opredeljen kot izboljšanje ocene za 0,5 ali več (lestvica od 0 do 6 pri ACQ-5 in od 1 do 7 pri AQLQ(S)). Izboljšanja ACQ-5 in AQLQ(S) so opazili že po 2 tednih in so se ohranila 24 tednov v študiji DRI12544 in 52 tednov v študiji QUEST. Podobne rezultate so opažali v študiji VENTURE.

Preglednica 16: Deleži odziva po ACQ-5 in AQLQ(S) po 52. tednih zdravljenja v študiji QUEST

PRO	Zdravljenje	EOS ≥ 150 celic/ μ l		EOS ≥ 300 celic/ μ l		diNO ≥ 25 ppb	
		N	Delež odziva %	N	Delež odziva (%)	N	Delež odziva (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	408	70,1	248	71,0	277	75,8

	Placebo	21 7	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg vsak drugi teden	39 5	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	20 1	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden	40 8	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	21 7	53,9	129	55,0	159	58,5

Študija zmanjševanja peroralnih kortikosteroidov (VENTURE)

Študija VENTURE je ovrednotila učinek dupilumaba na zmanjšanje uporabe vzdrževalnih peroralnih kortikosteroidov (PKS). Izhodiščne značilnosti so prikazane v Preglednici 9. Vsi bolniki so prejeli peroralne kortikosteroide najmanj 6 mesecev pred začetkom študije. Povprečna izhodiščna uporaba peroralnega kortikosteroida je bila v skupini s placebom 11,75 mg in v skupini z dupilumabom 10,75 mg.

V tem 24-tedenskem preskušanju je bilo poslabšanj astme (opredeljenih kot prehodno povečanje odmerka peroralnega kortikosteroida za vsaj 3 dni) za 59% manj med preiskovanci, ki so prejeli dupilumab, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (letni delež 0,65 med prvimi in 1,60 med drugimi, razmerje deležev 0,41 [95 % IZ 0,26, 0,63]), izboljšanje FEV₁ pred bronhodilatatorjem v primerjavi z izhodiščem pa je bilo po 24 tednih večje med preiskovanci, ki so prejeli dupilumab, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (povprečna sprememba po mNK za dupilumab v primerjavi s placebom 0,22 l [95 % IZ: 0,09 do 0,34 l]). Učinki na delovanje pljuč, peroralni steroid in zmanjšanje poslabšanj so bili podobni ne glede na izhodiščno raven bioloških označevalcev vnetja tipa 2 (npr. eozinofilcev v krvi, diNO). ACQ-5 in AQLQ(S) so ocenjevali tudi v študiji VENTURE in ugotovili podobna izboljšanja kot v študiji QUEST.

Rezultati primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov v študiji VENTURE so prikazani v preglednici 17.

Preglednica 17: Učinek dupilumaba na zmanjšanje odmerka PKS, študija VENTURE (izhodiščna vrednost eozinofilcev v krvi ≥ 150 in ≥ 300 celic/ μ l in diNO ≥ 25 ppb)

	Izhodiščna vrednost EOS v krvi ≥ 150 celic/ μ l		Izhodiščna vrednost EOS v krvi ≥ 300 celic/ μ l		diNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg vsak drugi teden N=57	Placebo N=57
Primarni opazovani dogodek (24. teden)						
Odstotek zmanjšanja PKS od izhodišča						
Povprečni celotni odstotek zmanjšanja od izhodišča (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Razlika (% [95 % IZ]) (dupilumab v prim. s placebom)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Mediani % zmanjšanja dnevnega odmerka PKS od izhodišča	100	50	100	50	100	50
Odstotek zmanjšanja od izhodišča	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1

100%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0%	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Brez zmanjšanja, kakršno koli povečanje odmerka PKS ali bolnik, izpadel iz študije						
Sekundarni opazovani dogodek (24. teden)a						
Delež bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje odmerka PKS na < 5 mg/dan	77	44	84	40	79	34
Razmerje obetov (95 % IZ)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aOcene modela z logistično regresijo.

^bnominalna p vrednost <0,0001

^cnominalna p vrednost=0,0001

^dnominalna p vrednost=0,0002

Dolgoročno podaljšana študija (TRAVERSE)

Dolgoročno varnost dupilumaba so ocenili v odprti podaljšani študiji (TRAVERSE) pri 2.193 odraslih in 89 mladostnikih z zmerno do hudo astmo, ki so sodelovali v predhodnih kliničnih preskušanjih dupilumaba (DRI12544, QUEST in VENTURE) (glejte poglavje 4.8). Učinkovitost merjena kot sekundarni opazovani dogodek, je bila podobna rezultatom pridobljenim v ključnih preskušanjih in se je ohranila do 96 tednov. Pri odraslih z astmo, odvisno od peroralnih kortikosteroidov, so do 96 tednov ugotavljali trajno zmanjšanje poslabšanj in ohranitev izboljšanja pljučne funkcije, kljub nadaljnjemu zmanjševanju odmerka peroralnega kortikosteroida ali prenehanju njegove uporabe.

Pediatrična študija (od 6. do 11. leta starosti; VOYAGE)

Učinkovitost in varnost dupilumaba pri pediatričnih bolnikih so ocenili v 52-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (VOYAGE) pri 408 bolnikih od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo, ki so uporabljali srednje do velike odmerke IKS ter eno zdravilo za obvladovanje ali pa samo velik odmerek IKS. Bolnike so randomizirali ali na dupilumab (N = 273) ali na ujemajoč se placebo (N = 135) vsak drugi teden na podlagi telesne mase ≤ 30 kg oziroma > 30 kg. Učinkovitost so ocenili v populaciji z vnetjem tipa 2, opredeljenim kot število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/μl ali diNO ≥ 20 ppb.

Primarni opazovani dogodek je bil letni delež hudih poslabšanj med 52-tedenskim s placebom nadzorovanim obdobjem, glavni sekundarni opazovani dogodek pa sprememba odstotka predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem od izhodišča do 12. tedna. Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili povprečna sprememba od izhodišča in deleži odziva, ocenjeno z ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA.

Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji VOYAGE so prikazane v preglednici 18, spodaj.

Preglednica 18. Demografske in izhodiščne značilnosti v študiji VOYAGE

Parameter	EOK ≥ 150 celic/μl ali diNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOK ≥ 300 celic/μl (N = 259)
Povprečna starost (leta) (std. odklon)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)

% žensk	34,3	32,8
% belcev	88,6	87,3
Povprečna telesna masa (kg)	36,09	35,94
Povprečno število poslabšanj v prejšnjem letu ($\pm$ std. odklon)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Odmerek IKS (%)		
Srednji	55,7	54,4
Visok	43,4	44,4
Izhodiščni FEV ₁ pred odmerkom (l) ($\pm$ std. odklon)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Povprečni odstotek predvidenega FEV ₁ (%) ($\pm$ std. odklon)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Povprečni odstotek reverzibilnosti ($\pm$ std. odklon)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Povprečna ocena ACQ-7-IA ($\pm$ std. odklon)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Povprečna ocena PAQLQ(S)-IA ($\pm$ std. odklon)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Zdravstvena anamneza atopije, % v celoti (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediani celotni IgE i.e./ml ($\pm$ std. odklon)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Povprečni diNO ppb ($\pm$ std. odklon)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% bolnikov z diNO $\geq$ 20 ppb	58	64,1
Povprečno izhodiščno število eozinofilcev ($\pm$ std. odklon) celic/ μ l	570 (380)	710 (360)
% bolnikov z EOK		
$\geq$ 150 celic/ μ l	94,6	0
$\geq$ 300 celic/ μ l	74	100

IKS = inhalacijski kortikosteroid, FEV₁ = forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi, ACQ7-IA = vprašalnik *Asthma Control Questionnaire-7* za uporabo spraševalca, PAQLQ(S)-IA = vprašalnik *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities* za uporabo spraševalca, AD = atopijski dermatitis, AR = alergijski rinitis, EOK = eozinofilci v krvi, diNO = delež izdihanega dušikovega oksida.

Dupilumab je med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja v primerjavi s placebom značilno zmanjšal letni delež poslabšanj hude astme v populaciji z vnetjem tipa 2 in populaciji, opredeljeni z izhodiščnim številom eozinofilcev v krvi $\geq$ 300 celic/ μ l ali izhodiščnim diNO $\geq$ 20 ppb. 12. teden so opažali klinično pomembna izboljšanja odstotka predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem. 24. teden so opažali tudi izboljšanje ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA, ki se je ohranilo po 52 tednih. 24. teden so opažali večja deleža odziva po ocenah ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA kot s placebom. Rezultati o učinkovitosti v študiji VOYAGE so prikazani v preglednici 19.

V populaciji z vnetjem tipa 2 je bila povprečna sprememba (po mNK) FEV₁ pred bronhodilatatorjem 12. teden v primerjavi z izhodiščem v skupini z dupilumabom 0,22 l in v skupini s placebom 0,12 l; povprečna sprememba po mNK v primerjavi s placebom je bila 0,10 l (95 % IZ: 0,04, 0,16). Učinek

zdravljenja se je med 52-tedenskim obdobjem ohranil in povprečna razlika (po mNK) v primerjavi s placebom je bila 52. teden 0,17 l (95 % IZ: 0,09, 0,24).

V populaciji, opredeljeni z izhodišnim številom eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l, je bila povprečna sprememba (po mNK) FEV₁ pred bronhodilatatorjem 12. teden v primerjavi z izhodiščem v skupini z dupilumabom 0,22 l in v skupini s placebom 0,12 l; povprečna sprememba (po mNK) v primerjavi s placebom je bila 0,10 l (95 % IZ: 0,03, 0,17). Učinek zdravljenja se je med 52-tedenskim obdobjem ohranil in povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 52. teden 0,17 l (95 % IZ: 0,09, 0,26).

V obeh populacijah za primarno učinkovitost sta se FEF25-75% in FEV₁/FVC hitro izboljšala (pojav razlike je bil opazen že 2. teden) in izboljšanje se je ohranilo med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja (glejte preglednico 19).

Preglednica 19: Delež hudih poslabšanj, povprečna sprememba FEV₁ in sprememba deležev odziva po ACQ-7-IA in PAQLQ(S)-IA od izhodišča v študiji VOYAGE

Zdravljenje	EOK ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb			EOK ≥ 300 celic/ μ l			diNO ≥ 20 ppb		
Letni delež hudih poslabšanj v 52 tednih									
	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	N	Delež (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 na 2 tedna (≥ 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 (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)	
Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV1 od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča i	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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	
Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV25-75 od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 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)

200 mg na 2 tedna (≥ 30 kg)									
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Povprečna sprememba odstotka FEV1/FVC od izhodišča po 12 tednih									
	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)	N	Povprečna Δ po mNK od izhodišča	Povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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 po 24 tednih^a									
	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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 po 24 tednih^a									
	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)	N	Delež odzivnih %	RO v prim. s placebom (95 % IZ)
Dupilumab 100 mg na 2 tedna (< 30 kg)/ 200 mg na 2 tedna (≥ 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	

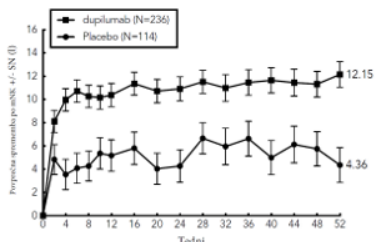
^aDelež odziva je bil opredeljen kot izboljšanje ocene za 0,5 ali več (lestvica od 0 do 6 pri ACQ-7-IA in od 1 do 7 pri PAQLQ(S)). ^bVrednost $p < 0,0001$, ^cvrednost $p < 0,001$, ^dvrednost $p < 0,01$ (vse statistično značilno v primerjavi s placebom s prilagoditvijo na večkratne primerjave), ^enominalna vrednost $p < 0,0001$, ^fnominalna vrednost $p < 0,01$, ^gnominalna vrednost $p < 0,05$.

Značilna izboljšanja v odstotku predvidenega FEV1 so opazili že po 2 tednih in so se ohranila do 52. tedna študije VOYAGE.

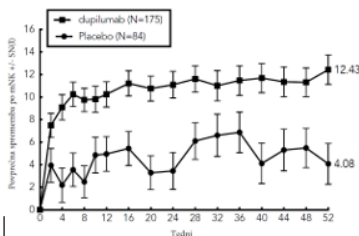
Izboljšanje odstotka predvidenega FEV₁ skozi čas v študiji VOYAGE je prikazano na sliki 2.

Slika 2: Povprečna sprememba odstotka predvidenega FEV₁ (l) pred bronhodilatatorjem od izhodišča skozi čas v študiji VOYAGE (izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb, izhodiščni eozinofilci ≥ 300 celic/ μ l in izhodiščni diNO ≥ 20 ppb)

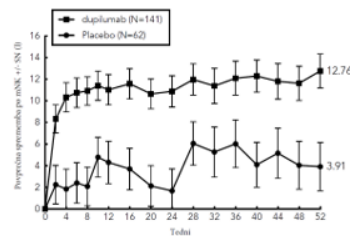
Izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 150 celic/ μ l ali diNO ≥ 20 ppb



Izhodiščno število eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l



Izhodiščni diNO ≥ 20 ppb



V študiji VOYAGE se je povprečno letno celotno število ciklov zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi zaradi astme v populaciji z vnetjem tipa 2 v primerjavi s placebom zmanjšalo za 59,3 % (0,350 [95 % IZ: 0,256, 0,477] v primerjavi z 0,860 [95 % IZ: 0,616, 1,200]). V populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l se je povprečno letno celotno število ciklov zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi zaradi astme v primerjavi s placebom zmanjšalo za 66,0 % (0,274 [95 % IZ: 0,188; 0,399] v primerjavi z 0,806 [95 % IZ: 0,563; 1,154]).

Dupilumab je 52. teden izboljšal celotno zdravstveno stanje, merjeno z lestvico EQ-VAS (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*), tako v populaciji z vnetjem tipa 2 kot v populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l; povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 4,73 (95 % IZ: 1,18; 8,28) v prvi in 3,38 (95 % IZ: -0,66; 7,43) v drugi.

Dupilumab je 52. teden zmanjšal vpliv astme pediatričnega bolnika na kakovost življenja skrbnika, merjeno z vprašalnikom PACQLQ (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) tako v populaciji z vnetjem tipa 2 kot v populaciji z izhodiščnim številom eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l; povprečna razlika po mNK v primerjavi s placebom je bila 0,47 (95 % IZ: 0,22; 0,72) v prvi in 0,50 (95 % IZ: 0,21; 0,79) v drugi.

Dolgoročna podaljšana študija (EXCURSION)

Učinkovitost dupilumaba, merjeno kot sekundarni opazovani dogodek, so ocenili pri 365 pediatričnih bolnikih z astmo (starih od 6 do 11 let) v dolgoročni podaljšani študiji (EXCURSION). Ugotovili so trajno zmanjšanje števila poslabšanj, ki so zahtevala sprejem v bolnišnico in/ali obiske ambulate nujne medicinske pomoči, zmanjšala se je tudi izpostavljenost sistemskim peroralnim kortikosteroidom. Trajno izboljšanje pljučne funkcije so opažali pri več parametrih, vključno z odstotkom predvidenega FEV₁, odstotkom predvidenega FVC, razmerjem FEV₁/FVC in odstotkom predvidenega FEF 25-75 %. Poleg tega je 75 % bolnikov do konca študije EXCURSION doseglo in/ali ohranilo normalno pljučno funkcijo z odstotkom predvidenega FEV₁ pred bronhodilatatorjem > 80 %. Učinkovitost se je ohranila v kumulativnem trajanju zdravljenja do 104 tedne (študiji VOYAGE in EXCURSION).

Klinična učinkovitost in varnost pri eozinofilnem ezofagitisu (EoE)

Pediatrični bolniki v starosti od 1 do 11 let z EoE

Učinkovitost in varnost dupilumaba pri pediatričnih bolnikih starih od 1 do 11 let z EoE so ocenili v dvodelni 52 tedenski študiji (EoE KIDS del A in del B). Vsi zajeti bolniki so morali imeti predhodno neuspešno običajno farmakoterapijo (zaviralci protonske črpalke), 77,5 % jih je pred vključitvijo prejelo drugo običajno farmakoterapijo (peroralne lokalne kortikosteroide) in 53,5 % bolnikov s peroralnimi lokalnimi kortikosteroidi ni bilo ustrezno urejenih, teh zdravil niso prenašali ali so bila pri

njih kontraindicirana. Primerni bolniki so imeli ≥ 15 intraepitelijskih eozinofilcev na polje velike povečave (eos/hpf – *eosinophils per high-power field*) kljub ciklu zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke (PPI) pred ali med obdobjem presejanja in anamnezo znakov in simptomov EoE. Del A je bilo 16-tedensko, randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano preskušanje vzporednih skupin. Del B je bilo obdobje podaljšanja z aktivnim zdravljenjem, v katerem so sheme zdravljenja z dupilumabom ocenjevali dodatnih 36 tednov.

V delu A so ocenjevali dupilumab v primerjavi s placebom ob uporabi odmernih shem, ki so temeljile na telesni masi (≥ 5 do < 15 kg (100 mg vsak 2. teden), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg vsak 2. teden) in ≥ 30 do < 60 kg (300 mg vsak 2. teden). Priporočena odmerna shema za dupilumab za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 11 let in s telesno maso ≥ 40 kg (300 mg vsak teden) je bila izbrana na podlagi simulacij s populacijskim farmakokinetičnim modelom, da bi izpostavljenost ustrezala tisti pri odraslih in pediatričnih bolnikih v starosti od 12 do 17 let z EoE, ki so prejeli 300 mg vsak teden in pri katerih je bilo to zdravljenje histološko in simptomatsko učinkovito [glejte poglavji 5.1 in 5.2].

V del A je bilo skupno zajetih 71 bolnikov. Povprečna starost je bila 7 let (razpon od 1 do 11 let), mediana telesna masa je bila 24,8 kg, 74,6 % je bilo dečkov, 87,3 % je bilo belcev, 9,9 % črncev in 1,4 % Azijcev. Skupno 55 bolnikov iz dela A je nadaljevalo v delu B.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v delu A je bil delež bolnikov, ki so po 16 tednih dosegli histološko remisijo, opredeljeno kot največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eos/hpf ter so imeli v primerjavi z izhodiščem spremembo naslednjih vrednosti: največjega števila ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev (eos/hpf), absolutne spremembe ocene povprečne stopnje na podlagi sistema histološkega ocenjevanja (EoEHSS), absolutne spremembe povprečne ocene stadija na podlagi EoEHSS in absolutne spremembe endoskopske referenčne ocene EoE (EoE-EREFs). Vpliv znakov EoE so merili z uporabo izidov po navedbi opazovalca; vprašalnik PESQ-C (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*) je služil oceni deleža dni z enim ali več znaki EoE, ocena PEESS (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*) pa je služila oceni pogostnosti in izrazitosti znakov EoE.

Rezultati učinkovitosti za del A so prikazani v preglednici 20 in spodaj.

Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti dupilumaba po 16 tednih pri preiskovancih v starosti od 1 do 11 let z EoE (EoE KIDS, del A)

	Dupilumab ^a N = 37	Placebo N = 34	Razlika v prim. s placebom (95 % IZ)
Primarni opazovani dogodek			
Delež preiskovancev, ki so dosegli histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundarni opazovani dogodki			
Delež preiskovancev, ki so dosegli največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Odstotna sprememba največjega števila ezofagealnih	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)

	Dupilumab^a N = 37	Placebo N = 34	Razlika v prim. s placebom (95 % IZ)
intraepitelijskih eozinofilcev (eos/hpf), povprečje po mNK (SN) ^c			
Absolutna sprememba ocene povprečne stopnje (0-3 ^d) na podlagi sistema histološkega ocenjevanja (EoEHSS) od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Absolutna sprememba ocene povprečnega stadija (0-3 ^d) na podlagi EoEHSS od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,048)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Absolutna sprememba endoskopske referenčne ocene EoE (EoE-EREFS) (0-18 ^e) od izhodišča, povprečje po mNK (SN)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^a Zdravilo DUPIXENT so ocenjevali z diferencirano odmernostjo, odvisno od telesne mase: ≥ 5 do < 15 kg (100 mg vsak 2. teden), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg vsak 2. teden) in ≥ 30 do < 60 kg (300 mg vsak 2. teden).

