

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dupilumab 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută pentru o singură utilizare conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman produs în celulele ovariene de hamster chinezesc, cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție sterilă, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile, cu un pH de aproximativ 5,9.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dermatită atopică

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Astm bronșic

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), vezi pct. 5.1, care este inadecvat controlat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupixent este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), vezi pct. 5.1, care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Dupixent este indicat ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranasal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii.

Prurigo Nodularis (PN)

Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică.

Esofagită eozinofilică (EE)

Dupixent este indicat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate de cel puțin 40 kg, care sunt controlați inadecvat de, sunt intoleranți la sau care nu sunt candidați pentru terapie medicamentoasă convențională (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care dupilumab este indicat (vezi pct. 4.1).

Doze

Dermatită atopică

Adulți

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.

Adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este specificată în tabelul 1.

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni) |
|---|----------------------------------|--|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în tabelul 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|----------------------------------|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

* la pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este specificată în tabelul 3.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|----------------------------------|-------------------------------|---|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau neasociat cu corticosteroizi cu administrare topică. Pot fi utilizați inhibitori de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum fața, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Astm bronșic

Adulți și adolescenți

Doza recomandată de dupilumab la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) este:

- La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de o doză de 300 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.
- Pentru toți ceilalți pacienți, o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în tabelul 4.

Tabelul 4: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având astm bronșic

| Greutate corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|----------------------------------|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

La copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, trebuie urmată doza recomandată din tabelul 2.

În cazul pacienților care utilizează concomitent corticosteroizi orali se poate scădea doza de corticosteroid, odată ce s-a obținut ameliorarea clinică cu dupilumab (vezi pct. 5.1). Scăderea dozei de corticosteroid trebuie realizată treptat (vezi pct. 4.4).

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de evaluarea pe care medicul o efectuează pacientului, din perspectiva nivelului de control al astmului bronșic.

Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adulți este o doză inițială de 300 mg, urmată de 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni.

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru RSCcPN. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ameliorare ulterior, în condițiile tratamentului continuat după 24 de săptămâni.

Prurigo Nodularis (PN)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de 300 mg administrate la interval de două săptămâni.

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau nu cu corticosteroizi topici.

Datele studiului clinic privind PN sunt disponibile pentru pacienții tratați până la 24 de săptămâni. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru PN.

Esofagită eozinofilică (EE)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste este de 300 mg administrată în fiecare săptămână (QW).

Dupilumab 300 mg QW nu a fost studiat la pacienții cu EE cu o greutate mai mică de 40 kg.

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Dupilumab 300 mg QW a fost studiat până la 52 de săptămâni. Administrarea pentru o perioadă mai lungă de 52 de săptămâni nu a fost studiată.

Doză omisă

Dacă o doză săptămânală este omisă, administrați doza cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, sunt disponibile date foarte limitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală la pacienți cu astm bronșic și EE cu vârsta de 12 ani și peste sau la adulți cu dermatită atopică sau RSCcPN, sau PN (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică, nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu greutate corporală < 5 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, având RSCcPN nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați cu PN, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 12 ani, diagnosticați cu EE, nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab este destinat utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste. Seringa preumplută de dupilumab este destinată utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste. Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 2 ani.

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 600 mg, se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în locuri de administrare diferite.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte. Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient își poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijește pacientul poate administra dupilumab dacă profesionistul din domeniul sănătății stabilește că acest lucru este adecvat. Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării, potrivit pct. Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul prospectului. La copiii cu vârsta de 12 ani și peste, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îngrijește pacientul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Exacerbări acute ale astmului bronșic

Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul simptomelor acute de astm bronșic sau al exacerbărilor acute ale astmului bronșic. Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul bronhospasmului acut sau al statusului astmatic.

Corticosteroizi

Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată treptat și sub directă supraveghere a unui medic. Scăderea dozei de corticosteroid poate fi asociată cu manifestări sistemice ale sindromului de întrerupere și/sau poate demasca afecțiuni suprimate anterior de tratamentul cu corticosteroizi sistemici.

Este posibil ca biomarkerii inflamatori de tip 2 să fie inhibați de corticoterapia sistemică. Acest aspect trebuie avut în vedere la stabilirea statusului inflamației de tip 2 în cazul pacienților care utilizează corticosteroizi orali (vezi pct. 5.1).