^b Za histološko remisijo je bila razlika odstotkov ocenjena po Mantel-Haenszelovi metodi s prilagoditvijo za izhodiščno skupino glede na telesno maso (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg in ≥ 30 do < 60 kg).

^c Razlika v absolutni spremembi ali odstotni spremembi je ocenjena z uporabo modela ANOVA z izhodiščno meritvijo kot sospremenljivko in z zdravljenjem in izhodiščni stratum telesne mase (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg in ≥ 30 do < 60 kg) kot fiksni faktorjema.

^d Razpon ocen EoEHSS od 0 do 3; višja ocena pomeni večjo resnost in obseg histoloških nepravilnosti.

^e Razpon skupne ocene EoE-EREFS od 0 do 18; višja ocena pomeni slabši endoskopski izvid glede vnetja in remodeliranja.

V delu A je histološko remisijo (največje število ezofagealnih intraepitelijskih eozinofilcev ≤ 6 eos/hpf) dosegel večji delež bolnikov, randomiziranih na dupilumab, kot bolnikov, randomiziranih na placebo. Delež preiskovancev s histološko remisijo, ugotovljen po 16 tednih zdravljenja v delu A, se je ohranil 52 tednov v delu B.

Po 16 tednih zdravljenja z dupilumabom v delu A so opažali številsko izboljšanje deleža dni z 1 ali več znaki EoE (PESQ-C) in se je ohranilo 52 tednov v delu B.

V delu A so po 16 tednih opažali nominalno pomembno izboljšanje pogostnosti in izrazitosti znakov EoE (PEESS-Caregiver). V delu B niso merili PEESS-Caregiver.

Odrasli in mladostniki z eozinofilnim ezofagitisom

Za klinične podatke o odraslih in mladostnikih z eozinofilnim ezofagitisom prosimo glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za dupilumab 300 mg.

Klinična učinkovitost pri kronični spontani urtikariji (KSU)

Program razvoja pri kronični spontani urtikariji (KSU) je obsegal tri randomizirane, dvojno slepe multicentrične, s placebom nadzorovane 24-tedenske študije zdravljenja z vzporednimi skupinami (študija CUPID A, študija CUPID B in študija CUPID C). V vseh kliničnih študijah pri KSU so dupilumab uporabljali v kombinaciji z antihistaminiki H1. Učinkovitost dupilumaba pri bolnikih s KSU podpirata študiji CUPID A in C, ki sta zajeli odrasle in pediatrične bolnike (od 6. do 17. leta

starosti), ki so bili simptomatski kljub uporabi antihistaminikov H1 in predhodno niso prejeli zdravljenja proti IgE. Varnost dupilumaba pri bolnikih s KSU podpirajo študije CUPID A, B in C. V študijah CUPID so bolniki v skupini z dupilumabom prejeli subkutane injekcije dupilumaba, in sicer 600 mg 1. dan, ki mu je vsak drugi teden sledilo 300 mg. Mladostniki s telesno maso < 60 kg so prejeli dupilumab v odmerku 400 mg 1. dan, ki mu je vsak drugi teden sledilo 200 mg.

Študiji CUPID A in C

V študijah CUPID A in C so ocenili učinkovitost dupilumaba pri udeležencih s KSU, ki so bili simptomatski kljub uporabi antihistaminikov H1 in predhodno niso prejeli zdravljenja proti IgE. Ti študiji sta zajeli 289 bolnikov, starih 6 let ali več, ki so bili randomizirani ali na prejemanje dupilumaba vsak drugi teden (N = 144) ali placebo (N = 145), dodanih osnovnemu zdravljenju z antihistaminikom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba ocene 7-dnevne aktivnosti urtikarije (UAS7 – urticaria activity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna. Izrazitost bolezni so merili z oceno tedenske aktivnosti urtikarije (UAS7, razpon: 0-42), ki je sestavljena iz tedenske ocene izrazitosti srbenja (ISS7, razpon: 0-21) in tedenske ocene števila urtikarij (HSS7, razpon: 0-21).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba 7-dnevne ocene izrazitosti srbenja (ISS7 – itch severity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna. Ocena ISS7 je bila opredeljena kot vsota dnevnih ocen izrazitosti srbenja (ISS), zabeleženih ob istem času v dnevu med 7-dnevnim obdobjem, in je segala od 0 do 21. Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila sprememba 7-dnevne ocene izrazitosti urtikarije (HSS7 – hives severity score over 7 days) od izhodišča do 24. tedna in delež bolnikov, ki so 24. teden dosegli $UAS7 \leq 6$ in $UAS7 = 0$.

Demografske in izhodiščne značilnosti v študijah CUPID A in C so prikazane v preglednici 21, spodaj.

Preglednica 21: Demografske in izhodiščne značilnosti v študijah CUPID A in C

Parameter	Študija CUPID A (N = 138)	Študija CUPID C (N = 151)	Združeni (N = 289)
Starost (leta), povprečje (std. odklon)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% moških	34,1	29,8	31,8
ITM (kg/m ²), povprečje (std. odklon)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Trajanje bolezni, povprečje (std. odklon)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Izhodiščna ocena UAS7, povprečje (std. odklon)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Huda bolezenska aktivnost KSU (ocena $UAS7 \geq 28$)	70,3	59,6	64,7
Izhodiščna ocena ISS7, povprečje (std. odklon)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Izhodiščna ocena HSS7, povprečje (std. odklon)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Izhodiščna ocena UCT, povprečje (std. odklon)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Izhodiščni celokupni IgE (i.e./ml), mediana	101,0	107,3	103,0

Rezultati za primarni in sekundarne opazovane dogodke v študijah CUPID A in C so prikazani v preglednici 22.

Preglednica 22: Rezultati primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov v študijah CUPID A in C

	Študija CUPID A			Študija CUPID C		
	Dupilumab (N = 70)	Placebo (N = 68)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b	Dupilumab (N = 74)	Placebo (N = 77)	Razlika (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b
Primarni opazovani dogodek						
Sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)
Sekundarni opazovani dogodki						
Sprememba ocene ISS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)
Sprememba ocene HSS7 od izhodišča do 24. tedna ^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)	Razmerje obetov (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b	Dupilumab (N = 74)	Placebo (N = 77)	Razmerje obetov (95 % IZ) za dupilumab v primerjavi s placebom ^b
Delež bolnikov z oceno UAS7 ≤ 6 po 24 tednih ^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)
Delež bolnikov z oceno UAS7 = 0 po 24 tednih ^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)

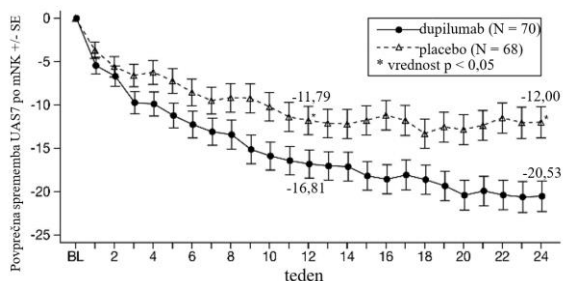
^a Vrednosti so prikazane kot povprečna sprememba od izhodišča po mNK (SN) za zvezne spremenljivke ter število in odstotek odzivnih bolnikov za binarne spremenljivke.

^b Razlika je povprečna razlika po mNK za zvezne spremenljivke in razmerje obetov za binarne spremenljivke.

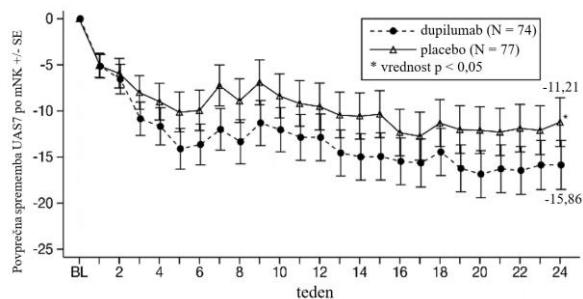
Zdravljenje z dupilumabom je med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja sčasoma prineslo izboljšanje ocene UAS7 (slika 3).

Slika 3: Povprečna sprememba ocene UAS7 od izhodišča do 24. tedna po mNK v populaciji ZNZ študij CUPID A in C

Slika 3a. Študija A



Slika 3b. Študija C



V 24-tedenskem obdobju so opažali podobno izboljšanje ocen HSS7 in ISS7.

Pediatrična populacija

Atopijski dermatitis

Varnost in učinkovitost dupilumaba so ugotovili pri pediatričnih bolnikih starih 6 mesecev in starejših z atopijskim dermatitisom. Uporabo dupilumaba v tej starostni skupini podpira študija AD-1526 v katero je bilo vključenih 251 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, študija AD-1652 v katero je bilo vključenih 367 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 11 let s hudim atopijskim dermatitisom in študija AD-1539 v katero je bilo vključenih 162 otrok v starosti od 6 mesecev do 5 let z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (med njimi jih je imelo 125 hud atopijski dermatitis).). Dolgoročno uporabo podpira študija AD-1434, ki je zajela 823 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 mesecev do 17 let; med njimi je bilo 275 mladostnikov, 368 otrok v starosti od 6 do 11 let in 180 otrok v starosti od 6 mesecev do 5 let. Varnost in učinkovitost sta se na splošno skladali med otroki v starosti od 6 mesecev do 5 let, otroki v starosti od 6 let do 11 let, mladostniki (od 12 do 17 let) in odraslimi bolniki z atopijskim dermatitisom (glejte poglavje 4.8). Varnost in učinkovitost nista ugotovljeni pri pediatričnih bolnikih z atopijskim dermatitisom, starih < 6 mesecev.

Astma

V študijo QUEST je bilo vključenih skupno 107 mladostnikov, starih od 12 do 17 let, z zmerno do hudo astmo. Prejemali so ali 200 mg (N = 21) ali 300 mg (N = 18) dupilumaba (ali ujemajočega se placeba 200 mg [N = 34] ali 300 mg [N = 34]) vsak drugi teden. Učinkovitost glede poslabšanj hude astme in delovanja pljuč so opazili pri mladostnikih in pri odraslih. Pri obeh odmerkih, 200 mg in 300 mg vsak drugi teden, so opazili pomembno izboljšanje FEV₁ (razlika v povprečju LS od izhodišča do 12. tedna) (0,36 l oziroma 0,27 l). Bolniki, ki so prejemali odmerek 200 mg vsak drugi teden, so imeli znižano stopnjo hudih poslabšanj, ki je bila skladna z odraslo populacijo. Varnostni profil pri mladostnikih je bil na splošno podoben kot pri odraslih.

V odprto dolgoročno študijo (TRAVERSE) je bilo vključenih skupno 89 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let z zmerno do hudo astmo. V tej študiji je bila učinkovitost merjena kot sekundarni opazovani dogodek, podobna rezultatom pridobljenim v ključnih preskušanjih in se je ohranila do 96 tednov.

Skupno je bilo v študijo VOYAGE, ki je ocenjevala odmerka 100 mg na 2 tedna in 200 mg na 2 tedna, vključenih 408 otrok od 6. do 11. leta starosti z zmerno do hudo astmo. Učinkovitost dupilumaba 300 mg na 4 tedne pri otrocih od 6. do 11. leta starosti je ekstrapolirana iz učinkovitosti 100 mg in 200 mg na 2 tedna v študiji VOYAGE ter 200 mg in 300 mg na 2 tedna pri odraslih in mladostnikih (študija QUEST). Bolniki, ki so dokončali obdobje zdravljenja v študiji VOYAGE, so lahko sodelovali v odprti podaljšani študiji (EXCURSION). V tej študiji je bilo odmerku 300 mg na 4 tedne izpostavljenih 18 bolnikov (≥ 15 kg do < 30 kg) od 365 bolnikov in varnostni profil je bil podoben kot v študiji VOYAGE. Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih z astmo, starih < 6 let, nista ugotovljeni.

Eozinofilni ezofagitis

Varnost in učinkovitost dupilumaba za zdravljenje EoE sta ugotovljeni za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 17 let. Uporabo dupilumaba v tej populaciji podpirajo ustrezne in dobro nadzorovane študije ter dodatni farmakokinetični podatki. Skupno 72 pediatričnih bolnikov v starosti od 12 do 17 let je 24 tednov prejemalo ali 300 mg dupilumaba enkrat na teden ali placebo (TREET dela A in B). Med njimi je bilo 37 bolnikov, v delih A in B zdravljenih z dupilumabom; 34 jih je nadaljevalo zdravljenje s 300 mg vsak teden dodatnih 28 tednov (TREET del C). Skupno 71 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 11 let je prejemalo 100 mg dupilumaba vsak 2. teden, 200 mg vsak 2. teden, 300 mg vsak 2. teden ali placebo 16 tednov (EoE KIDS del A). Med njimi je bilo 37 bolnikov, v delu A zdravljenih z dupilumabom, in vsi ti so nadaljevali zdravljenje s temi shemami dupilumaba dodatnih 36 tednov (EoE KIDS del B). Uporabo 300 mg dupilumaba vsak teden pri bolnikih v starosti od 1 do 11 let z EoE in telesno maso ≥ 40 kg podpira tudi populacijska farmakokinetična analiza [glejte poglavje 5.1]. Varnost in učinkovitost dupilumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih je bila podobna [glejte poglavje 4.8 in poglavje 5.1].

Kronična spontana urtikarija

V študije CUPID A, B in C je bilo vključenih skupno 12 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let s KSU; prejeli so 200 mg dupilumaba na 2 tedna (od 30 kg do < 60 kg), 300 mg na 2 tedna (≥ 60 kg) ali placebo. Uspešnost zdravljenja KSU z dupilumabom pri mladostnikih temelji na ekstrapolaciji učinkovitosti pri odraslih s to boleznijo. Priporočeni odmerek pri mladostnikih temelji na telesni masi.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z dupilumabom pri astmi za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Obveznosti glede načrtov pediatričnih preiskav za atopijski dermatitis in EoE so izpolnjene.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika dupilumaba je podobna tako pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, astmo in EoE.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem (s.c.) odmerku od 75 do 600 mg dupilumaba pri odraslih je bil mediani čas do največjekoncentracije v serumu (t_{max}) od 3 do 7 dni. S populacijsko farmakokinetično (FK) analizo ocenjena absolutna biološka uporabnost dupilumaba je podobna pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, astmo in KSU in znaša po subkutanem odmerku med 61% in 64 %.

Po uporabi začetnega odmerka 600 mg in odmerka 300 mg vsak drugi teden je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 16. tedna. V kliničnih preskušanjih je bila najnižja koncentracija (povprečje $\pm$ standardni odklon) v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih, med uporabo odmerka 300 mg vsak drugi teden od $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ do $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$, med uporabo odmerka 200 mg pa od $29,2 \pm 18,7$ do $36,5 \pm 22,2$ mg/l .

Porazdelitev

S populacijsko FK analizo ocenjeni volumen porazdelitve dupilumaba je bil približno 4,6 l; to kaže, da se dupilumab v prvi vrsti porazdeli v ožilju.

Biotransformacija

Dupilumab je beljakovina, zato specifičnih študij presnove niso izvedli. Pričakovati je, da se dupilumab razgradi v majhne peptide in posamezne aminokisline.

Izločanje

Odstranjevanje dupilumaba poteka vzporedno po linearni in nelinearni poti. Pri višjih koncentracijah se dupilumab odstranjuje v prvi vrsti po nesaturabilni proteolitični poti, pri nižjih koncentracijah pa prevladuje nelinearno, saturabilno odstranjevanje preko ciljnega IL-4R α .

Po zadnjem odmerku dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja 300 mg vsak teden, 300 mg vsak drugi teden, 200 mg vsak drugi teden, 300 mg vsak četrti teden ali 200 mg vsak četrti teden so se mediani časi znižanja pod spodnjo mejo zaznavnosti, ocenjeni s populacijsko farmakokinetično analizo, gibali od 9 -13 tednov pri odraslih in mladostnikih in so bili približno 1,5-krat oziroma 2,5-krat daljši pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let oz. pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let.

Linearnost/nelinearnost

Zaradi nelinearnega očistka se izpostavljenost dupilumabu, merjena s površino pod krivuljo koncentracije po času, po enkratnih subkutanem odmerkih od 75 do 600 mg povečuje bolj kot sorazmerno odmerku.

Posebne populacije

Spol

Spol ni bil povezan s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo.

Starejši

Od 1.539 bolnikov z atopijskim dermatitisom, vključno z bolniki z atopijskim dermatitisom dlani in stopal, ki so bili dupilumabu izpostavljeni v študiji 2. faze razpona odmerkov ali v študijah 3. faze, kontroliranih s placebom, je bilo skupno 71 bolnikov starih 65 let ali več. Čeprav med starejšimi in mlajšimi starostniki z atopijskim dermatitisom niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti, število starostnikov, starih 65 let ali več, ni bilo zadostno, da bi ugotovili, ali se odzovejo drugače kot mlajši starostniki.

Starost ni bila povezana s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo. Vendar pa je bilo v to analizo vključenih le 61 bolnikov, starih več kot 65 let.

Od 1.977 bolnikov z astmo, izpostavljenih dupilumabu, je bilo skupno 240 bolnikov starih 65 let ali več in 39 bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v tej starostni skupini sta bili podobni kot v celotni študijski populaciji.

Od 198 bolnikov s KSU, izpostavljenih dupilumabu, je bilo 30 starih 65 let ali več, vključno s 7 bolniki, starih 75 let ali več. Učinkovitost in varnost v tej starostni skupini sta bili podobni kot pri celotni študijski populaciji.

Rasa

Rasa ni bila povezana s kakšnim klinično pomembnim vplivom na sistemsko izpostavljenost dupilumabu, ugotovljeno s populacijsko FK analizo.

Okvara jeter

Ni pričakovati, da bi bil dupilumab, ki je monoklonsko protitelo, podvržen bistvenemu odstranjevanju skozi jetra. Kliničnih študij za ovrednotenje vpliva okvare jeter na farmakokinetiko dupilumaba niso izvedli.

Okvara ledvic

Ni pričakovati, da bi bil dupilumab, ki je monoklonsko protitelo, podvržen bistvenemu izločanju skozi ledvice. Kliničnih študij za ovrednotenje vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko dupilumaba niso izvedli. Populacijska FK analiza ni ugotovila, da bi blaga ali zmerna okvara ledvic klinično pomembno vplivala na sistemsko izpostavljenost dupilumabu. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo.

Telesna masa

Najnižja koncentracija dupilumaba je bila pri preiskovancih z večjo telesno maso nižja, vendar to ni pomembno vplivalo na učinkovitost.

Pediatrični bolniki

Atopijski dermatitis

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost pri odraslih in pediatričnih bolnikih v starosti od 6 do 17 let ni vplivala na očistek dupilumaba. Pri pediatričnih bolnikih v starosti od 6 mesecev do 5 let se je očistek povečeval s starostjo, vendar je to upoštevano v priporočeni shemi odmerjanja.

Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (mlajših od 6 mesecev ali s telesno maso < 5 kg) z atopijskim dermatitisom ni bila raziskana.

Pri mladostnikih z atopijskim dermatitisom, starih od 12 do 17 let, ki so prejeli odmerek 200 mg (< 60 kg) ali 300 mg (≥ 60 kg) vsak drugi teden, je bila povprečna najnižja koncentracija dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja ($\pm$ standardni odklon) $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Med otroki v starosti od 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom, ki so v študiji AD-1652 prejeli 300 mg vsak 4. teden (≥ 15 kg), je bila povprečna ($\pm$ standardni odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. V študiji AD-1434 je bila med otroki v starosti od 6 do 11 let, ki so začeli odmerjanje vsak 4. teden s 300 mg (≥ 15 kg) in katerih odmerek se je povečal na 200 mg vsak 2. teden (≥ 15 do < 60 kg) ali na 300 mg vsak 2. teden (≥ 60 kg), po 16 tednih povprečna ($\pm$ standardni odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Na podlagi farmakokinetičnih simulacij za otroke v starosti od 6 do 11 let, ki so prejeli 300 mg vsak 4. teden, začetna odmerka 300 mg 1. in 15. dan v stanju dinamičnega ravnovesja povzročita podobno izpostavljenost kot začetni odmerek 600 mg 1. dan.

Med otroki z atopijskim dermatitisom, starimi od 6 mesecev do 5 let, ki so na 4 tedne prejeli 300 mg (≥ 15 do < 30 kg) ali 200 mg (od ≥ 5 do < 15 kg) je bila povprečna najnižja koncentracija ($\pm$ standardni odklon) v stanju dinamičnega ravnovesja s 300 mg $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ in z 200 mg $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Farmakokinetika dupilumaba pri pediatričnih bolnikih (v starosti < 6 let) z astmo ni raziskana.

V študijo QUEST je bilo skupno vključenih 107 mladostnikov z astmo, starih od 12 do 17 let. Povprečni najnižji koncentraciji dupilumaba ($\pm$ standardni odklon) sta bili med uporabo 300 mg na 2 tedna $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ in med uporabo 200 mg na 2 tedna $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih-mladostnikih po korekciji za telesno maso niso ugotovili s starostjo povezanih razlik v farmakokinetiki.

V študiji VOYAGE so farmakokinetiko dupilumaba raziskali pri 270 bolnikih z zmerno do hudo astmo po subkutani uporabi 100 mg na 2 tedna (pri 91 otrocih s telesno maso < 30 kg) ali 200 mg na 2 tedna (pri 179 otrocih s telesno maso ≥ 30 kg). S populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni volumen porazdelitve dupilumaba je bil približno 3,7 l. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena do 12. tedna. Povprečna ($\pm$ std. odklon) najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ oziroma $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulacija 300-mg subkutanega odmerka na 4 tedne je pri otrocih od 6. do 11. leta starosti s telesno maso ≥ 15 kg do < 30 kg in ≥ 30 kg do < 60 kg pokazala predvideno najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja, ki je bila podobna opaženi najnižji koncentraciji med uporabo 200 mg na 2 tedna (≥ 30 kg) oziroma 100 mg na 2 tedna (< 30 kg). Poleg tega je simulacija 300-mg subkutanega odmerka na 4 tedne pri otrocih od 6. do 11. leta starosti s telesno maso ≥ 15 kg do < 60 kg pokazala predvideno najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja podobno tisti, ki je bila dokazano učinkovita pri odraslih in mladostnikih. Po zadnjem odmerku v stanju dinamičnega ravnovesja je bil s populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni mediani čas do zmanjšanja koncentracije dupilumaba pod spodnjo mejo zaznavne ob uporabi odmerkov 100 mg na 2 tedna, 200 mg na 2 tedna in 300 mg na 4 tedne od 14 do 18 tednov.

Eozinofilni ezofagitis

V klinični študiji (EoE KIDS del A) so farmakokinetiko dupilumaba proučevali pri 36 otrocih v starosti od 1 do 11 let z EoE, ki so prejeli dupilumab [≥ 5 do < 15 kg (100 mg vsak 2. teden), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg vsak 2. teden) in ≥ 30 do < 60 kg (300 mg vsak 2. teden)]. Povprečna koncentracija dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja $\pm$ SD je bila $163 \pm 60,8$ mcg/ml.

Simulacije za pediatrične bolnike v starosti od 1 do 11 let so izvedli s populacijskim farmakokinetičnim modelom za napovedovanje najnižje koncentracije dupilumaba v stanju dinamičnega ravnovesja takole: ≥ 15 do < 30 kg s prejetjem 200 mg vsak 2. teden (170 ± 78 mcg/ml), ≥ 30 do < 40 kg s prejetjem 300 mg vsak 2. teden (158 ± 63 mcg/ml) ali

≥ 40 kg s prejemanjem 300 mg vsak teden (276 ± 99 mcg/ml). Najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so simulirali tudi za odrasle in pediatrične bolnike v starosti od 12 do 17 let in za bolnike s telesno maso od ≥ 30 do < 40 kg, ki so prejeli 300 mg vsak 2. teden (159 ± 61 mcg/ml).

Kronična spontana urtikarija

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih (starih < 12 let) s KSU ni ugotovljena.

V študije CUPID A, B in C je bilo vključenih skupno 12 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let s KSU. Opažena koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 5 mladostnikih s KSU, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna ali 200 mg na 2 tedna, je bila znotraj razpona posameznih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih bolnikih s KSU, ki so 24 tednov prejeli 300 mg dupilumaba na 2 tedna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (vključno z opazovanimi dogodki varnostne farmakologije) in vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Mutagenega potenciala dupilumaba niso ocenili, vendar ni pričakovati, da bi monoklonska protitelesa spremenila DNA ali kromosome.

Študij kancerogenosti z dupilumabom niso izvedli. Ovrednotenje dokazov, ki so na voljo o zavrtju IL-4R α , in toksikoloških podatkov pri živalih z nadomestnimi protitelesi ne kaže, da bi imel dupilumab večji kancerogeni potencial.

Med študijo o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri opicah z uporabo nadomestnih protiteles, specifičnih za opičji IL-4R α , med uporabo odmerkov, ki zasitijo IL-4R α , niso opazili nenormalnosti pri plodovih.

Razširjena študija pred- in poporodnega razvoja ni pokazala neželenih učinkov pri samicah materah ali njihovem potomstvu do 6 mesecev po porodu/po rojstvu.

Študije plodnosti, izvedene pri mišjih samcih in samicah z uporabo nadomestnega protitelesa proti IL-4R α , niso pokazale okvare plodnosti (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-argininijev monoklorid
L-histidin
L-histidinijev monoklorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
natrijev acetat trihidrat
ledocetna kislina (E260)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po potrebi je mogoče napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1,14 ml raztopine v silikonizirani napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle iz stekla tipa 1 s fiksno nameščeno iglo iz nerjavnega jekla s tanko steno, številka 27, dolžine 12,7 mm (½ cole).

Velikost pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi
- skupno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi brizgami

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1,14 ml raztopine v silikoniziranem napolnjenem injekcijskem peresniku iz stekla tipa 1 s fiksno nameščeno iglo iz nerjavnega jekla s tanko steno, G 27, dolžine 12,7 mm.

Napolnjeni injekcijski peresnik je na voljo ali z okroglim pokrovčkom in ovalnim okencem za ogled, obkroženim s puščico, ali s kvadratnim pokrovčkom z grebeni in ovalnim okencem za ogled brez puščice.

Velikost pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik
- 2 napolnjena injekcijska peresnika
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
- skupno pakiranje s 6 (2 pakiranja po 3) napolnjenimi injekcijskimi peresniki

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izčrpna navodila za dajanje zdravila Dupixent v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku so navedena na koncu navodila za uporabo zdravila.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali blede rumena. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, se je ne sme uporabiti.

Potem, ko je 200 mg napolnjena injekcijska brizga ali napolnjeni injekcijski peresnik vzet iz hladilnika, je treba pustiti, da doseže sobno temperaturo do 25 °C, in sicer tako, da se jo pusti na sobni temperaturi 30 minut pred injiciranjem zdravila Dupixent.

Napolnjene injekcijske brizge ali napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme izpostavljati vročini ali neposredni sončni svetlobi in se je ne sme pretresati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Po uporabi je treba dati napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik v vsebnik, odporen proti prebadanju, in zavreči, kot zahtevajo lokalni predpisi. Vsebnika ne reciklirajte.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. september 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 2. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE

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

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA
Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 300 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle
2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte
Odprite tukaj
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / / .

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/005 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle

EU/1/17/1229/006 2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 300 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE PODATKE ZA MODRO
OKENCE)**

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 300 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat,
polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte
Odprite tukaj
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / / .

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/008 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 300 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)**

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 300 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbata 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne sme prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Ne stresajte

Odprite tukaj

[Vključiti QR kodo]

dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/008 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dupixent 300 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**
NALEPKA
Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 300 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA**

Napolnjen injekcijski peresnik 300 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbata 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

2 napolnjena injekcijska peresnika

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Ne stresajte

Odprite tukaj

[Vključiti QR kodo]

dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/017 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1229/018 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/17/1229/020 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
EU/1/17/1229/026 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1229/027 2 napolnjena injekcijska peresnika

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dupixent 300 mg injekcijski peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****Napolnjen injekcijski peresnik 300 mg – Skupno pakiranje (vključuje podatke za modro okence)****1. IME ZDRAVILA**

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 6 (2 pakiranj po 3) napolnjenih injekcijskih peresnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte.
Odprite tukaj.
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/028 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (2 pakiranja po 3)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 300 mg injekcijski peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****Napolnjen injekcijski peresnik 300 mg – Skupno pakiranje (brez podatkov za modro okence)****1. IME ZDRAVILA**

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

3 napolnjeni injekcijski peresniki
Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne sme prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte.
Odprite tukaj.
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/028 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (2 pakiranja po 3)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 300 mg injekcijski peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

Napolnjen injekcijski peresnik 300 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 200 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Ne stresajte

Odprite tukaj

[Vključiti QR kodo]

dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / /

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/009 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle

EU/1/17/1229/010 2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 200 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE PODATKE ZA MODRO OKENCE)**

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 200 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbitat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte
Odprite tukaj
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / /

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/012 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 200 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)**

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 200 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle

2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle

Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne sme prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Ne stresajte

Odprite tukaj

[Vključiti QR kodo]

dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/0/00/0000/012 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom igle (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dupixent 200 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

Napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle 200 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/1,14 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

Napolnjen injekcijski peresnik 200 mg

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

2 napolnjena injekcijska peresnika

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Ne stresajte

Odprite tukaj

[Vključiti QR kodo]

dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / / .

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/013 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1229/014 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/17/1229/016 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
EU/1/17/1229/023 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1229/024 2 napolnjena injekcijska peresnika

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dupixent 200 mg peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

Napolnjen injekcijski peresnik 200 mg – Skupno pakiranje (vključuje podatke za modro okence)

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 6 (2 pakiranj po 3) napolnjenih injekcijskih peresnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte
Odprite tukaj
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: / /

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/025 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (2 pakiranja po 3)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dupixent 200 mg peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA**

Napolnjen injekcijski peresnik 200 mg – Skupno pakiranje (brez podatkov za modro okence)

1. IME ZDRAVILA

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
dupilumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbata 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

3 napolnjeni injekcijski peresniki
Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne sme prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Ne stresajte
Odprite tukaj
[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Dupixent je lahko shranjeno pri sobni temperaturi do največ 25 °C v obdobju do 14 dni, če je zaščiteno pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po tem, ko je bilo vzeto iz hladilnika, ali ga zavreči.

Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika: ///

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1229/025 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (2 pakiranja po 3)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dupixent 200 mg peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

Napolnjen injekcijski peresnik 200 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Dupixent 200 mg injekcija
dupilumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

[Vključiti QR kodo]
dupixent.eu

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/1,14 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi dupilumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent
3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dupixent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent vsebuje učinkovino dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protitelo (vrsta specializiranih beljakovin), ki preprečuje delovanje beljakovin interleukinov IL-4 in IL-13. Ti dve beljakovini imata pomembno vlogo pri nastanku znakov in simptomov atopijskega dermatitisa, astme, kroničnega rinosinuzitisa z nosno polipozo (KRSzNP), nodularnega pruriga (NP), eozinofilnega ezofagitisa (EoE), kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in kronične spontane urtikarije (KSU).

Za kaj uporabljamo zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, znanim tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje otrok s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 11 let. Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za ekcem, ki jih nanese na kožo, ali pa se uporablja samo.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za astmo za vzdrževalno zdravljenje hude astme pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, ki bolezni nimajo urejene s svojimi trenutnimi zdravili za astmo (npr. s kortikosteroidi).

Zdravilo Dupixent se skupaj z drugimi zdravili uporablja tudi za vzdrževalno zdravljenje KRSzNP pri odraslih, ki bolezni nimajo urejene s svojim trenutnim zdravljenjem KRSzNP. Zdravilo Dupixent lahko tudi zmanjša potrebo po operaciji in potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih, ki imajo zmeren do hud nodularni prurigo (NP), imenovan tudi kronični nodularni prurigo (KNPG). Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za NP, ki jih nanese na kožo, lahko pa se uporablja tudi sam.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa (EoE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za vzdrževalno zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) pri odraslih z neurejeno KOPB.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmerno do hudo kronično spontano urtikarijo (KSU), ki ni obvladana z antihistaminiki, pri bolnikih, ki za zdravljenje KSU niso prejeli blokatorjev imunoglobulinov E.

Kako deluje zdravilo Dupixent

Uporaba zdravila Dupixent za atopijski dermatitis (atopijski ekcem) lahko izboljša stanja kože in zmanjša srbenje. Dokazano je, da zdravilo Dupixent izboljša tudi bolečine, anksioznost in depresijo, povezane z atopijskim dermatitisom. Poleg tega zdravilo Dupixent pomaga izboljšati motnje spanja in celotno kakovost življenja.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečevati hude napade astme (poslabšanja) in lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko tudi pomaga zmanjšati količino druge skupine zdravil, ki jih potrebujete za obvladovanje astme in jih imenujemo peroralni kortikosteroidi, s tem ko preprečuje hude napade astme in vam izboljša dihanje.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečiti zmerne ali hude napade (poslabšanja) KOPB in vam lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko pomaga izboljšati tudi celotne simptome KOPB.

Uporaba zdravila Dupixent pri KSU vam lahko izboljša stanje kože, ker zmanjša srbenje in koprivnico.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent

Ne uporabljajte zdravila Dupixent

- če ste alergični na dupilumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6); Če menite, da bi lahko bili alergični, ali če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Dupixent posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dupixent se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro:

Zdravilo Dupixent **ni rešilno zdravilo** in ga ne smete uporabljati za zdravljenje nenadnega napada astme ali KOPB.

Vsakič, ko dobite novo pakiranje zdravila Dupixent, je pomembno, da si zapišete ime zdravila, datum uporabe in številko serije (ta je navedena na pakiranju poleg oznake »Lot«) in te podatke shranite na varnem mestu.

Alergijske reakcije

- Redko lahko zdravilo Dupixent povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi (preobčutljivostnimi) reakcijami ter anafilaktično reakcijo in angioedemom. Te reakcije se lahko pojavijo od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju zdravila Dupixent. Med uporabo zdravila Dupixent morate biti pozorni na znake takšnih reakcij (npr. na težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika, omedlevico, omotico, občutek vrtoглаvosti (nizek krvni pritisk) zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, otekle bezgavke, koprivnico (urtikarijo), srbenje, bolečine v sklepih, izpuščaj na koži). Ti znaki so navedeni v 4. poglavju pod naslovom "Resni neželeni učinki".
- Če opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, prenehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom oziroma takoj poiščite zdravniško pomoč.

Eozinofilna stanja

- Redko se lahko bolnikom, ki uporabljajo zdravila za astmo, pojavi vnetje žil ali pljuč zaradi povečanja števila določenih belih krvnih celic (eozinofilija).
- Ni znano, ali to povzroča zdravilo Dupixent. Običajno, ne pa vedno, se to zgodi pri osebah, zdravljenih s steroidnim zdravilom, ki so ga prenehali uporabljati ali pa so jim zmanjšali njihov odmerek.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi kombinacija simptomov, npr. gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali omrtvičenost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov in/ali izpuščaj.

Okužbe z zajedavci (črevesnimi zajedavci)

- Zdravilo Dupixent lahko poslabša odpornost proti okužbam, ki jih povzročajo paraziti (zajedavci). Če že imate kakšno zajedavsko okužbo, jo je treba zdraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom Dupixent.
- Posvetujte se z zdravnikom, če imate drisko, vetrove, razdražen želodec, mastno blato ali dehidracijo (ste izsušeni): to so lahko znaki okužbe z zajedavci.
- Če živite na območju, kjer so takšne okužbe pogoste, ali če potujete na takšno območje, se posvetujte z zdravnikom.

Astma

Če imate astmo in uporabljate zdravila za astmo, jemanje zdravil za astmo ne spreminjajte oz. jih ne prenehajte uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Preden prenehate uporabljati zdravilo Dupixent ali če astma ni kontrolirana ali se med zdravljenjem s tem zdravilom poslabša, se morate posvetovati z zdravnikom.

Težave z očmi

V primeru novonastalih težav z očmi ali poslabšanja obstoječih težav, vključno z bolečinami v očeh in spremembami vida, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 6 mesecev.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z astmo, mlajših od 6 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KRSzNP, mlajših od 18 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z NP, mlajših od 18 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent pri otrocih s KOPB, mlajših od 18 let, niso znane.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Dupixent

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati:

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste nedavno opravili kakšno cepljenje ali imate predvideno kakšno cepljenje.

Druga zdravila za astmo

Ne prenehajte uporabljati zdravil za astmo in ne zmanjšujte njihovega odmerka, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

- Ta zdravila (zlasti kortikosteroidna zdravila) je treba opustiti postopoma.
- To je potrebno storiti pod skrbnim nadzorom zdravnika in odvisno od vašega odziva na zdravilo Dupixent.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani, zato se je uporabi zdravila Dupixent med obdobjem nosečnosti bolje izogniti, razen če vam zdravnik svetuje, da ga uporabite.
- Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali boste uporabljali zdravilo Dupixent. Enega in drugega ne smete početi hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Dupixent vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Dupixent vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 300 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Dupixent vsebuje polisorbato

To zdravilo vsebuje 4 mg polisorbata 80 v vsakem 300 mg odmerku (2 ml). Polisorbato lahko povzroči alergične reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali ima vaš otrok katero od znanih alergij.

3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Dupixent se daje

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Dupixent potrebujete.

Priporočeni odmerek za odrasle z atopijskim dermatitisom

Pri atopijskem dermatitisu je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- temu sledi vsak drugi teden 300 mg v obliki subkutane injekcije.

Priporočeni odmerek za mladostnike z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (stare od 12 do 17 let) z atopijskim dermatitisom je odvisen od telesne mase:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke z atopijskim dermatitisom (starost od 6 do 11 let) temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden* , začenši 4 tedne po odmerku 15. dan
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

* Odmerek je mogoče na podlagi zdravnikovega mnenja povečati na 200 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg vsak 4. teden
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg vsak 4. teden

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike z astmo (stare 12 let ali več)

Za bolnike s hudo astmo, ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali za odrasle s pridruženim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- temu sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Za vse druge bolnike s hudo astmo je priporočeni odmerek zdravila Dupixent

- začetni odmerek 400 mg (dve 200 mg injekciji),
- temu sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za otroke z astmo

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke (od 6. do 11. leta starosti) z astmo temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na dva tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na dva tedna

Pri bolnikih od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom bo glede pravega odmerka zdravila Dupixent odločil zdravnik.

Priporočeni odmerek za odrasle s kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo (KRSzNP)

Pri KRSzNP je priporočeni prvi odmerek 300 mg, ki mu sledi 300 mg vsake 2 tedna v obliki subkutane injekcije.

Priporočeni odmerek pri odraslih z nodularnim prurigom (NP)

Za bolnike z nodularnim prurigom je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- nato 300 mg vsak drugi teden v subkutani injekciji.