Hipersensibilitate

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacții anafilactice și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

La pacienți adulți tratați cu dupilumab, care au participat la programul de dezvoltare pentru astm bronșic, au fost raportate cazuri de pneumonie eozinofilică și cazuri de vasculită congruentă cu granulomatoza eozinofilică însoțită de poliangeită (GEPA). La pacienți adulți cu astm bronșic concomitent, cărora li s-a administrat dupilumab și placebo și care au participat la programul de dezvoltare pentru RSCcPN, au fost raportate cazuri de vasculită congruentă cu GEPA. Medicii trebuie să fie atenți la apariția erupției cutanate tranzitorii vasculitice, la agravarea simptomatologiei pulmonare, la apariția complicațiilor cardiace și/sau a neuropatiei, care se manifestă în cazul pacienților cu eozinofilie. Pacienții tratați pentru astm bronșic pot manifesta eozinofilie sistemică gravă, uneori prezentând manifestări clinice de pneumonie eozinofilică sau vasculită congruentă cu granulomatoza eozinofilică însoțită de poliangeită, afecțiuni care sunt tratate în mod frecvent cu corticoterapie sistemică. Aceste evenimente pot fi asociate de regulă, însă nu întotdeauna, cu scăderea dozelor de corticoterapie administrată oral.

Infestări cu helminți

Pacienții care prezintă infestări cu helminți cunoscute au fost excluși de la participarea în studii clinice. Dupilumab poate influența răspunsul imunologic față de infestările cu helminți prin inhibarea semnalizării IL-4/IL-13. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au participat la programul de dezvoltare pentru astmul bronșic la copii, au fost raportate cazuri de enterobioză (vezi pct. 4.8).

Evenimente asociate cu conjunctivită și keratită

La administrarea dupilumab, au fost raportate evenimente asociate cu keratită și conjunctivită, predominant la pacienții cu dermatită atopică. Anumiți pacienți au raportat tulburări vizuale (de exemplu vedere încețoșată) asociate cu conjunctivită sau keratită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze medicului simptomele oculare nou instalate sau agravate. Pacienții tratați cu dupilumab, în cazul cărora apar conjunctivită care nu se remite după tratamentul standard sau semne și simptome sugestive pentru keratită trebuie să fie examinați de către un medic oftalmolog, după cum se consideră adecvat (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu astm bronșic concomitent

Pacienții tratați cu dupilumab care au astm bronșic concomitent nu trebuie să ajusteze dozele sau să oprească administrarea tratamentelor pentru astm bronșic fără a se adresa în prealabil medicului lor. Pacienții cu astm bronșic concomitent trebuie monitorizați cu atenție după întreruperea tratamentului cu dupilumab.

Vaccinări

Administrarea concomitentă cu dupilumab a vaccinurilor vii și vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacienților cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab. Datele clinice nu sunt disponibile pentru a susține recomandări mai specifice pentru administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienții tratați cu dupilumab. Au fost evaluate răspunsurile imunologice la vaccinul DTPa (diftero-tetano-pertussis acelular) și vaccinul meningococic polizaharidic (vezi pct. 4.5).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu, sub 1 mmol (23 mg) per doză de 300 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Răspunsul imunologic față de vaccinare a fost evaluat în cadrul unui studiu desfășurat la pacienți cu dermatită atopică, tratați cu dupilumab 300 mg administrat la interval de o săptămână, timp de 16 săptămâni. După administrarea de dupilumab timp de 12 săptămâni, pacienții au fost imunizați cu un vaccin DTPa (diftero-tetano-pertussis acelar) (dependent de limfocitul T) și un vaccin meningococic polizaharidic (independent de limfocitul T), iar răspunsul imunologic a fost evaluat după 4 săptămâni. Răspunsul titrurilor de anticorpi atât față de vaccinul împotriva tetanosului, cât și față de vaccinul meningococic polizaharidic a fost similar la pacienții tratați cu dupilumab și la cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiului, nu au fost observate interacțiuni nefavorabile între vreunul dintre vaccinurile cu virusuri non-vii și dupilumab.

În consecință, pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau non-vii. Pentru informații privind vaccinurile cu virusuri vii, vezi pct. 4.4.

În cadrul unui studiu clinic desfășurat la pacienți cu dermatită atopică, au fost evaluate efectele dupilumab asupra farmacocineticii (FC) substraturilor CYP. Datele colectate în acest studiu nu au indicat existența unor efecte clinice relevante ale dupilumab asupra activității CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2C9.