Priporočeni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 1 leto ali več) z eozinofilnim ezofagitisom (EoE)

Bolnikova telesna masa	Odmerek
≥15 do <30 kg	200 mg vsak 2. teden
≥30 do <40 kg	300 mg vsak 2. teden
≥40 kg	300 vsak teden

Priporočeni odmerek pri odraslih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)

Pri KOPB je priporočeni odmerek zdravila Dupixent 300 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za odrasle s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato 300 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za mladostnike s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (od 12. do 17. leta starosti) s kronično spontano urtikarijo temelji na telesni masi.

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Injiciranje zdravila Dupixent

Zdravilo Dupixent se daje z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija). Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se morate odločiti, ali si boste zdravilo Dupixent injicirali sami.

Preden si injicirate zdravilo Dupixent, vas morata zdravnik ali medicinska sestra ustrezno usposobiti. Injekcijo zdravila Dupixent vam lahko po ustreznem usposabljanju s strani zdravnika ali medicinske sestre injicira tudi oseba, ki skrbi za vas (vaš skrbnik).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje en odmerek zdravila Dupixent (300 mg). Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.

Pred uporabo zdravila Dupixent natančno preberite "Navodila za uporabo" na koncu navodila za uporabo zdravila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli

Če uporabite večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli, ali če odmerek uporabite prezgodaj, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Dupixent

Če ste pozabili injicirati odmerek zdravila Dupixent, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Poleg tega:

Če zdravilo Dupixent uporabljate **vsak teden** in izpustite odmerek:

- zdravilo Dupixent injicirajte čim prej in začnite nov urnik uporabe vsak teden od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če zdravilo uporabljate **vsak drugi teden** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte do časa za naslednji načrtovani odmerek in zdravilo Dupixent injicirajte takrat.

Če zdravilo uporabljate **na 4 tedne** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, začnite nov urnik uporabe na 4 tedne od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dupixent

Ne prenehajte uporabljati zdravila Dupixent, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dupixent lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z redkimi primeri alergijskih (preobčutljivostnih) reakcij, vključno z anafilaktično reakcijo, reakcijo serumske bolezni, serumski bolezni podobno reakcijo; znaki lahko vključujejo:

- težave z dihanjem
- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- omedlevica, omotica, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk)
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- otekline brezgavke
- koprivnica
- srbenje
- bolečine v sklepih
- izpuščaj na koži

Če se vam pojavi alergijska reakcija, nehaite uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (npr. lokalizirana pordelost, oteklost, srbenje in bolečina, podplutbe)
- pordelost in srbenje oči
- okužba oči
- herpes (na ustnicah in koži)
- zvišanje števila določene vrste belih krvnih celic (eozinofilcev)
- bolečina v sklepih (artralgija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- srbenje, pordelost in oteklost očesnih vek
- vnetje na očesni površini, včasih z zamegljenim vidom (keratitis)
- obrazni izpuščaj ali rdečina
- suhost oči

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude alergijske (preobčutljivostne) reakcije
- razjede na zunanji, prozorni plasti očesa, včasih z zamegljenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z astmo

Pogosti: podančice (enterobioza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dupixent

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi je mogoče napolnjeno injekcijsko brizgo vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, spremenjene barve ali vsebuje delce. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dupixent

- Učinkovina je dupilumab.
- Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine za injiciranje (injekciji).
- Druge sestavine so L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Dupixent in vsebina pakiranja

Zdravilo Dupixent je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v stekleni napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle.

Zdravilo Dupixent je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 ali po 2 napolnjeni 300 mg injekcijski brizgi, ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Withrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: 800 536389

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

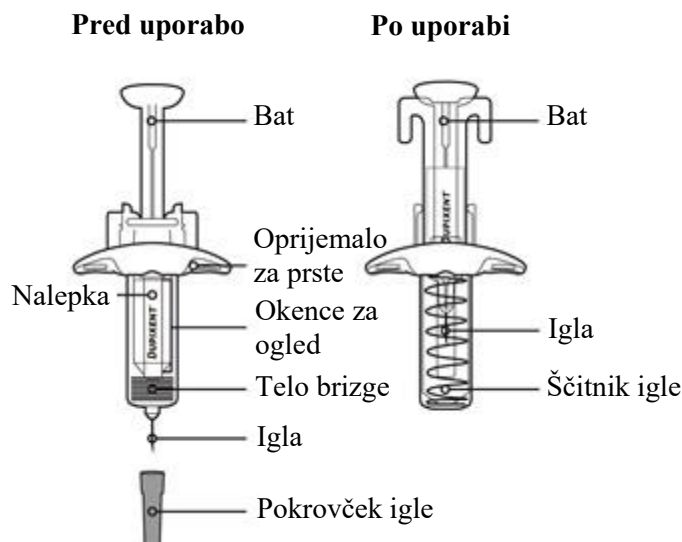
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjene injekcijske brizge zdravila Dupixent s ščitnikom igle.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo. Vsebuje 300 mg zdravila Dupixent za injiciranje pod kožo (subkutana injekcija).

Ne poskušajte si sami dati injekcije ali zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik.

- Pred uporabo brizge natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Z zdravstvenim delavcem se pogovorite, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Preden si prvič injicirate zdravilo, zdravstvenega delavca prosite, naj vam pokaže, kako pravilno uporabljati brizgo.
- Vsakič, ko zdravilo injicirate, uporabite drugo mesto injiciranja.
- **Ne uporabite** brizge, če vam je padla na trdo površino ali je poškodovana.
- **Ne uporabite** brizge, če ji pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne dotikajte** se bata, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne odstranjujte** morebitnih zračnih mehurčkov v brizgi.
- Za pomoč pri preprečevanju naključnih poškodb z iglo je vsaka napolnjena injekcijska brizga opremljena s ščitnikom igle; ta se samodejno sproži in prekrije iglo, potem ko ste injicirali zdravilo.
- Bata brizge nikoli **ne vlecite ven**.
- Brizge nikoli **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Brizgo/brizge shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Neuporabljene brizge shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

- Zdravila Dupixent **ne shranjujete** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Brizge nikoli **ne pretresajte**.
- Brizge **ne segrevajte**.
- Brizge **ne zamrzujte**.
- Brizge **ne izpostavljajte** neposredni sončni svetlobi.

1. korak: Vzemite brizgo

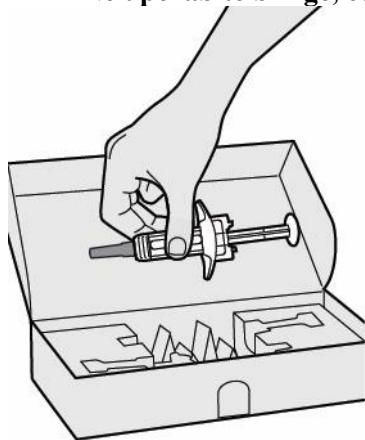
Vzemite brizgo iz škatle tako, da jo primete na sredi telesa brizge.



Ne snemite pokrovčka igle, dokler niste povsem pripravljeni za injiciranje.



Ne uporabite brizge, če je padla na trdo podlago ali je poškodovana.



2. korak: Pripravite vse potrebno

Poskrbite, da boste imeli pripravljeno naslednje:

- napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Dupixent
- 1 alkoholni listič*
- 1 kos vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte 12. korak)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

Poglejte nalepko:

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.
- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmerki.



Če je rok uporabnosti že potekel, brizge ne uporabite.



Zdravila Dupixent ne shranjujete na sobni temperaturi več kot 14 dni.



3. korak: Preglejte zdravilo

Skozi okence za ogled v brizgi preglejte zdravilo:

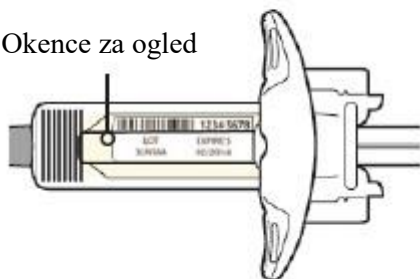
Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.



Brizge ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje kosme ali delce.

Okence za ogled



4. korak: Počakajte 45 minut

Brizgo za vsaj 45 minut položite na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo.



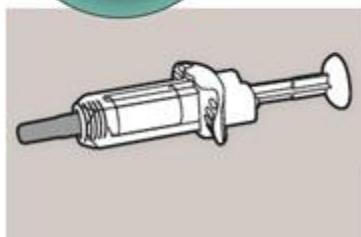
Brizge ne segrevajte v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi oz. na direktni sončni svetlobi.



Brizge ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.



Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.



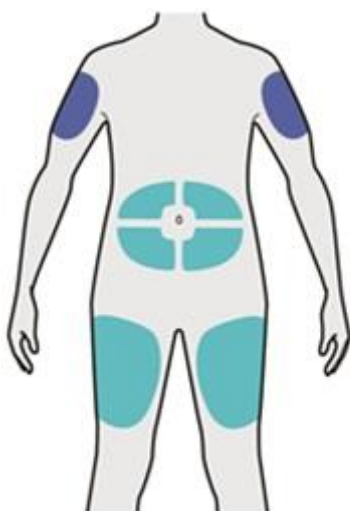
5. korak: Izberite mesto

Izberite mesto injiciranja

- Injicirate lahko v stegno ali v trebuh; izjema je le predel 5 cm okrog popka.
- Če vam zdravilo injicira nekdo drug, lahko uporabi tudi zunanji del nadlakti.
- Vsakič, ko zdravilo injicirate, uporabite drugo mesto injiciranja.



Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, ima modrice ali je zabrazgotinjena.



-  - za samoinjiciranje ali ko injicira skrbnik
-  - samo ko injicira skrbnik

6. korak: Očistite mesto

Umijte si roke.

Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.

Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.



Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.



7. korak: Snemite pokrovček

Brizgo primite na sredi telesa brizge in tako, da je igla usmerjena proč od vas, in snemite pokrovček igle.

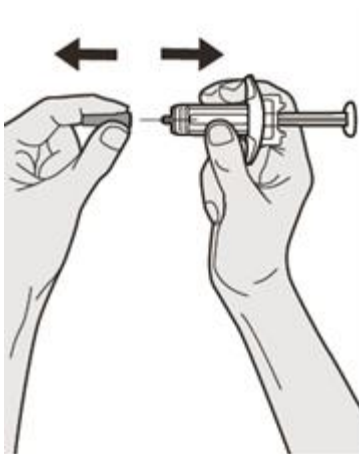


Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.



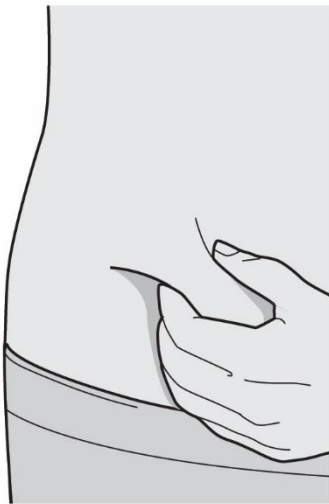
Pazite, da se ne boste dotaknili igle.

Zdravilo injicirajte takoj potem, ko ste odstranili pokrovček igle.



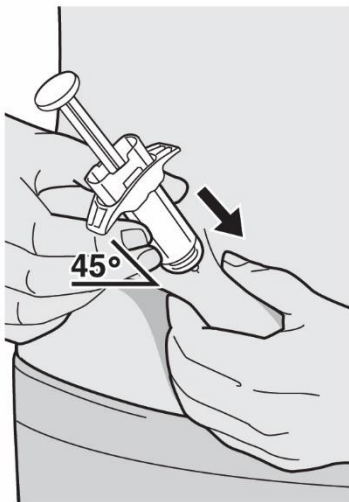
8. korak: Stisnite kožo

Stisnite gubo kože na mestu injiciranja, kot prikazuje slika.



9. korak: Zabodite iglo

Zabodite iglo do konca v kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj.



10. korak: Potisnite bat

Izpustite gubo.

Bat počasi in enakomerno potisnite, kolikor daleč gre, dokler ni brizga prazna.

Opomba: Čutili boste nekaj upora. To je normalno.



11. korak: Sprostite in izvlecite iglo

Dvignite palec, da boste sprostili bat, dokler igla ni pokrita s ščitnikom igle, nato brizgo odstranite z mesta injiciranja.

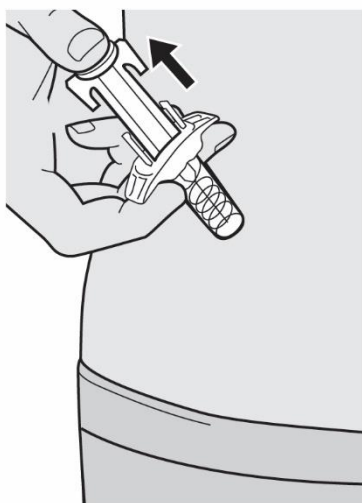
Če opazite nekaj krvi, s kosmom vate ali zložencem gaze rahlo pritisnite na mesto injiciranja.



Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.



Ne drgnite kože po injiciranju.



12. korak: Zavržite

Brizgo in pokrovček igle varno zavržite v vsebnik, odporen proti prebadanju.



Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.

Vsebnik vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.



Navodilo za uporabo

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent
3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dupixent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent vsebuje učinkovino dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protitelo (vrsta specializiranih beljakovin), ki preprečuje delovanje beljakovin interleukinov IL-4 in IL-13. Ti dve beljakovini imata pomembno vlogo pri nastanku znakov in simptomov atopijskega dermatitisa, astme, kroničnega rinosinuzitisa z nosno polipozo (KRSzNP) in nodularnega pruriga (NP), eozinofilnega ezofagitisa (EoE), kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in kronične spontane urtikarije (KSU).

Za kaj uporabljamo zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov starih 12 let ali več z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, znanim tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje otrok s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 11 let (glejte poglavje Otroci in mladostniki). Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za ekcem, ki jih nanesete na kožo, ali pa se uporablja samo.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za astmo za vzdrževalno zdravljenje hude astme pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, ki bolezni nimajo urejene s svojimi trenutnimi zdravili za astmo (npr. s kortikosteroidi).

Zdravilo Dupixent se skupaj z drugimi zdravili uporablja tudi za vzdrževalno zdravljenje KRSzNP pri odraslih, ki bolezni nimajo urejene s svojim trenutnim zdravljenjem KRSzNP. Zdravilo Dupixent lahko tudi zmanjša potrebo po operaciji in potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih, ki imajo zmeren do hud nodularni prurigo (NP), imenovan tudi kronični nodularni prurigo (KNPG). Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za NP, ki jih nanesete na kožo, lahko pa se uporablja tudi sam.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa (EoE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za vzdrževalno zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) pri odraslih z neurejeno KOPB.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmerno do hudo kronično spontano urtikarijo (KSU), ki ni obvladana z antihistaminiki, pri bolnikih, ki za zdravljenje KSU niso prejeli blokatorjev imunoglobulinov E.

Kako deluje zdravilo Dupixent

Uporaba zdravila Dupixent za atopijski dermatitis (atopijski ekcem) lahko izboljša stanja kože in zmanjša srbenje. Dokazano je, da zdravilo Dupixent izboljša tudi bolečine, anksioznost in depresijo, povezane z atopijskim dermatitisom. Poleg tega zdravilo Dupixent pomaga izboljšati motnje spanja in celotno kakovost življenja.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečevati hude napade astme (poslabšanja) in lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko tudi pomaga zmanjšati količino druge skupine zdravil, ki jih potrebujete za obvladovanje astme in jih imenujemo peroralni kortikosteroidi, s tem ko preprečuje hude napade astme in vam izboljša dihanje.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečiti zmerne ali hude napade (poslabšanja) KOPB in vam lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko pomaga izboljšati tudi celotne simptome KOPB.

Uporaba zdravila Dupixent pri KSU vam lahko izboljša stanje kože, ker zmanjša srbenje in koprivnico.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent

Ne uporabljajte zdravila Dupixent

- če ste alergični na dupilumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6); Če menite, da bi lahko bili alergični, ali če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Dupixent posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dupixent se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro:

Zdravilo Dupixent **ni rešilno zdravilo** in ga ne smete uporabljati za zdravljenje nenadnega napada astme ali KOPB.

Vsakič, ko dobite novo pakiranje zdravila Dupixent, je pomembno, da si zapišete ime zdravila, datum uporabe in številko serije (ta je navedena na pakiranju poleg oznake »Lot«) in te podatke shranite na varnem mestu.

Alergijske reakcije

- Redko lahko zdravilo Dupixent povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi (preobčutljivostnimi) reakcijami ter anafilaktično reakcijo in angioedemom. Te reakcije se lahko pojavijo od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju zdravila Dupixent. Med uporabo zdravila Dupixent morate biti pozorni na znake takšnih reakcij (npr. na težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika, omedlevico, omotico, občutek vrtoглаvosti (nizek krvni pritisk) zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, otekle bezgavke, koprivnico (urtikarijo), srbenje, bolečine v sklepih, izpuščaj na koži). Ti znaki so navedeni v 4. poglavju pod naslovom "Resni neželeni učinki".
- Če opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, prenehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom oziroma takoj poiščite zdravniško pomoč.

Eozinofilna stanja

- Redko se lahko bolnikom, ki uporabljajo zdravila za astmo, pojavi vnetje žil ali pljuč zaradi povečanja števila določenih belih krvnih celic (eozinofilija).
- Ni znano, ali to povzroča zdravilo Dupixent. Običajno, ne pa vedno, se to zgodi pri osebah, zdravljenih s steroidnim zdravilom, ki so ga prenehali uporabljati ali pa so jim zmanjšali njihov odmerek.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi kombinacija simptomov, npr. gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali omrtvičenost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov in/ali izpuščaj.

Okužbe z zajedavci (črevesnimi zajedavci)

- Zdravilo Dupixent lahko poslabša odpornost proti okužbam, ki jih povzročajo paraziti (zajedavci). Če že imate kakšno zajedavsko okužbo, jo je treba zdraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom Dupixent.
- Posvetujte se z zdravnikom, če imate drisko, vetrove, razdražen želodec, mastno blato ali dehidracijo (ste izsušeni): to so lahko znaki okužbe z zajedavci.
- Če živite na območju, kjer so takšne okužbe pogoste, ali če potujete na takšno območje, se posvetujte z zdravnikom.

Astma

Če imate astmo in uporabljate zdravila za astmo, jemanje zdravil za astmo ne spreminjajte oz. jih ne prenehajte uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Preden prenehate uporabljati zdravilo Dupixent ali če astma ni kontrolirana ali se med zdravljenjem s tem zdravilom poslabša, se morate posvetovati z zdravnikom.

Težave z očmi

V primeru novonastalih težav z očmi ali poslabšanja obstoječih težav, vključno z bolečinami v očeh in spremembami vida, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Dupixent ni namenjen za uporabo pri **otrocih, mlajših od 2 let.**
- Za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 2 leti, se posvetujte z zdravnikom, ki bo predpisal ustrezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Dupixent.
- Otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 12 let, mora dupilumab injicirati skrbnik.
- Priporočljivo je, da otrokom, starim 12 let ali več, dupilumab injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 6 mesecev.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z astmo, mlajših od 6 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KRSzNP, mlajših od 18 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z NP, mlajših od 18 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent pri otrocih s KOPB, mlajših od 18 let, niso znane.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Dupixent

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati:

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste nedavno opravili kakšno cepljenje ali imate predvideno kakšno cepljenje.