Nu se anticipează apariția unui efect al dupilumab asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent. Din perspectiva analizei farmacocinetice populaționale, medicamentele administrate concomitent în mod frecvent nu au exercitat niciun efect asupra farmacocineticii dupilumab la pacienții cu astm bronșic moderat până la sever.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dupilumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat tulburări de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dupilumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN sunt reacții la locul de administrare a injecției (inclus eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Ca reacție adversă suplimentară în EE, au fost raportate echimoze la locul de administrare a injecției. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță ale dupilumab prezentate în tabelul 5 au provenit în principal din 12 studii placebo-controlate, randomizate, care au inclus pacienți cu dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN. Aceste studii au inclus 4206 pacienți cărora li s-a administrat dupilumab și 2326 pacienți cărora li s-a administrat placebo pe parcursul perioadei controlate și sunt reprezentative pentru profilul general de siguranță pentru dupilumab.

În tabelul 5 sunt enumerate reacțiile adverse observate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Lista reacțiilor adverse

| Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|---|--|--|
| <i>Infecții și infestări</i> | Frecvente | Conjunctivită* Herpes oral* |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | Frecvente | Eozinofilie |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | Mai puțin frecvente Rare | Angioedem# Reacție anafilactică Reacție sub formă de boala serului Reacție asemănătoare bolii serului |
| <i>Tulburări oculare</i> | Frecvente Mai puțin frecvente Rare | Conjunctivită alergică* Keratită*# Blefarită*† Prurit ocular*† Xeroftalmie*† Keratită ulcerativă*†# |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | Mai puțin frecvente | Erupție cutanată facială# |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | Frecvente | Artralgie# |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Frecvente | Reacții la nivelul locului de injectare (inclus eritem, edem, prurit, durere, inflamație și echimoze) |

*tulburările oculare și herpesul oral au apărut, predominant, în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

[†]frecvențele pentru pruritul ocular, blefarită și xerofthalmie au fost frecvente, iar pentru keratita ulcerativă au fost mai puțin frecvente în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

[#]din raportări după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

După administrarea dupilumab, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boala serului/reacții asemănătoare cu boala serului (vezi pct. 4.4).

Evenimente asociate cu conjunctivită și keratită

În studiile efectuate în dermatita atopică, conjunctivita și keratita au apărut mai frecvent în cazul pacienților cu dermatită atopică la care s-a administrat dupilumab, comparativ cu placebo. Majoritatea pacienților cu conjunctivită sau keratită s-au recuperat sau erau în curs de recuperare pe parcursul perioadei de tratament. În studiul pe termen lung efectuat în dermatita atopică, OLE (AD-1225), la 5 ani, frecvențele corespunzătoare conjunctivitei și keratitei au rămas similare cu cele din brațul cu dupilumab, provenite din studiile placebo-controlate efectuate în dermatita atopică. La pacienții cu astm bronșic, frecvența conjunctivitei și a keratitei a fost mică și similară între dupilumab și placebo. La pacienții cu RSCcPN și PN, frecvența conjunctivitei a fost mai mare în cazul tratamentului cu dupilumab comparativ cu placebo, deși mai scăzută față de frecvența observată la pacienții cu dermatită atopică. Nu au fost raportate cazuri de keratită în programul de dezvoltare pentru RSCcPN sau PN. La pacienții cu EE, frecvența conjunctivitei a fost scăzută și similară între grupurile dupilumab și placebo. Nu au fost raportate cazuri de keratită în programul de dezvoltare pentru EE (vezi pct. 4.4).

Eczema herpeticum

În studiile cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, efectuate la adulți pentru dermatită atopică, apariția *eczemei herpeticum* a fost raportată la < 1% dintre pacienții din grupurile de tratament cu dupilumab și la < 1% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. În studiul privind tratamentul cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică, utilizat timp de 52 săptămâni pentru dermatită atopică, efectuat la adulți, apariția *eczemei herpeticum* a fost raportată la 0,2% dintre pacienții grupurilor de tratament cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică și la 1,9% dintre pacienții din grupul în care a fost utilizat placebo + corticosteroizi cu administrare topică. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), aceste frecvențe au rămas stabile la 5 ani.