Druga zdravila za astmo

Ne prenehajte uporabljati zdravil za astmo in ne zmanjšujte njihovega odmerka, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

- Ta zdravila (zlasti kortikosteroidna zdravila) je treba opustiti postopoma.
- To je potrebno storiti pod skrbnim nadzorom zdravnika in odvisno od vašega odziva na zdravilo Dupixent.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani, zato se je uporabi zdravila Dupixent med obdobjem nosečnosti bolje izogniti, razen če vam zdravnik svetuje, da ga uporabite.
- Če dojite ali nameravate dojit, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali boste uporabljali zdravilo Dupixent. Enega in drugega ne smete početi hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Dupixent vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Dupixent vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 300 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Dupixent vsebuje polisorbata

To zdravilo vsebuje 4 mg polisorbata 80 v vsakem 300 mg odmerku (2 ml). Polisorbata lahko povzroči alergične reakcije. Povejte zdravniku če imate vi ali ima vaš otrok katero od znanih alergij.

3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Dupixent se daje

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Dupixent potrebujete.

Priporočeni odmerek za odrasle z atopijskim dermatitisom

Pri atopijskem dermatitisu je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- temu sledi vsak drugi teden 300 mg v obliki subkutane injekcije.

Priporočeni odmerek za mladostnike z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (stare od 12 do 17 let) z atopijskim dermatitisom je odvisen od telesne mase:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke z atopijskim dermatitisom (starost od 6 do 11 let) temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden*, začnši 4 tedne po odmerku 15. dan

60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden
---------------	-------------------------------	--------------------------------

* Odmerek je mogoče na podlagi zdravnikovega mnenja povečati na 200 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg vsak 4. teden
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg vsak 4. teden

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike z astmo (stare 12 let ali več)

Za bolnike s hudo astmo, ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali za odrasle s pridruženim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- temu sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Za vse druge bolnike s hudo astmo je začetni odmerek zdravila Dupixent

- začetni odmerek 400 mg (dve 200 mg injekciji),
- temu sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za otroke z astmo

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke (od 6. do 11. leta starosti) z astmo temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na dva tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na dva tedna

Pri bolnikih od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom bo glede pravega odmerka zdravila Dupixent odločil zdravnik.

Priporočeni odmerek za odrasle s kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo (KRSzNP)

Pri KRSzNP je priporočeni prvi odmerek 300 mg, ki mu sledi 300 mg vsake 2 tedna v obliki subkutane injekcije.

Priporočeni odmerek pri odraslih z nodularnim prurigom (NP)

Za bolnike z nodularnim prurigom je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- nato 300 mg vsak drugi teden v subkutani injekciji.

Priporočeni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 1 leto ali več) z eozinofilnim ezofagitisom (EoE)

Bolnikova telesna masa	Odmerek
≥15 do <30 kg	200 mg vsak 2. teden
≥30 do <40 kg	300 mg vsak 2. teden
≥40 kg	300 vsak teden

Priporočeni odmerek pri odraslih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)

Pri KOPB je priporočeni odmerek zdravila Dupixent 300 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za odrasle s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato 300 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za mladostnike s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (od 12. do 17. leta starosti) s kronično spontano urtikarijo temelji na telesni masi.

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Injiciranje zdravila Dupixent

Zdravilo Dupixent se daje z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija). Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se morate odločiti, ali si boste zdravilo Dupixent injicirali sami.

Preden si injicirate zdravilo Dupixent, vas morata zdravnik ali medicinska sestra ustrezno usposobiti. Injekcijo zdravila Dupixent vam lahko po ustreznem usposabljanju s strani zdravnika ali medicinske sestre injicira tudi oseba, ki skrbi za vas (vaš skrbnik).

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje en odmerek zdravila Dupixent (300 mg). Napolnjenega injekcijskega peresnika ne stresajte.

Pred uporabo zdravila Dupixent natančno preberite "Navodila za uporabo" na koncu navodila za uporabo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli

Če uporabite večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli, ali če odmerek uporabite prezgodaj, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Dupixent

Če ste pozabili injicirati odmerek zdravila Dupixent, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Poleg tega:

Če zdravilo Dupixent uporabljate **vsak teden** in izpustite odmerek:

- zdravilo Dupixent injicirajte čim prej in začnite nov urnik uporabe vsak teden od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če zdravilo uporabljate **vsak drugi teden** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte do časa za naslednji načrtovani odmerek in zdravilo Dupixent injicirajte takrat.

Če zdravilo uporabljate **na 4 tedne** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.

- če izpuščeni odmerek ni uporabljen v 7 dneh, začnite nov urnik uporabe na 4 tedne od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dupixent

Ne prenehajte uporabljati zdravila Dupixent, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dupixent lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z redkimi primeri alergijskih (preobčutljivostnih) reakcij, vključno z anafilaktično reakcijo, reakcijo serumske bolezni, serumski bolezni podobno reakcijo; znaki lahko vključujejo:

- težave z dihanjem
- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- omedlevica, omotica, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk)
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- otekle bezgavke
- koprivnica
- srbenje
- bolečine v sklepih
- izpuščaj na koži

Če se vam pojavi alergijska reakcija, nehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (npr. lokalizirana pordelost, oteklost, srbenje in bolečina, podplutbe)
- pordelost in srbenje oči
- okužba oči
- herpes (na ustnicah in koži)
- zvišanje števila določene vrste belih krvnih celic (eozinofilcev)
- bolečina v sklepih (artralgija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- srbenje, pordelost in oteklost očesnih vek
- vnetje na očesni površini, včasih z zamegljenim vidom (keratitis)
- obrazni izpuščaj ali rdečina
- suhost oči

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude alergijske (preobčutljivostne) reakcije
- razjede na zunanji, prozorni plasti očesa, včasih z zamegljenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z astmo

Pogosti: podančice (enterobioza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dupixent

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi je mogoče napolnjen injekcijski peresnik vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, spremenjene barve ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dupixent

- Učinkovina je dupilumab.
- En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg dupilumaba v 2 ml raztopine za injiciranje (injekciji).
- Druge sestavine so L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Dupixent in vsebina pakiranja

Zdravilo Dupixent je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Napolnjeni injekcijski peresnik ima lahko ali okrogel pokrovček in ovalno okence za ogled, obkroženo s puščico, ali kvadraten pokrovček z zarezi in ovalno okence za ogled brez puščice. Čeprav se napolnjena injekcijska peresnika v nekaterih podrobnostih na pogled razlikujeta, je njuno delovanje enako.

Zdravilo Dupixent je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov ali v pakiranju, ki vsebuje 6 (2 pakiranj po 3) injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France**Portugal**

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

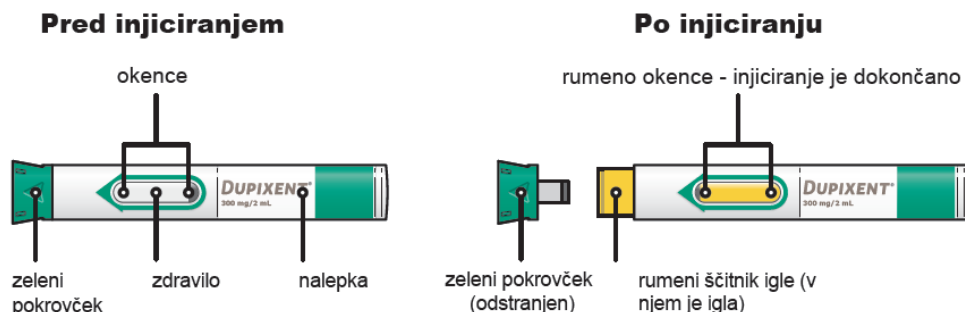
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjenega injekcijskega peresnika Dupixent.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo. Vsebuje 300 mg zdravila Dupixent za podkožno injiciranje (subkutano injicijo).

Ne poskušajte si dajati injekcije in ne poskušajte zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik. Zdravilo Dupixent v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno le uporabi pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več.

- Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Za vsako injiciranje izberite drugo injekcijsko mesto.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je poškodovan.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če zelen pokrovček manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne pritiskajte in ne dotikajte se** s prsti rumenega pokrovčka igle.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- Zeleni pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem**.
- **Ne poskušajte** zelenega pokrovčka namestiti nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Napolnjene injekcijske peresnike in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Neuporabljene napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne shranjujte** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **nikoli ne pretresajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne segrevajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne zamrznete**.
- **Ne izpostavljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika neposredni sončni svetlobi.

A: Priprava

A1. Zberite pribor

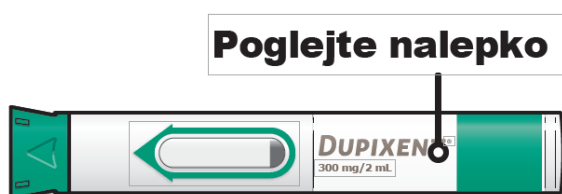
Poskrbite, da boste imeli:

- napolnjeni injekcijski peresnik Dupixent
- 1 alkoholni zloženec*
- 1 kosem vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte korak D)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

A2. Poglejte nalepko

- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmerek.



A3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.



Ne uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je ta datum že potekel.



Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.

Datum izteka roka uporabnosti



A4. Preverite zdravilo

Skozi okence v napolnjenem injekcijskem peresniku preglejte zdravilo.

Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.



Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje vidne kosme ali delce.



Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je okence rumeno.



A5: Počakajte 45 minut

Položite napolnjeni injekcijski peresnik na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo (manj kot 25 °C); pustite ga vsaj 45 minut.

- ⚠ **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne segrevajte v mikrovalovni pečici, v vroči vodi ali na direktni sončni svetlobi.**
- ⚠ **Ne polagajte napolnjenega injekcijskega peresnika na neposredno sončno svetlobo.**
- ⚠ **Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.**



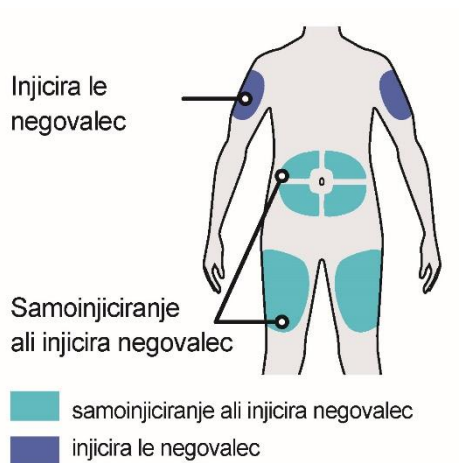
B. Izberite mesto injiciranja

B1. Priporočena mesta injiciranja so:

- **Stegno**
- **Trebuh** – razen 5 cm okrog popka.
- **Nadlaket** – če vam odmerek injicira oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran nadlakti.

Za vsako injiciranje zdravila Dupixent izberite drugo mesto injiciranja.

- ⚠ **Ne injicirajte skozi oblačila.**
- ⚠ **Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.**



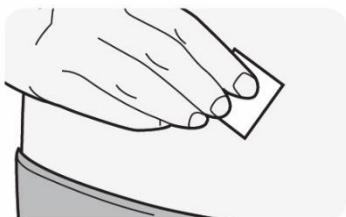
B2. Umijte si roke.



B3. Pripravite mesto injiciranja

- Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.

⚠ Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.



C. Injicirajte zdravilo

C1. Odstranite zeleni pokrovček

Potegnite zeleni pokrovček naravnost dol.

Zelenega pokrovčka **ne sukajte**, da bi ga sneli.

Ne odstranite zelenega pokrovčka, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti rumenega pokrovčka igle. V njem je igla.

⚠ Ne nameščajte zelenega pokrovčka nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ko ste ga že sneli.



C2. Stisnite kožo in namestite

- Pred in med injiciranjem stisnite kožo.
- Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.
- Ko nameščate rumeni pokrovček igle na kožo, držite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da boste videli okence.
- Položite rumeni pokrovček igle na kožo pod kotom približno 90 stopinj.

⚠ Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti rumenega pokrovčka igle. V njem je igla.

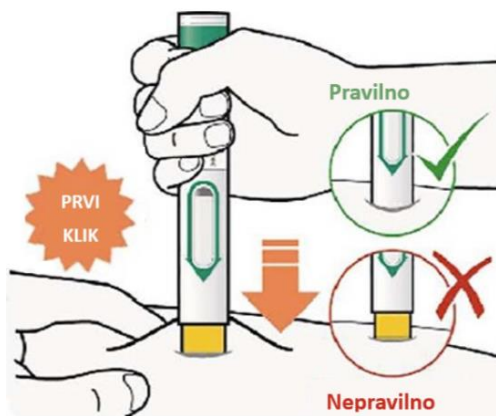


C3. Pritisnite dol

Napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnite na kožo, dokler ne morete več videti rumenega pokrovčka igle, in držite.

- Ko se bo injiciranje začelo, boste slišali "klik".
- Okence bo začelo postajati rumeno.

Injiciranje lahko traja do 20 sekund.



Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C4. Držite trdno

Še naprej držite napolnjeni injekcijski peresnik trdno na koži.

- Morda boste slišali še drugi klik.
- Preverite, da je celotno okence postalo rumeno.
- Potem počasi štejte do 5.
- Nato dvignite peresnik navzgor s kože. Injiciranje je dokončano.

Če okence ne postane povsem rumeno, peresnik odstranite in se obrnite na svojega zdravnika.

⚠ Ne dajte si še drugega odmerka, ne da bi se pogovorili z zdravnikom.

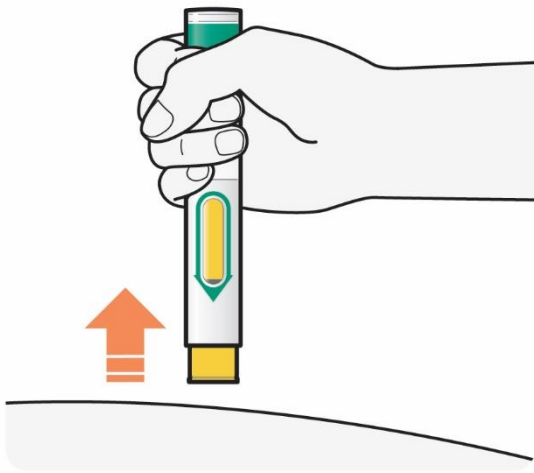


Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C5. Odstranite

- Ko ste injiciranje dokončali, potegnite naravnost navzgor, da boste napolnjeni injekcijski peresnik odstranili s kože in takoj odstranili tako, kot je navedeno v razdelku D.
- Če na mestu injiciranja opazite nekaj krvi, s kosmom vate ali zložencem gaze rahlo pritisnite nanj.

⚠ Ne drgnite kože po injiciranju.



D. Zavržite

- Napolnjene injekcijske peresnike (z iglo v njih) in zelene pokrovčke takoj po uporabi zavržite v vsebnik, odporen proti prebadanju.

Napolnjenih injekcijskih peresnikov (z iglo v njih) in zelenih pokrovčkov ne smete zavržiti med gospodinjske odpadke.

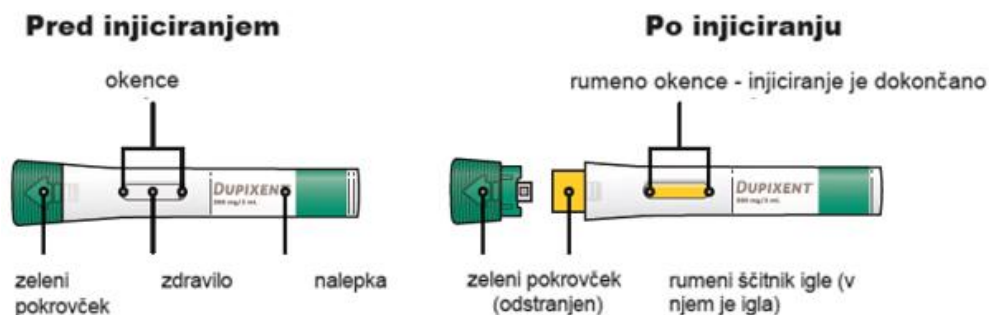
⚠ Zelenega pokrovčka ne nameščajte nazaj na peresnik.



Dupixent 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjenega injekcijskega peresnika Dupixent.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo. Vsebuje 300 mg zdravila Dupixent za podkožno injiciranje (subkutano injekcijo).

Ne poskušajte si dajati injekcije in ne poskušajte zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik. Zdravilo Dupixent v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno le uporabi pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več.

- Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Za vsako injiciranje izberite drugo injekcijsko mesto.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je poškodovan.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če zelen pokrovček manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne pritiskajte in ne dotikajte se** s prsti rumenega pokrovčka igle.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- Zeleni pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem**.
- **Ne poskušajte** zelenega pokrovčka namestiti nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Napolnjene injekcijske peresnike in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Neuporabljene napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne shranjujte** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **nikoli ne pretresajte**.

- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne segrevajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne zamrznete**.
- **Ne izpostavljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika neposredni sončni svetlobi.

A: Priprava

A1. Zberite pribor

Poskrbite, da boste imeli:

- napolnjeni injekcijski peresnik Dupixent
- 1 alkoholni zloženec*
- 1 kos vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte korak D)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

A2. Poglejte nalepko

- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmerki.



A3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.

 **Ne uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je ta datum že potekel.**

 **Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.**



A4. Preverite zdravilo

Skozi okence v napolnjenem injekcijskem peresniku pregledajte zdravilo.

Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.

 **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje vidne kosce ali delce.**

 **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je okence rumeno.**



A5: Počakajte 45 minut

Položite napolnjeni injekcijski peresnik na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo (manj kot 25 °C); pustite ga vsaj 45 minut.

⚠ Napolnjenega injekcijskega peresnika ne segrevajte v mikrovalovni pečici, v vroči vodi ali na direktni sončni svetlobi.

⚠ Ne polagajte napolnjenega injekcijskega peresnika na neposredno sončno svetlobo.

⚠ Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.



B. Izberite mesto injiciranja

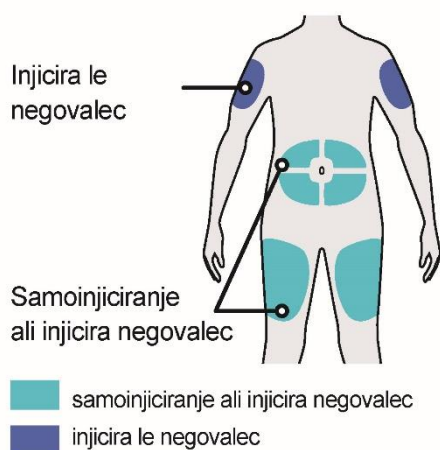
B1. Priporočena mesta injiciranja so:

- **Stegno**
- **Trebuh** – razen 5 cm okrog popka.
- **Nadlaket** – če vam odmerek injicira oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran nadlakti.

Za vsako injiciranje zdravila Dupixent izberite drugo mesto injiciranja.

⚠ Ne injicirajte skozi oblačila.

⚠ Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.



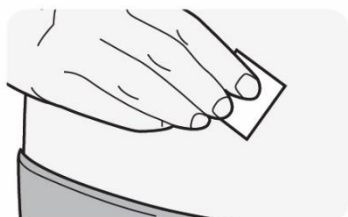
B2. Umijte si roke.



B3. Pripravite mesto injiciranja

- Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.

⚠ Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.



C. Injicirajte zdravilo

C1. Odstranite zeleni pokrovček

Potegnite zeleni pokrovček naravnost dol.

Zelenega pokrovčka **ne sukajte**, da bi ga sneli.

Ne odstranite zelenega pokrovčka, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti rumenega pokrovčka igle. V njem je igla.

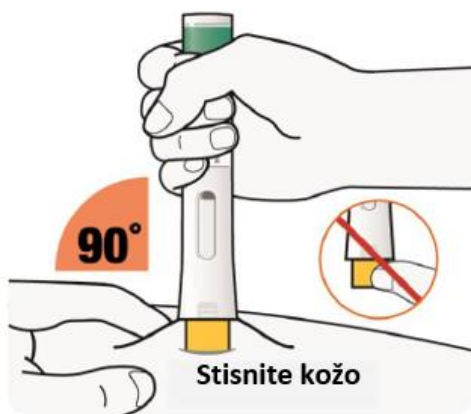
⚠ Ne nameščajte zelenega pokrovčka nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ko ste ga že sneli.