Eozinofilie

Pacienții tratați cu dupilumab au prezentat o primă creștere medie a numărului de eozinofile față de valoarea inițială mai amplă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo în indicații precum dermatita atopică, astm bronșic și RSCcPN. Numărul de eozinofile a scăzut până aproape de valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului și a revenit la valorile inițiale în timpul studiului de extensie, deschis, efectuat pentru evaluarea siguranței în astmul bronșic (TRAVERSE). În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), valorile medii ale eozinofilelor sanguine au scăzut la valori sub cele inițiale până în săptămâna 20 și s-au menținut până la 5 ani. În PN nu a fost observată creșterea numărului mediu de eozinofile sanguine, comparativ cu placebo (PRIME și PRIME2). Numărul mediu și numărul median de eozinofile sanguine au scăzut până la valoarea inițială sau au rămas sub valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului (TREET Părțile A și B) în EE.

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost raportată la < 3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la < 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (studiile SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST și VOYAGE; SINUS-24 și SINUS-52; PRIME, și PRIME2; TREET Părțile A și B).

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost raportată la 8,4% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul AD-1539, numărul median de eozinofile scăzând sub valoarea inițială la sfârșitul perioadei de tratament.

Infecții

În studiile clinice cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, pentru dermatită atopică, efectuate la adulți, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul CHRONOS, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la adulți pentru dermatită atopică, infecțiile grave au fost raportate la 0,6% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,2% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), frecvențele infecțiilor grave au rămas stabile la 5 ani.

În datele cumulate privind siguranța, provenite din studiile clinice pentru indicația în astmul bronșic, nu s-a observat nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab, comparativ cu placebo. În datele cumulate privind siguranța pentru 24 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul QUEST cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La nivelul datelor de siguranță totalizate, provenite din studiile clinice privind RSCcPN, nu a fost observată nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab, comparativ cu placebo. În studiul SINUS-52 cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Nu s-a observat o creștere a incidenței globale a infecțiilor în timpul tratamentului cu dupilumab în comparație cu placebo în grupul de siguranță pentru studiile clinice PN. În grupul de siguranță, infecții grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare în cazul administrării dupilumab (32,0%) comparativ cu placebo (24,8%) în grupul de siguranță din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE. În grupul de siguranță de 24 de săptămâni, au fost raportate infecții grave la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și 0% dintre pacienții tratați cu placebo.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor cu indicații terapeutice, există un potențial de imunogenitate asociat cu dupilumab.

În general, răspunsurile exprimate ca titru de anticorpi anti-medicament (AAM) nu au fost asociate cu un impact asupra expunerii, siguranței sau eficacității dupilumab.

Aproximativ 5% dintre pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic sau RSCcPN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au prezentat titruri de AAM anti-dupilumab; aproximativ 2% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și aproximativ 2% au prezentat anticorpi neutralizanți. Rezultate similare au fost observate la adulți diagnosticați cu PN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni timp de 24 de săptămâni, copii (vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani) cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, 200 mg la interval de 4 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni, timp de 16 săptămâni, și la pacienți (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 100 mg la interval de 2 săptămâni sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 săptămâni. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), au fost observate răspunsuri similare ale AAM la pacienții adulți cu dermatită atopică tratați cu dupilumab timp de până la 5 ani.

Aproximativ 16% dintre pacienții adolescenți cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, au dezvoltat anticorpi împotriva dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM, iar aproximativ 5% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 9% dintre pacienții cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 4% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și 4% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu EE cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW sau 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 24 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; 0% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și 0,5% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Indiferent de grupa de vârstă sau populația de pacienți, până la 4% dintre pacienții din grupurile în care s-a administrat placebo au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-dupilumab; aproximativ 2% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și aproximativ 1% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în scheme de tratament aprobate au prezentat răspunsuri cu titruri mari de anticorpi anti-medicament asociate cu expunere și eficacitate reduse. În plus, a existat un pacient cu boala serului și un alt pacient cu reacție adversă asemănătoare cu boala serului (< 0,1%) asociate cu titruri mari de anticorpi anti-medicament (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 250 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu dermatită atopică moderată până la severă (AD-1526). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți, urmărit până în săptămâna 16, a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți cu dermatită atopică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 367 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică severă (AD-1652). Profilul de siguranță al dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți și adolescenți cu dermatită atopică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Siguranța dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică a fost evaluată într-un studiu efectuat la 161 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, care a inclus un subgrup de 124 pacienți cu dermatită atopică severă (AD-1539). Profilul de siguranță al dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani cu dermatită atopică.

Dermatita atopică a mâinilor și picioarelor

Siguranța dupilumab a fost evaluată la 27 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu dermatită atopică a mâinilor și picioarelor moderată până la severă (AD-1924). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost în concordanță cu profilul de siguranță din studiile efectuate la pacienți adulți și copii cu vârsta de 6 luni și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă.

Astm bronșic

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Un total de 107 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic, au fost înrolați în studiul QUEST cu durată de 52 săptămâni. Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel observat la adulți.

Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată la 89 pacienți adolescenți, care au fost înrolați într-un studiu de extensie, deschis, efectuat în astm bronșic moderat până la sever (TRAVERSE). În acest studiu, pacienții au fost monitorizați timp de până la 96 săptămâni. Profilul de siguranță al dupilumab în TRAVERSE a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile pivot efectuate pentru astm bronșic, cu durată de până la 52 săptămâni de tratament.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (VOYAGE), a fost raportată reacția adversă suplimentară enterobioză la 1,8 % (5 pacienți) în grupurile cu dupilumab și deloc în grupul cu placebo. Toate cazurile de enterobioză au fost ușoare până la moderate, iar pacienții s-au recuperat cu tratament antihelmințic fără întreruperea tratamentului cu dupilumab.

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, eozinofilia (număr de eozinofile din sânge ≥ 3000 celule/ μ l sau considerată de investigator ca fiind un eveniment advers) a fost raportată la 6,6% în grupurile cu dupilumab și la 0,7% din grupul cu placebo. Cele mai multe cazuri de eozinofilie au fost ușoare până la moderate și nu au fost asociate cu simptome clinice. Aceste cazuri au fost tranzitorii, au scăzut în intensitate în timp și nu au determinat întreruperea tratamentului cu dupilumab.

Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată într-un studiu de extensie în regim deschis (EXCURSION) la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu astm bronșic moderat până la sever, care au participat anterior la studiul VOYAGE. Dintre cei 365 de pacienți care au intrat în studiul EXCURSION, 350 au finalizat 52 de săptămâni de tratament și 228 de pacienți au finalizat o durată cumulată de tratament de 104 săptămâni (VOYAGE și EXCURSION). Profilul de siguranță pe termen lung al dupilumab în studiul EXCURSION a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul pivot efectuat pentru astm bronșic (VOYAGE) cu o durată de 52 săptămâni de tratament.

EE

Un număr de 99 de adolescenți cu EE cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost înrolați în studiile TREET (Părțile A și B). Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți.

Siguranță pe termen lung

Dermatită atopică

Profilul de siguranță al dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică (CHRONOS) la pacienții adulți cu dermatită atopică până în săptămâna 52 a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16. Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată într-un studiu de extensie deschis, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, cu dermatită atopică moderată până la severă (AD-1434). Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții urmăriți până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16 în studiile AD-1526, AD-1652 și AD-1539. Profilul de siguranță pe termen lung al dupilumab observat la copii și adolescenți a fost în concordanță cu cel observat la adulții cu dermatită atopică.

Într-un studiu de extensie (OLE), multicentric și deschis, de fază 3 (AD-1225), siguranța pe termen lung a administrării de doze repetate de dupilumab a fost evaluată la 2677 adulți cu dermatită atopică moderată până la severă, expuși la o doză de 300 mg administrată săptămânal (99,7%), inclusiv la 179 care au finalizat cel puțin 260 săptămâni din studiu. Profilul de siguranță pe termen lung observat în acest studiu până la 5 ani a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță al dupilumab observat în studiile controlate.

Astm bronșic

Profilul de siguranță al dupilumab în studiul de siguranță pe termen lung, cu durata de 96 săptămâni (TRAVERSE), a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile pivot pentru indicația în astmul bronșic, cu durata de până la 52 săptămâni de tratament.

Profilul de siguranță al dupilumab la copiii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au participat la studiul privind siguranța pe termen lung (EXCURSION) cu durata de 52 săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul pivot privind astmul bronșic (VOYAGE) cu durata de 52 săptămâni de tratament.

RSCcPN

Profilul de siguranță al dupilumab administrat la adulții cu CRSwNP până în săptămâna 52 a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24.