C2. Stisnite kožo in namestite

- Pred in med injiciranjem stisnite kožo.
- Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.
- Ko nameščate rumeni pokrovček igle na kožo, držite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da boste videli okence.
- Položite rumeni pokrovček igle na kožo pod kotom približno 90 stopinj.

⚠ Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti rumenega pokrovčka igle. V njem je igla.

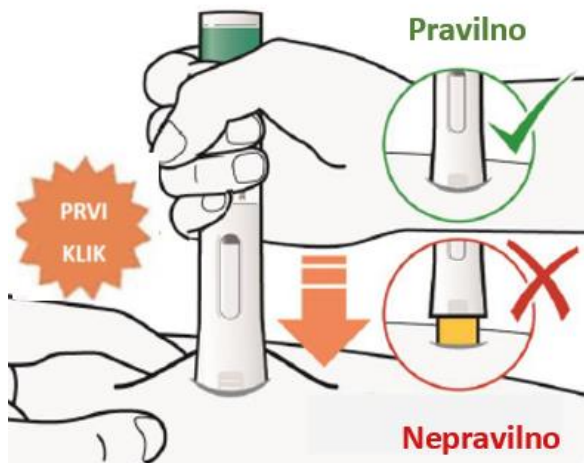


C3. Pritisnite dol

Napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnite na kožo, dokler ne morete več videti rumenega pokrovčka igle, in držite.

- Ko se bo injiciranje začelo, boste slišali "klik".
- Okence bo začelo postajati rumeno.

Injiciranje lahko traja do 15 sekund.



Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

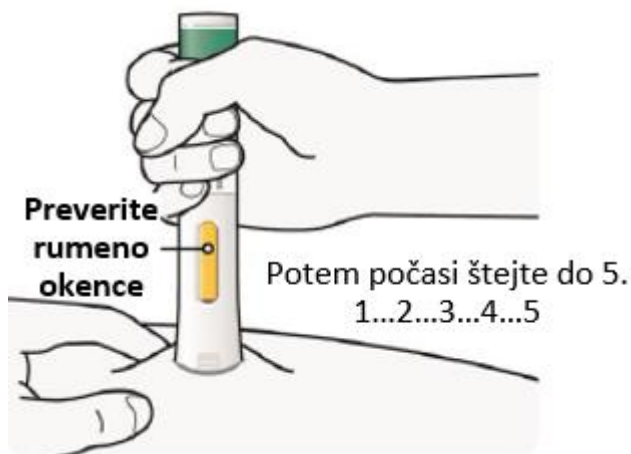
C4. Držite trdno

Še naprej držite napolnjeni injekcijski peresnik trdno na koži.

- Morda boste slišali še drugi klik.
- Preverite, da je celotno okence postalo rumeno.
- Potem počasi štejte do 5.
- Nato dvignite peresnik navzgor s kože. Injiciranje je dokončano.

Če okence ne postane povsem rumeno, peresnik odstranite in se obrnite na svojega zdravnika.

⚠ Ne dajte si še drugega odmerka, ne da bi se pogovorili z zdravnikom.

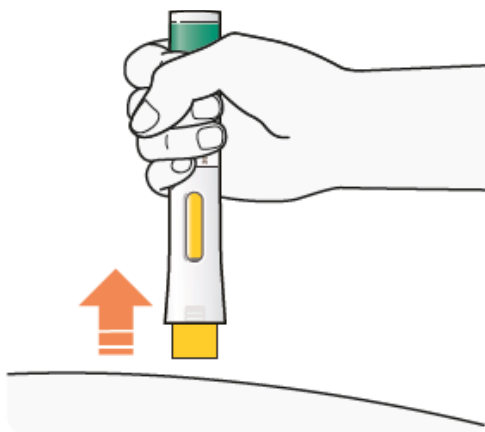


Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C5. Odstranite

- Ko ste injiciranje dokončali, potegnite naravnost navzgor, da boste napolnjeni injekcijski peresnik odstranili s kože in takoj odstranili tako, kot je navedeno v razdelku D.
- Če na mestu injiciranja opazite nekaj krvi, s kosmom vate ali zložencem gaze rahlo pritisnite nanj.

⚠ Ne drgnite kože po injiciranju.



D. Zavržite

- Napolnjene injekcijske peresnike (z iglo v njih) in zelene pokrovčke takoj po uporabi zavržite v vsebnik, odporen proti prebadanju.

Napolnjenih injekcijskih peresnikov (z iglo v njih) in zelenih pokrovčkov ne smete zavržiti med gospodinjske odpadke.

⚠ Zelenega pokrovčka ne nameščajte nazaj na peresnik.



Navodilo za uporabo

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi dupilumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent
3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dupixent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent vsebuje učinkovino dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protitelo (vrsta specializiranih beljakovin), ki preprečuje delovanje beljakovin interleukinov IL-4 in IL-13. Ti dve beljakovini imata pomembno vlogo pri nastanku znakov in simptomov atopijskega dermatitisa, astme, eozinofilnega ezofagitisa (EoE) in kronične spontane urtikarije (KSU).

Za kaj uporabljamo zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent se uporablja za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, znanim tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje otrok s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 11 let. Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za ekcem, ki jih nanese na kožo, lahko pa se uporablja tudi samo.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za astmo za vzdrževalno zdravljenje hude astme pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, ki boleznim nimajo urejene s svojimi trenutnimi zdravili za astmo (npr. s kortikosteroidi).

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa (EoE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmerno do hudo kronično spontano urtikarijo (KSU), ki ni obvladana z antihistaminiki, pri bolnikih, ki za zdravljenje KSU niso prejeli blokatorjev imunoglobulinov E.

Kako deluje zdravilo Dupixent

Uporaba zdravila Dupixent za atopijski dermatitis (atopijski ekcem) lahko izboljšanje stanja kože in zmanjša srbenje. Dokazano je, da zdravilo Dupixent izboljša tudi bolečine, tesnobo (anksioznost) in

depresijo, povezane z atopijskim dermatitisom. Poleg tega zdravilo Dupixent pomaga izboljšati motnje spanja in celotno kakovost življenja.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečevati hude napade astme (poslabšanja) in lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko tudi pomaga zmanjšati količino druge skupine zdravil, ki jih potrebujete za obvladovanje astme in jih imenujemo peroralni kortikosteroidi, s tem ko preprečuje hude napade astme in vam izboljša dihanje.

Uporaba zdravila Dupixent pri KSU vam lahko izboljša stanje kože, ker zmanjša srbenje in koprivnico.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent

Ne uporabljajte zdravila Dupixent

- če ste alergični na dupilumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6); Če menite, da bi lahko bili alergični, ali če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Dupixent posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dupixent se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro:

Zdravilo Dupixent **ni rešilno zdravilo** in ga ne smete uporabljati za zdravljenje nenadnega napada astme.

Vsakič, ko dobite novo pakiranje zdravila Dupixent, je pomembno, da si zapišete ime zdravila, datum uporabe in številko serije (ta je navedena na pakiranju poleg oznake »Lot«) in te podatke shranite na varnem mestu.

Alergijske reakcije

- Redko lahko zdravilo Dupixent povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi (preobčutljivostnimi) reakcijami ter anafilaktično reakcijo in angioedemom. Te reakcije se lahko pojavijo od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju zdravila Dupixent. Med uporabo zdravila Dupixent morate biti pozorni na znake takšnih reakcij (npr. na težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika, omedlevico, omotico, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk) zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, otekline bezgavke, koprivnico (urtikarijo), srbenje, bolečine v sklepih, izpuščaj na koži). Ti znaki so navedeni v 4. poglavju pod naslovom "Resni neželeni učinki".
- Če opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, prenehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom oziroma takoj poiščite zdravniško pomoč.

Eozinofilna stanja

- Redko se lahko bolnikom, ki uporabljajo zdravila za astmo, pojavi vnetje žil ali pljuč zaradi povečanja števila določenih belih krvnih celic (eozinofilija).
- Ni znano, ali to povzroča zdravilo Dupixent. Običajno, ne pa vedno, se to zgodi pri osebah, zdravljenih s steroidnim zdravilom, ki so ga prenehali uporabljati ali pa so jim zmanjšali odmere.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi kombinacija simptomov, npr. gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali omrtvičenost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov in/ali izpuščaj.

Okužbe z zajedavci (črevesnimi zajedavci)

- Zdravilo Dupixent lahko poslabša odpornost proti okužbam, ki jih povzročajo paraziti (zajedavci). Če že imate kakšno zajedavsko okužbo, jo je treba zdraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom Dupixent.
- Posvetujte se z zdravnikom, če imate drisko, vetrove, razdražen želodec, mastno blato ali dehidracijo (ste izsušeni): to so lahko znaki okužbe z zajedavci.

- Če živite na območju, kjer so takšne okužbe pogoste, ali če potujete na takšno območje, se posvetujte z zdravnikom.

Astma

Če imate astmo in uporabljate zdravila za astmo, jemanje zdravil za astmo ne spreminjajte oz. jih ne prenehajte uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Preden prenehate uporabljati zdravilo Dupixent ali če astma ni kontrolirana ali se med zdravljenjem s tem zdravilom poslabša, se morate posvetovati z zdravnikom.

Težave z očmi

V primeru novonastalih težav z očmi ali poslabšanja obstoječih težav, vključno z bolečinami v očeh in spremembami vida, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 6 mesecev.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z astmo, mlajših od 6 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Dupixent

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati:

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste nedavno opravili kakšno cepljenje ali imate predvideno kakšno cepljenje.

Druga zdravila za astmo

Ne prenehajte uporabljati zdravil za astmo in ne zmanjšujte njihovega odmerka, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

- Ta zdravila (zlasti kortikosteroidna zdravila) je treba opustiti postopoma.
- To je potrebno storiti pod skrbnim nadzorom zdravnika in odvisno od vašega odziva na zdravilo Dupixent.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani, zato se je uporabi zdravila Dupixent med obdobjem nosečnosti bolje izogniti, razen če vam zdravnik svetuje, da ga uporabite.
- Če dojite ali nameravate dojit, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali boste uporabljali zdravilo Dupixent. Enega in drugega ne smete početi hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Dupixent vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Dupixent vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 200-mg odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Dupixent vsebuje polisorb

To zdravilo vsebuje 2,28 mg polisorbata 80 v vsakem 200 mg odmerku (1,14 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergične reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi ali ima vaš otrok katero od znanih alergij.

3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Dupixent se daje

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Dupixent potrebujete.

Priporočeni odmerek za mladostnike z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (stare od 12 do 17 let) z atopijskim dermatitisom je odvisen od telesne mase:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Priporočeni odmerek pri otrocih starih 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke z atopijskim dermatitisom (starost od 6 do 11 let) temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden* , začnši 4 tedne po odmerku 15. dan
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

* Odmerek je mogoče na podlagi zdravnikovega mnenja povečati na 200 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg vsak 4. teden
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg vsak 4. teden

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike z astmo (stare 12 let ali več)

Za večino bolnikov s hudo astmo je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 400 mg (dve 200 mg injekciji),
- temu sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Za bolnike s hudo astmo, ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali za odrasle s sočasnim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji),
- temu sledi 300 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za otroke z astmo

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke (od 6. do 11. leta starosti) z astmo temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na dva tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na dva tedna

Pri bolnikih od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom bo zdravnik odločil, kateri odmerek zdravila Dupixent je za bolnika pravi.

Priporočeni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 1 leto ali več) z eozinofilnim ezofagitisom (EoE)

Bolnikova telesna masa	Odmerek
≥15 do <30 kg	200 mg vsak 2. teden
≥30 do <40 kg	300 mg vsak 2. teden
≥40 kg	300 vsak teden

Priporočeni odmerek za odrasle s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato 300 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za mladostnike s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (od 12. do 17. leta starosti) s kronično spontano urtikarijo temelji na telesni masi.

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Injiciranje zdravila Dupixent

Zdravilo Dupixent se daje z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija). Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se morate odločiti, ali si boste zdravilo Dupixent injicirali sami.

Preden si injicirate zdravilo Dupixent, vas morata zdravnik ali medicinska sestra ustrezno usposobiti. Injekcijo zdravila Dupixent vam lahko po ustreznem usposabljanju s strani zdravnika ali medicinske sestre injicira tudi oseba, ki skrbi za vas (vaš skrbnik).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje en odmerek zdravila Dupixent (200 mg). Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.

Pred uporabo zdravila Dupixent natančno preberite "Navodila za uporabo" na koncu navodila za uporabo zdravila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli

Če uporabite večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli, ali če odmerek uporabite prezgodaj, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Dupixent

Če ste pozabili injicirati odmerek zdravila Dupixent, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Poleg tega:

Če zdravilo Dupixent uporabljate **vsak teden** in izpustite odmerek:

- zdravilo Dupixent injicirajte čim prej in začnite nov urnik uporabe vsak teden od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če zdravilo uporabljate **vsak drugi teden** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte do časa za naslednji načrtovani odmerek in zdravilo Dupixent injicirajte takrat.

Če zdravilo uporabljate **na 4 tedne** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, začnite nov urnik uporabe na 4 tedne od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dupixent

Ne prenehajte uporabljati zdravila Dupixent, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dupixent lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z redkimi primeri alergijskih (preobčutljivostnih) reakcij, vključno z anafilaktično reakcijo, reakcijo serumske bolezni, serumski boleznimi podobno reakcijo; znaki lahko vključujejo:

- težave z dihanjem
- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- omedlevica, omotica, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk)
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- otekle bezgavke
- koprivnica
- srbenje
- bolečine v sklepih
- izpuščaj na koži

Če se vam pojavi alergijska reakcija, nehalite uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (npr. lokalizirana pordelost, oteklost, srbenje in bolečina, podplutbe)
- pordelost in srbenje oči
- okužba oči
- herpes (na ustnicah in koži)
- zvišanje števila določene vrste belih krvnih celic (eozinofilcev)
- bolečina v sklepih (artralgija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)

- srbenje, pordelost in oteklost očesnih vek
- vnetje na očesni površini, včasih z zamegljenim vidom (keratitis)
- obrazni izpuščaj ali rdečina
- suhost oči

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude alergijske (preobčutljivostne) reakcije
- razjede na zunanji, prozorni plasti očesa, včasih z zamegljenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z astmo

Pogosti: podančice (enterobioza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dupixent

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi je mogoče napolnjeno injekcijsko brizgo vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že preteklo.

Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, spremenjene barve ali vsebuje delce. Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dupixent

- Učinkovina je dupilumab.
- Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine za injiciranje (injekcija).
- Druge sestavine so L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Dupixent in vsebina pakiranja

Zdravilo Dupixent je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v stekleni napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle.

Zdravilo Dupixent je na voljo kot 200 mg napolnjena injekcijska brizga v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 ali po 2 napolnjeni injekcijski brizgi, ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

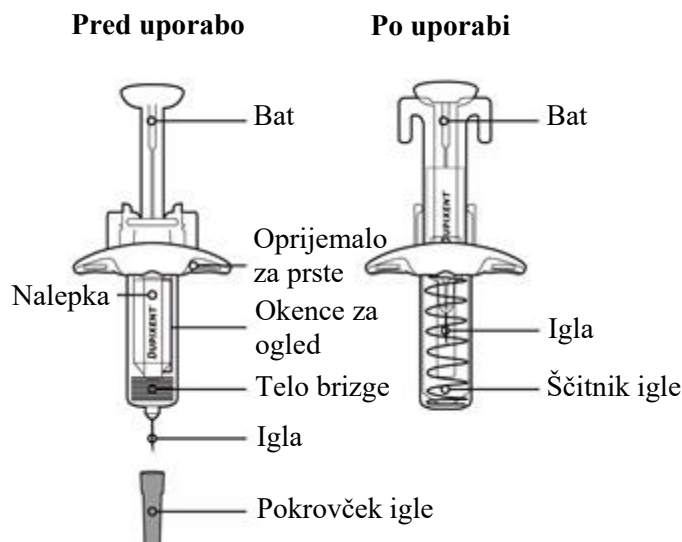
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom igle dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjene injekcijske brizge zdravila Dupixent s ščitnikom igle.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo. Vsebuje 200 mg zdravila Dupixent za injiciranje pod kožo (subkutana injekcija).

Ne poskušajte si sami dati injekcije ali zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik.

- Pred uporabo brizge natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Z zdravstvenim delavcem se pogovorite, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Preden si prvič injicirate zdravilo, zdravstvenega delavca prosite, naj vam pokaže, kako pravilno uporabljati brizgo.
- Vsakič, ko zdravilo injicirate, uporabite drugo mesto injiciranja.
- **Ne uporabite** brizge, če vam je padla na trdo površino ali je poškodovana.
- **Ne uporabite** brizge, če ji pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne dotikajte** se bata, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne odstranjujte** morebitnih zračnih mehurčkov v brizgi.
- Za pomoč pri preprečevanju naključnih poškodb z iglo je vsaka napolnjena injekcijska brizga opremljena s ščitnikom igle; ta se samodejno sproži in prekrije iglo, potem ko ste injicirali zdravilo.
- Bata brizge nikoli **ne vlecite ven**.
- Brizge nikoli **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Brizgo/brizge shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Neuporabljene brizge shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.

- Zdravila Dupixent **ne shranjujete** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Brizge nikoli **ne pretresajte**.
- Brizge **ne segrevajte**.
- Brizge **ne zamrzujte**.
- Brizge **ne izpostavljajte** neposredni sončni svetlobi.

1. korak: Vzemite brizgo

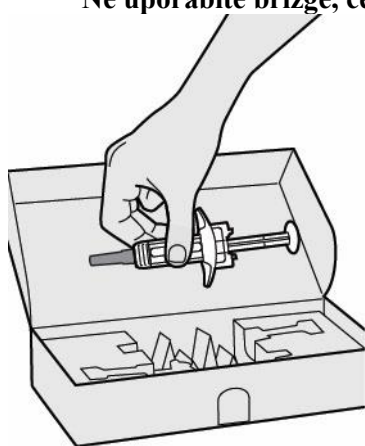
Vzemite brizgo iz škatle tako, da jo primete na sredi telesa brizge.



Ne snemite pokrovčka igle, dokler niste povsem pripravljeni za injiciranje.



Ne uporabite brizge, če je padla na trdo podlago ali je poškodovana.



2. korak: Pripravite vse potrebno

Poskrbite, da boste imeli pripravljeno naslednje:

- napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Dupixent
- 1 alkoholni zloženec*
- 1 kosom vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte 12. korak)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

Poglejte nalepko:

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.
- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmerek.



Če je rok uporabnosti že potekel, brizge ne uporabite.



Zdravila Dupixent ne shranjujete na sobni temperaturi več kot 14 dni.



Datum izteka
roka uporabnosti

3. korak: Preglejte zdravilo

Skozi okence za ogled v brizgi preglejte zdravilo:

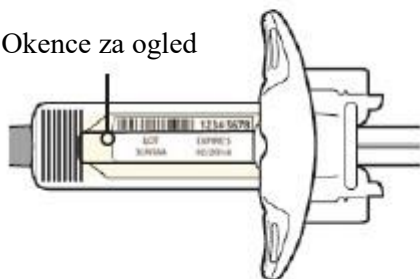
Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.



Brizge ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje kosme ali delce.

Okence za ogled



4. korak: Počakajte 30 minut

Brizgo za vsaj 30 minut položite na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo.



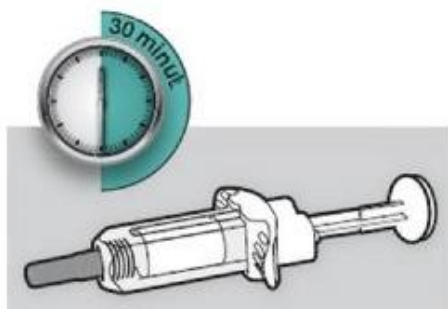
Brizge ne segrevajte v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi in na direktni sončni svetlobi.



Brizge ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.



Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.



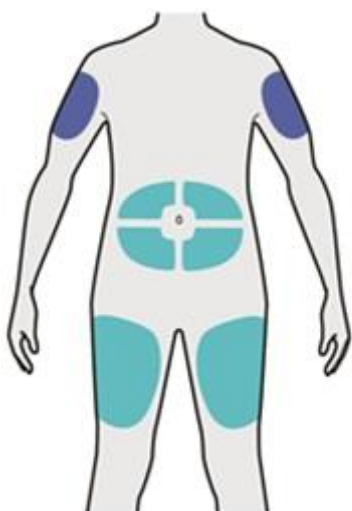
5. korak: Izberite mesto

Izberite mesto injiciranja

- Injicirate lahko v stegno ali v trebuh; izjema je le predel 5 cm okrog popka.
- Če vam zdravilo injicira nekdo drug, lahko uporabi tudi zunanji del nadlakti.
- Vsakič, ko zdravilo injicirate, uporabite drugo mesto injiciranja.



Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, ima modrice ali je zabrazgotinjena.



-  - za samoinjiciranje ali ko injicira skrbnik
-  - samo ko injicira skrbnik

6. korak: Očistite mesto

Umijte si roke.

Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.

Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.



Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.



7. korak: Snemite pokrovček

Brizgo primite na sredi telesa brizge tako, da je igla usmerjena proč od vas, in snemite pokrovček igle.

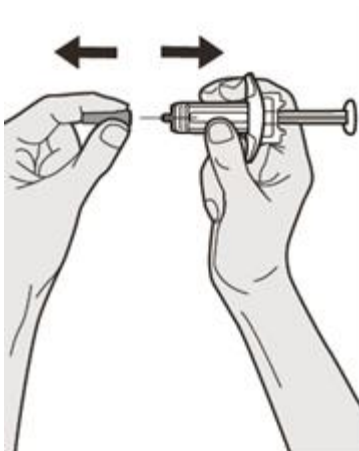


Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.



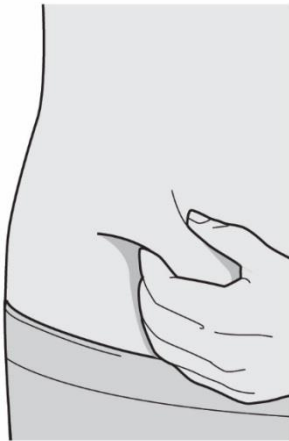
Pazite, da se ne boste dotaknili igle.

Zdravilo injicirajte takoj potem, ko ste odstranili pokrovček igle.



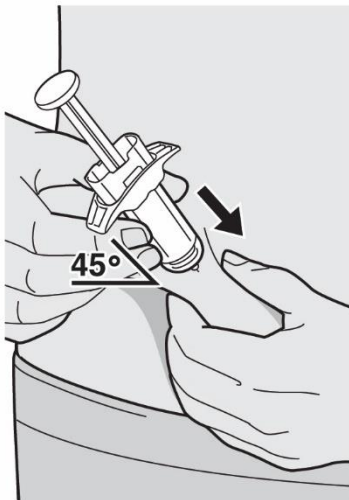
8. korak: Stisnite kožo

Stisnite gubo kože na mestu injiciranja, kot prikazuje slika.



9. korak: Zabodite iglo

Zabodite iglo do konca v kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj.



10. korak: Potisnite bat

Izpustite gubo.

Bat počasi in enakomerno potisnite, kolikor daleč gre, dokler ni brizga prazna.

Opomba: Čutili boste nekaj upora. To je normalno.



11. korak: Sprostite in izvlecite iglo

Dvignite palec, da boste sprostili bat, dokler igla ni pokrita s ščitnikom igle, nato brizgo odstranite z mesta injiciranja.

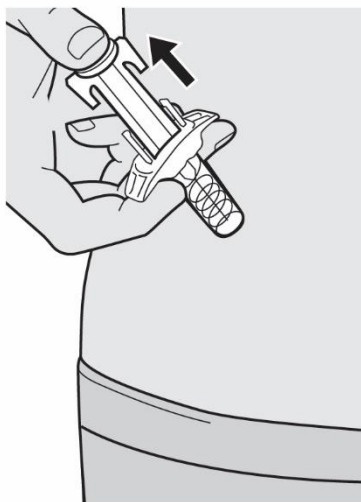
Če opazite nekaj krvi, s kosmom vate ali zložencem gaze rahlo pritiskate na mesto injiciranja.



Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.



Ne drgnite kože po injiciranju.



12. korak: Zavrzite

Brizgo in pokrovček igle varno zavrzite v vsebnik, odporen proti prebadanju.



Ne nameščajte pokrovčka igle nazaj nanjo.

Vsebnik vedno shranjujte nedosegljiv otrokom.



Navodilo za uporabo

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent
3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dupixent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dupixent in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent vsebuje učinkovino dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protitelo (vrsta specializiranih beljakovin), ki preprečuje delovanje beljakovin interlevkinov IL-4 in IL-13. Ti dve beljakovini imata pomembno vlogo pri nastanku znakov in simptomov atopijskega dermatitisa, astme, eozinofilnega ezofagitisa (EoE) in kronične spontane urtikarije (KSU).

Za kaj uporabljamo zdravilo Dupixent

Zdravilo Dupixent se uporablja za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, znanim tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje otrok s hudim atopijskim dermatitisom, starih od 6 mesecev do 11 let (glejte poglavje Otroci in mladostniki). Zdravilo Dupixent se lahko uporablja skupaj z zdravili za ekcem, ki jih nanesete na kožo, lahko pa se uporablja tudi samo.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi z drugimi zdravili za astmo za vzdrževalno zdravljenje hude astme pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, ki boleznim nimajo urejene s svojimi trenutnimi zdravili za astmo (npr. kortikosteroidi).

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa (EoE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih starih 1 leto ali več, s telesno maso vsaj 15 kg.

Zdravilo Dupixent se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z zmerno do hudo kronično spontano urtikarijo (KSU), ki ni obvladana z antihistaminiki, pri bolnikih, ki za zdravljenje KSU niso prejeli blokatorjev imunoglobulinov E.

Kako deluje zdravilo Dupixent

Uporaba zdravila Dupixent za atopijski dermatitis (atopijski ekcem) lahko izboljšanje stanja kože in zmanjša srbenje. Dokazano je, da zdravilo Dupixent izboljša tudi bolečine, tesnobo (anksioznost) in

depresijo, povezane z atopijskim dermatitisom. Poleg tega zdravilo Dupixent pomaga izboljšati motnje spanja in celotno kakovost življenja.

Zdravilo Dupixent pomaga preprečevati hude napade astme (poslabšanja) in lahko izboljša dihanje. Zdravilo Dupixent lahko tudi pomaga zmanjšati količino druge skupine zdravil, ki jih potrebujete za obvladovanje astme in jih imenujemo peroralni kortikosteroidi, s tem ko preprečuje hude napade astme in vam izboljša dihanje.

Uporaba zdravila Dupixent pri KSU vam lahko izboljša stanje kože, ker zmanjša srbenje in koprivnico.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dupixent

Ne uporabljajte zdravila Dupixent

- če ste alergični na dupilumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6); Če menite, da bi lahko bili alergični, ali če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Dupixent posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dupixent se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro:

Zdravilo Dupixent **ni rešilno zdravilo** in ga ne smete uporabljati za zdravljenje nenadnega napada astme.

Vsakič, ko dobite novo pakiranje zdravila Dupixent, je pomembno, da si zapišete ime zdravila, datum uporabe in številko serije (ta je navedena na pakiranju poleg oznake »Lot«) in te podatke shranite na varnem mestu.

Alergijske reakcije

- Redko lahko zdravilo Dupixent povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi (preobčutljivostnimi) reakcijami ter anafilaktično reakcijo in angioedemom. Te reakcije se lahko pojavijo od nekaj minut pa do sedem dni po injiciranju zdravila Dupixent. Med uporabo zdravila Dupixent morate biti pozorni na znake takšnih reakcij (npr. na težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika, omedlevico, omotico, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk) zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, otekle bezgavke, koprivnico (urtikarijo), srbenje, bolečine v sklepih, izpuščaj na koži). Ti znaki so navedeni v 4. poglavju pod naslovom "Resni neželeni učinki".
- Če opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, prenehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom oziroma takoj poiščite zdravniško pomoč.

Eozinofilna stanja

- Redko se lahko bolnikom, ki uporabljajo zdravila za astmo, pojavi vnetje žil ali pljuč zaradi povečanja števila določenih belih krvnih celic (eozinofilija).
- Ni znano, ali to povzroča zdravilo Dupixent. Običajno, ne pa vedno, se to zgodi pri osebah, zdravljenih s steroidnim zdravilom, ki so ga prenehali uporabljati ali so jim zmanjšali odmerek.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi kombinacija simptomov, npr. gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali omrtvičenost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov in/ali izpuščaj.

Okužbe z zajedavci (črevesnimi zajedavci)

- Zdravilo Dupixent lahko poslabša odpornost proti okužbam, ki jih povzročajo paraziti (zajedavci). Če že imate kakšno zajedavsko okužbo, jo je treba zdraviti, preden začnete zdravljenje z zdravilom Dupixent.
- Posvetujte se z zdravnikom, če imate drisko, vetrove, razdražen želodec, mastno blato ali dehidracijo (ste izsušeni): to so lahko znaki okužbe z zajedavci.

- Če živite na območju, kjer so takšne okužbe pogoste, ali če potujete na takšno območje, se posvetujte z zdravnikom.

Astma

Če imate astmo in uporabljate zdravila za astmo, jemanje zdravil za astmo ne spreminjajte oz. jih ne prenehajte uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Preden prenehate uporabljati zdravilo Dupixent ali če astma ni kontrolirana ali se med zdravljenjem s tem zdravilom poslabša, se morate posvetovati z zdravnikom.

Težave z očmi

V primeru novonastalih težav z očmi ali poslabšanja obstoječih težav, vključno z bolečinami v očeh in spremembami vida, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Dupixent ni namenjen za uporabo pri **otrocih, mlajših od 2 let**.
- Za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 2 leti, se posvetujte z zdravnikom, ki bo predpisal ustrezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Dupixent.
- Otrokom, starim od 6 mesecev do manj kot 12 let, mora dupilumab injicirati skrbnik.
- Priporočljivo je, da otrokom, starim 12 let ali več, dupilumab injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 6 mesecev.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z astmo, mlajših od 6 let.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih z EoE, mlajših od 1 leta ali s telesno maso < 15 kg.
- Varnost in koristi zdravila Dupixent še niso znane pri otrocih s KSU, mlajših od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Dupixent

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati:

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste nedavno opravili kakšno cepljenje ali imate predvideno kakšno cepljenje.

Druga zdravila za astmo

Ne prenehajte uporabljati zdravil za astmo in ne zmanjšujte njihovega odmerka, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

- Ta zdravila (zlasti kortikosteroidna zdravila) je treba opustiti postopoma.
- To je potrebno storiti pod skrbnim nadzorom zdravnika in odvisno od vašega odziva na zdravilo Dupixent.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani, zato se je uporabi zdravila Dupixent med obdobjem nosečnosti bolje izogniti, razen če vam zdravnik svetuje, da ga uporabite.
- Če dojite ali nameravate dojit, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali boste uporabljali zdravilo Dupixent. Enega in drugega ne smete početi hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Dupixent vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Dupixent vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 200 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Dupixent vsebuje polisorbat

To zdravilo vsebuje 2,28 mg polisorbata 80 v vsakem 200 mg odmerku (1,14 ml). Polisorbat lahko povzroči alergične reakcije. Povejte zdravniku če imate vi ali ima vaš otrok katero od znanih alergij.

3. Kako uporabljati zdravilo Dupixent

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Dupixent se daje

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Dupixent potrebujete.

Priporočeni odmerek za mladostnike z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (stare od 12 do 17 let) z atopijskim dermatitisom je odvisen od telesne mase:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki (vsak drugi teden)
manj kot 60 kg	400 mg (dve 200 mg injekciji)	200 mg
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg

Priporočeni odmerek pri otrocih starih 6 do 11 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke z atopijskim dermatitisom (starost od 6 do 11 let) temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 60 kg	300 mg (ena 300 mg injekcija) 1. dan, nato 300 mg 15. dan	300 mg vsak 4. teden* , začenši 4 tedne po odmerku 15. dan
60 kg ali več	600 mg (dve 300 mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

* Odmerek je mogoče na podlagi zdravnikovega mnenja povečati na 200 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent pri otrocih starih od 6 mesecev do 5 let z atopijskim dermatitisom temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
Od 5 kg do manj kot 15 kg	200 mg (ena 200-mg injekcija)	200 mg vsak 4. teden
Od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg (ena 300-mg injekcija)	300 mg vsak 4. teden

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike z astmo (stare 12 let ali več)

Za večino bolnikov s hudo astmo, je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 400 mg (dve 200-mg injekciji),
- temu sledi 200 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden.

Za bolnike s hudo astmo in ki prejemajo peroralne kortikosteroide ali za bolnike s hudo astmo in s pridruženim zmernim do hudim atopijskim dermatitisom ali za odrasle s sočasnim hudim kroničnim rinosinuzitisom z nosno polipozo, je priporočeni odmerek zdravila Dupixent:

- začetni odmerek 600 mg (dve 300 mg injekciji)
- in nato vsak drugi teden 300 mg v subkutani injekciji.

Priporočeni odmerek za otroke z astmo

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za otroke (od 6. do 11. leta starosti) z astmo temelji na telesni masi:

Bolnikova telesna masa	Začetni in nadaljnji odmerki
od 15 kg do manj kot 30 kg	300 mg na 4 tedne
od 30 kg do manj kot 60 kg	200 mg na dva tedna ali 300 mg na 4 tedne
60 kg ali več	200 mg na dva tedna

Pri bolnikih od 6. do 11. leta starosti z astmo in sočasnim hudim atopijskim dermatitisom bo glede pravega odmerka zdravila Dupixent odločil zdravnik.

Priporočeni odmerek pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 1 leto ali več) z eozinofilnim ezofagitisom (EoE)

Bolnikova telesna masa	Odmerek
≥15 do <30 kg	200 mg vsak 2. teden
≥30 do <40 kg	300 mg vsak 2. teden
≥40 kg	300 vsak teden

Priporočeni odmerek za odrasle s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za odrasle bolnike je začetni odmerek 600 mg (dve 300-mg injekciji) in nato 300 mg vsak drugi teden.

Priporočeni odmerek za mladostnike s kronično spontano urtikarijo (KSU)

Priporočeni odmerek zdravila Dupixent za mladostnike (od 12. do 17. leta starosti) s kronično spontano urtikarijo temelji na telesni masi.

Telesna masa	Začetni odmerek	Nadaljnji odmerki
od 30 do manj kot 60 kg	400 mg (dve 200-mg injekciji)	200 mg vsak drugi teden
60 kg ali več	600 mg (dve 300-mg injekciji)	300 mg vsak drugi teden

Injiciranje zdravila Dupixent

Zdravilo Dupixent se daje z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija). Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se morate odločiti, ali si boste zdravilo Dupixent injicirali sami.

Preden si injicirate zdravilo Dupixent, vas morata zdravnik ali medicinska sestra ustrezno usposobiti. Injekcijo zdravila Dupixent vam lahko po ustreznem usposabljanju s strani zdravnika ali medicinske sestre injicira tudi oseba, ki skrbi za vas (vaš skrbnik).

En injekcijski peresnik vsebuje en odmerek zdravila Dupixent (200 mg). Peresnika ne stresajte.

Pred uporabo zdravila Dupixent natančno preberite "Navodilo za uporabo" na koncu navodila za uporabo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli

Če uporabite večji odmerek zdravila Dupixent, kot bi smeli, ali če odmerek uporabite prezgodaj, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Dupixent

Če ste pozabili injicirati odmerek zdravila Dupixent, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Poleg tega:

Če zdravilo Dupixent uporabljate **vsak teden** in izpustite odmerek:

- zdravilo Dupixent injicirajte čim prej in začnite nov urnik uporabe vsak teden od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če zdravilo uporabljate **vsak drugi teden** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, počakajte do časa za naslednji načrtovani odmerek in zdravilo Dupixent injicirajte takrat.

Če zdravilo uporabljate **na 4 tedne** in ste izpustili odmerek zdravila Dupixent:

- dajte injekcijo zdravila Dupixent v 7 dneh po izpuščenem odmerku, nato nadaljujte po prvotnem urniku uporabe.
- če izpuščen odmerek ni uporabljen v 7 dneh, začnite nov urnik uporabe na 4 tedne od dne, ko ste se spomnili dati injekcijo zdravila Dupixent.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dupixent

Ne prenehajte uporabljati zdravila Dupixent, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Dupixent lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z redkimi primeri alergijskih (preobčutljivostnih) reakcij, vključno z anafilaktično reakcijo, reakcijo serumske bolezni, serumski boleznimi podobno reakcijo; znaki lahko vključujejo:

- težave z dihanjem
- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- omedlevica, omotica, občutek vrtoglavosti (nizek krvni pritisk)
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- otekle bezgavke
- koprivnica
- srbenje
- bolečine v sklepih
- izpuščaj na koži

Če se vam pojavi alergijska reakcija, nehajte uporabljati zdravilo Dupixent in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (npr. lokalizirana pordelost, oteklost, srbenje in bolečina, podplutbe)
- pordelost in srbenje oči
- okužba oči
- herpes (na ustnicah in koži)
- zvišanje števila določene vrste belih krvnih celic (eozinofilcev)
- bolečina v sklepih (artralgija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje obraza, ustnic, ust, žrela ali jezika (angioedem)
- srbenje, pordelost in oteklost očesnih vek
- vnetje na očesni površini, včasih z zamegljenim vidom (keratitis)
- obrazni izpuščaj ali rdečina
- suhost oči

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- hude alergijske (preobčutljivostne) reakcije
- razjede na zunanji, prozorni plasti očesa, včasih z zamegljenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih od 6. do 11. leta starosti z astmo

Pogosti: podančice (enterobioza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dupixent

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi je mogoče napolnjen injekcijski peresnik vzeti iz hladilnika in shranjevati do 14 dni v pakiranju pri sobni temperaturi do 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. V predvideni prostor na zunanji škatli je treba vpisati datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika. Pakiranje je treba zavreči, če je bilo zunaj hladilnika več kot 14 dni ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

Zdravila ne uporabite, če opazite, da je motno, spremenjene barve ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dupixent

- Učinkovina je dupilumab.
- En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 200 mg dupilumaba v 1,14 ml raztopine za injiciranje (injekcija).
- Druge sestavine so L-argininijev monoklorid, L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina (E260), saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Dupixent in vsebina pakiranja

Zdravilo Dupixent je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Napolnjeni injekcijski peresnik ima lahko ali okrogel pokrovček in ovalno okence za ogled, obkroženo s puščico, ali kvadraten pokrovček z zarezi in ovalno okence za ogled brez puščice. Čeprav se

napolnjena injekcijska peresnika v nekaterih podrobnostih na pogled razlikujeta, je njuno delovanje enako.

Zdravilo Dupixent je na voljo kot 200 mg napolnjeni injekcijski peresnik v pakiranjih, ki vsebujejo po 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov ali v pakiranju, ki vsebuje 6 (2 pakiranj po 3) napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

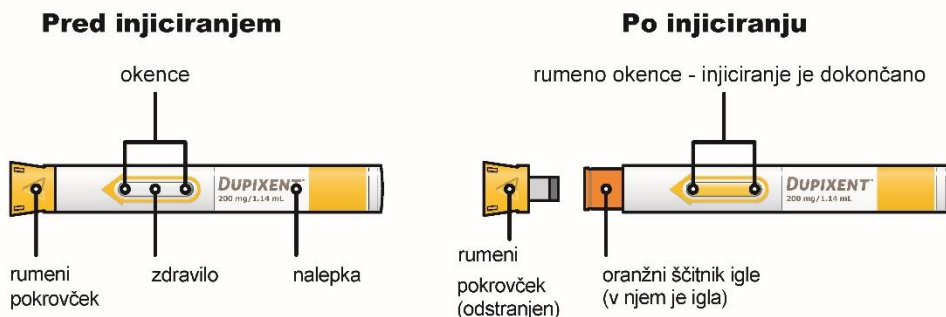
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjenega injekcijskega peresnika Dupixent.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo. Vsebuje 200 mg zdravila Dupixent za injiciranje pod kožo (subkutana injekcija).

Ne poskušajte si dajati injekcije in ne poskušajte zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik. Zdravilo Dupixent v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno le uporabi pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več.

- Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Za vsako injiciranje izberite drugo injekcijsko mesto.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je poškodovan.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če rumeni pokrovček manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne pritiskajte in ne dotikajte se** s prsti oranžnega pokrovčka igle.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- Rumeni pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem**.
- **Ne poskušajte** rumenega pokrovčka namestiti nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Napolnjene injekcijske peresnike in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Neuporabljene napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne shranjujte** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **nikoli ne pretresajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne segrevajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne zamrznete**.
- **Ne izpostavljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika neposredni sončni svetlobi.

A: Priprava

A1. Zberite pribor

Poskrbite, da boste imeli:

- napolnjeni injekcijski peresnik Dupixent
- 1 alkoholni zloženec*
- 1 kosom vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte korak D)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

A2. Poglejte nalepko

- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmerek.

Poglejte nalepko



A3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.



Ne uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je temu datum že potekel.



Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.

Datum izteka roka uporabnosti



A4. Preverite zdravilo

Skozi okence v napolnjenem injekcijskem peresniku preglejte zdravilo.

Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

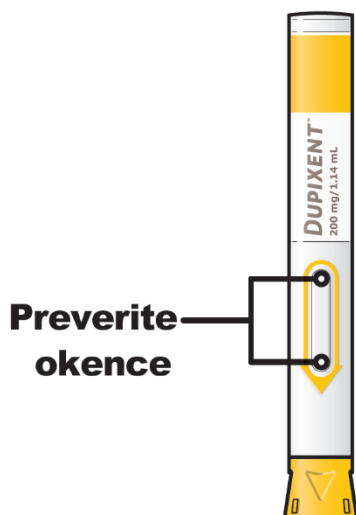
Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.



Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje vidne kosme ali delce.



Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je okence rumeno.



A5: Počakajte 30 minut

Položite napolnjeni injekcijski peresnik na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo (manj kot 25 °C); pustite ga vsaj 30 minut.

- ⚠ Napolnjenega injekcijskega peresnika ne segrevajte v mikrovalovni pečici, v vroči vodi ali na direktni sončni svetlobi
- ⚠ Ne polagajte napolnjenega injekcijskega peresnika na neposredno sončno svetlobo.
- ⚠ Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.



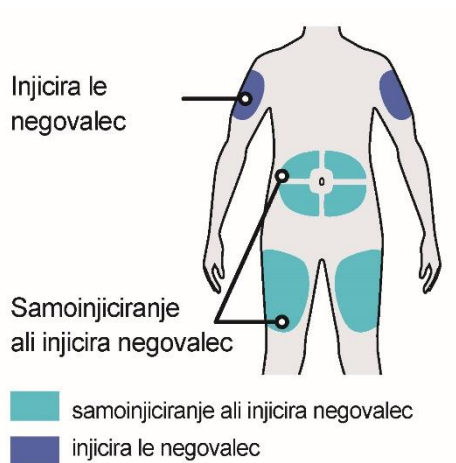
B. Izberite mesto injiciranja

B1. Priporočena mesta injiciranja so:

- **Stegno**
- **Trebuh** – razen 5 cm okrog popka.
- **Nadlaket** – če vam odmerek injicira oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran nadlakti.

Za vsako injiciranje zdravila Dupixent izberite drugo mesto injiciranja.

- ⚠ Ne injicirajte skozi oblačila.
- ⚠ Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.



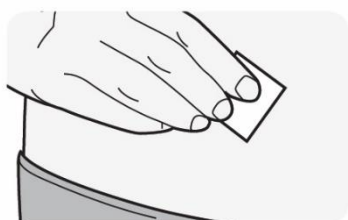
B2. Umijte si roke.



B3. Pripravite mesto injiciranja.

- Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.

⚠ Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.



C. Injicirajte zdravilo

C1. Odstranite rumeni pokrovček

Potegnite rumeni pokrovček naravnost dol.

Rumenega pokrovčka **ne sukajte**, da bi ga sneli.

Ne odstranite rumenega pokrovčka, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti oranžnega pokrovčka igle. V njem je igla.

⚠ Ne nameščajte rumenega pokrovčka nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ko ste ga že sneli.



C2. Stisnite kožo in namestite

- Pred in med injiciranjem stisnite kožo.
- Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.
- Ko nameščate oranžni pokrovček igle na kožo, držite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da boste videli okence.
- Položite oranžni pokrovček igle na kožo pod kotom približno 90 stopinj.

⚠ Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti oranžnega pokrovčka igle. V njem je igla.

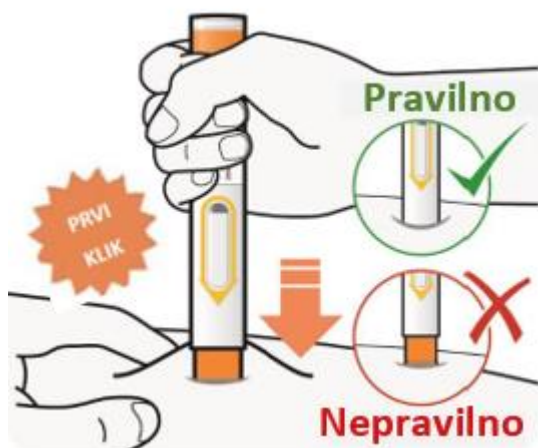


C3. Pritisnite dol

Napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnite na kožo, dokler ne morete več videti oranžnega pokrovčka igle, in držite.

- Ko se bo injiciranje začelo, boste slišali "klik".
- Okence bo začelo postajati rumeno.

Injiciranje lahko traja do 20 sekund.



Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C4. Držite trdno

Še naprej držite napolnjeni injekcijski peresnik trdno na koži.

- Morda boste slišali še drugi klik.
- Preverite, da je celotno okence postalo rumeno.
- Potem počasi štejte do 5.
- Nato dvignite peresnik navzgor s kože. Injiciranje je dokončano.

Če okence ne postane povsem rumeno, peresnik odstranite in se obrnite na svojega zdravnika.

⚠ Ne dajte si še drugega odmerka, ne da bi se pogovorili z zdravnikom.



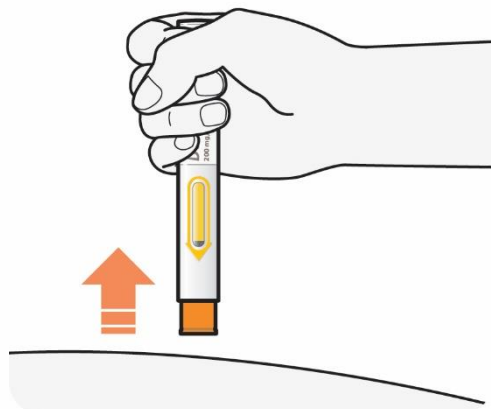
Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C5. Odstranite

- Ko ste injiciranje dokončali, potegnite naravnost navzgor, da boste napolnjeni injekcijski peresnik odstranili s kože in takoj odstranili tako, kot je navedeno v razdelku D .

- Če na mestu injiciranja opazite nekaj krvi, s kosom vate ali zložencem gaze rahlo pritisnite nanj.

 **Ne drgnite kože po injiciranju.**

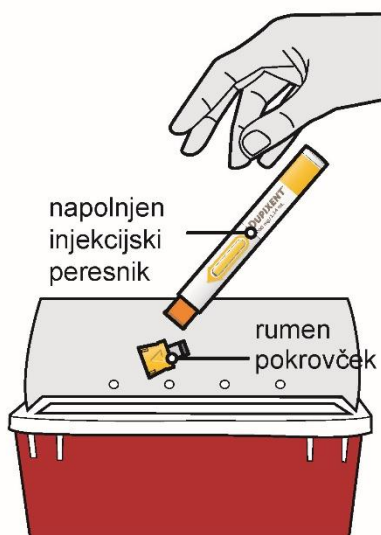


D. Zavrzite

- Napolnjene injekcijske peresnike (z iglo v njih) in rumene pokrovčke tako po uporabi zavrzite v vsebnik, odporen proti prebadanju.

Napolnjenih injekcijskih peresnikov (z iglo v njih) in rumenih pokrovčkov ne smete zavreči med gospodinjske odpadke.

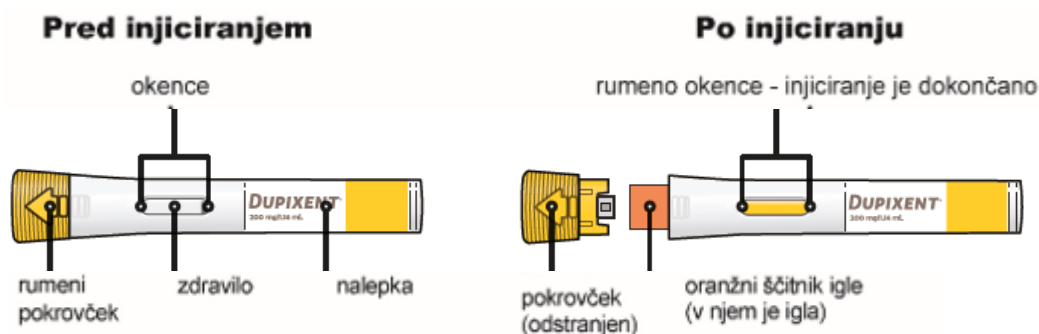
 **Rumenega pokrovčka ne nameščajte nazaj na peresnik.**



Dupixent 200 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku dupilumab

Navodila za uporabo

Ta slika prikazuje dele napolnjenega injekcijskega peresnika Dupixent.



Pomembne informacije

Ta pripomoček je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo. Vsebuje 200 mg zdravila Dupixent za injiciranje pod kožo (subkutana injekcija).

Ne poskušajte si dajati injekcije in ne poskušajte zdravila injicirati komu drugemu, dokler vas tega ne nauči zdravstveni delavec. Priporočljivo je, da mladostnikom, starim 12 let ali več, zdravilo Dupixent injicira odrasla oseba oziroma da uporaba zdravila poteka pod nadzorom odrasle osebe. Otrokom, mlajšim od 12 let, mora zdravilo Dupixent dajati skrbnik. Zdravilo Dupixent v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno le uporabi pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več.

- Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto si boste morali injicirati zdravilo.
- Za vsako injiciranje izberite drugo injekcijsko mesto.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je poškodovan.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če rumeni pokrovček manjka ali ni trdno nameščen.
- **Ne pritiskajte in ne dotikajte se** s prsti oranžnega pokrovčka igle.
- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- Rumeni pokrovček **odstranite šele tik pred injiciranjem**.
- **Ne poskušajte** rumenega pokrovčka namestiti nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite ponovno**.

Shranjevanje zdravila Dupixent

- Napolnjene injekcijske peresnike in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Neuporabljene napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli in v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov **ne shranjujte** na sobni temperaturi (< 25 °C) več kot 14 dni. Če morate škatlo za stalno vzeti iz hladilnika, zapišite datum, ko ste jo vzeli iz hladilnika, na temu namenjen prostor na škatli ter zdravilo Dupixent porabite v 14 dneh.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **nikoli ne pretresajte**.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne segrevajte**.

- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne zamrznete**.
- **Ne izpostavljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika neposredni sončni svetlobi.

A: Priprava

A1. Zberite pribor

Poskrbite, da boste imeli:

- napolnjeni injekcijski peresnik Dupixent
- 1 alkoholni zloženec*
- 1 kosom vate ali zloženec gaze*
- proti prebadanju odporen vsebnik* (glejte korak D)

**Ti elementi niso priloženi v škatli.*

A2. Poglejte nalepko

- Preverite, da imate pravo zdravilo in pravi odmere.



A3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti.

- ⚠ **Ne uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je temu datum že potekel.**
- ⚠ **Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.**



A4. Preverite zdravilo

Skozi okence v napolnjenem injekcijskem peresniku preglejte zdravilo.

Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna do blede rumena.

Opomba: Morda boste videli mehurček zraka; to je normalno.

- ⚠ **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je tekočina spremenjene barve ali motna, ali če vsebuje vidne kosme ali delce.**

 **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite, če je okence rumeno.**



A5: Počakajte 30 minut

Položite napolnjeni injekcijski peresnik na ravno površino in pustite, da se naravno segreje na sobno temperaturo (manj kot 25 °C); pustite ga vsaj 30 minut.

 **Napolnjenega injekcijskega peresnika ne segrevajte v mikrovalovni pečici, v vroči vodi ali na direktni sončni svetlobi**

 **Ne polagajte napolnjenega injekcijskega peresnika na neposredno sončno svetlobo.**

 **Zdravila Dupixent ne shranjujte na sobni temperaturi več kot 14 dni.**



B. Izberite mesto injiciranja

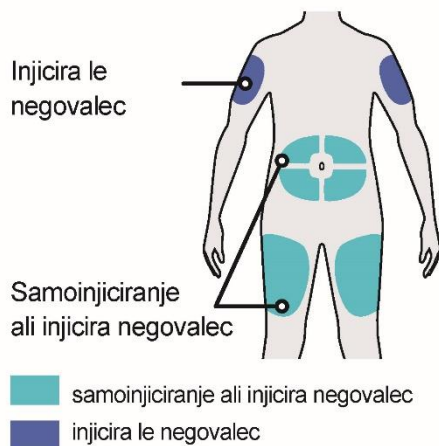
B1. Priporočena mesta injiciranja so:

- **Stegno**
- **Trebuh** – razen 5 cm okrog popka.
- **Nadlaket** – če vam odmerek injicira oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran nadlakti.

Za vsako injiciranje zdravila Dupixent izberite drugo mesto injiciranja.

 **Ne injicirajte skozi oblačila.**

 **Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.**



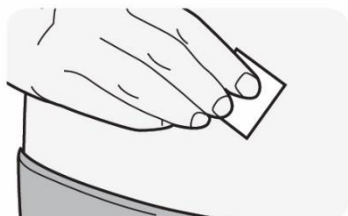
B2. Umijte si roke.



B3. Pripravite mesto injiciranja.

- Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža pred injiciranjem posuši.

 **Pred injiciranjem se mesta injiciranja ne smete več dotakniti in vanj tudi ne smete pihati.**



C. Injicirajte zdravilo

C1. Odstranite rumeni pokrovček

Potegnite rumeni pokrovček naravnost dol.

Rumenega pokrovčka **ne sukajte**, da bi ga sneli.

Ne odstranite rumenega pokrovčka, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti oranžnega pokrovčka igle. V njem je igla.

- ⚠ Ne nameščajte rumenega pokrovčka nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ko ste ga že sneli.**



C2. Stisnite kožo in namestite

- Pred in med injiciranjem stisnite kožo.
- Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.
- Ko nameščate oranžni pokrovček igle na kožo, držite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da boste videli okence.
- Položite oranžni pokrovček igle na kožo pod kotom približno 90 stopinj.

- ⚠ Ne pritiskajte in ne dotikajte se s prsti oranžnega pokrovčka igle. V njem je igla.**

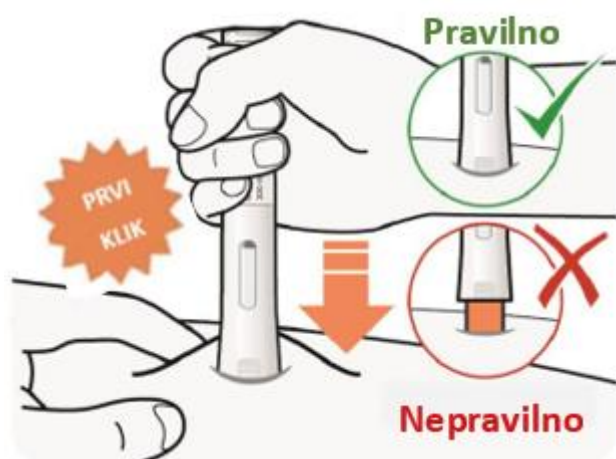


C3. Pritisnite dol

Napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnite na kožo, dokler ne morete več videti oranžnega pokrovčka igle, in držite.

- Ko se bo injiciranje začelo, boste slišali "klik".
- Okence bo začelo postajati rumeno.

Injiciranje lahko traja do 15 sekund.



Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

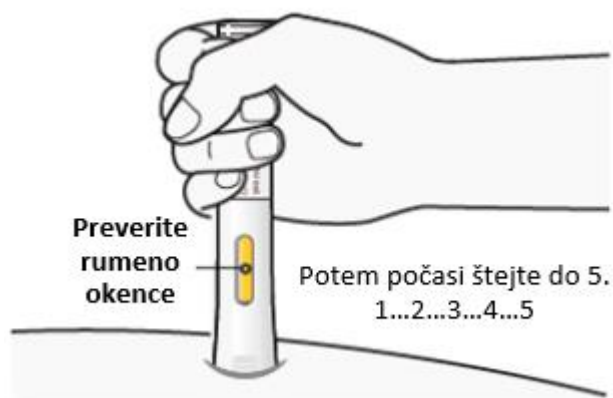
C4. Držite trdno

Še naprej držite napolnjeni injekcijski peresnik trdno na koži.

- Morda boste slišali še drugi klik.
- Preverite, da je celotno okence postalo rumeno.
- Potem počasi eštejte do 5.
- Nato dvignite peresnik navzgor s kože. Injiciranje je dokončano.

Če okence ne postane povsem rumeno, peresnik odstranite in se obrnite na svojega zdravnika.

⚠ Ne dajte si še drugega odmerka, ne da bi se pogovorili z zdravnikom.



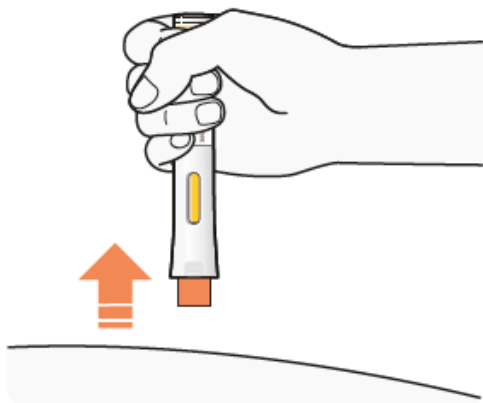
Stiskanje kože ni potrebno pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

C5. Odstranite

- Ko ste injiciranje dokončali, potegnite naravnost navzgor, da boste napolnjeni injekcijski peresnik odstranili s kože in takoj odstranili tako, kot je navedeno v razdelku D.

- Če na mestu injiciranja opazite nekaj krvi, s kosom vate ali zložencem gaze rahlo pritiskate nanj.

⚠ Ne drgnite kože po injiciranju.



D. Zavržite

- Napolnjene injekcijske peresnike (z iglo v njih) in rumene pokrovčke tako po uporabi zavržite v vsebnik, odporen proti prebadanju.

Napolnjenih injekcijskih peresnikov (z iglo v njih) in rumenih pokrovčkov ne smete zavržiti med gospodinjske odpadke.

⚠ Rumene pokrovčke ne nameščajte nazaj na peresnik.