Esofagită eozinofilică

Profilul de siguranță al tratamentului cu dupilumab până în săptămâna 52 a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil niciun tratament specific pentru supradozajul cu dupilumab. În cazul supradozajului, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente de uz dermatologic, medicamente pentru dermatită, altele decât corticosteroizi, codul ATC: D11AH05

Mecanism de acțiune

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman recombinant de tip IgG4 care inhibă semnalizarea celulară a interleukinei-4 și interleukinei-13. Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum sunt dermatita atopică, astmul bronșic, RSCcPN, PN și EE. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numeroși mediatori ai inflamației de tip 2.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice efectuate pentru dermatită atopică, tratamentul cu dupilumab a fost asociat cu scăderea concentrațiilor biomarkerilor imunologici de tip 2, precum chimiokina timică reglată de activare (TARC/CCL17), IgE serice totale și IgE serice specifice față de alergen, comparativ cu valorile inițiale. La administrarea tratamentului cu dupilumab la adulți și adolescenți cu dermatită atopică, a fost observată o scădere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei (LDH), un biomarker asociat cu activitatea bolii și severitatea dermatitei atopice.

La pacienții adolescenți și adulți cu astm bronșic, tratamentul cu dupilumab a scăzut semnificativ comparativ cu placebo valorile FeNO și concentrațiile circulante ale eotaxinei-3, IgE totale, IgE alergen specifice, TARC și periostinei, biomarkerii de tip 2 evaluați în studiile clinice. Aceste scăderi ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 au fost comparabile pentru schemele de tratament cu 200 mg administrat la interval de 2 săptămâni și 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La copiii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm, tratamentul cu dupilumab a scăzut semnificativ comparativ cu placebo valorile FeNO și concentrațiile circulante ale IgE totale, IgE alergen specifice și TARC, biomarkerii de tip 2 evaluați în studiile clinice. Concentrațiile plasmatiche ale acestor markeri s-au situat aproape de supresia maximală după două săptămâni de tratament, cu excepția IgE, care a scăzut mai lent. Aceste efecte s-au menținut pe parcursul tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică în dermatita atopică

Adulți cu dermatită atopică

Eficacitatea și siguranța dupilumab administrat în monoterapie și în asociere cu corticosteroizi cu administrare topică au fost evaluate în trei studii pivot randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (SOLO 1, SOLO 2 și CHRONOS) la 2119 pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, care prezintă dermatită atopică moderată până la severă, definită pe baza unui scor IGA ≥ 3 (*Investigator's Global Assessment*, Evaluarea Globală a medicului Investigator), a unui scor EASI ≥ 16 (*Eczema Area and Severity Index*, Indicele de Evaluare a Severității și Ariei Eczemei) și a interesării unei arii minime a suprafeței corporale de $\geq 10\%$. Pacienții eligibili înrolați în cele trei studii au prezentat un răspuns anterior inadecvat la medicația topică administrată.

În toate cele trei studii, pacienții au primit dupilumab prin injecție subcutanată (s.c.) astfel 1) o doză inițială de dupilumab 600 mg (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea dozei de 300 mg la interval de 2 săptămâni; sau 2) o doză inițială de dupilumab 600 mg (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea dozei de 300 mg la interval de o săptămână sau 3) placebo conform unei scheme similare. Dacă a fost necesară combaterea simptomelor intolerabile de dermatită atopică, pacienților le-a fost permisă administrarea tratamentului de urgență (care a inclus corticosteroizi cu administrare topică și potență foarte mare sau imunosupresoare sistemice) potrivit deciziei medicului investigator. Pacienții care au beneficiat de tratament de urgență au fost considerați non-responsivi.

Criterii finale de evaluare

În toate cele trei studii pivot, criteriile finale principale de evaluare coroborate au fost proporția pacienților cu scor 0 sau 1 la evaluarea globală a medicului investigator (IGA) (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”) și o scădere cu ≥ 2 puncte pe o scală IGA de la 0 la 4, precum și proporția pacienților care au prezentat o îmbunătățire de minimum 75% a scorului EASI (EASI-75). Obiectivele secundare cheie și alte obiective secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 5.

Caracteristici inițiale

În toate grupele de tratament din studiile cu monoterapie (SOLO 1 și SOLO 2), vârsta medie a fost de 38,3 ani, greutatea corporală medie a fost de 76,9 kg, au fost înrolați pacienți de sex feminin în proporție de 42,1%, pacienți caucazieni în proporție de 68,1%, pacienți asiatici 21,8% și pacienți de rasă neagră în proporție de 6,8%. În aceste studii, 51,6% dintre pacienți au prezentat un scor IGA 3 la momentul inițial (dermatită atopică forma moderată), 48,3% dintre pacienți au prezentat un scor IGA 4 la momentul inițial (dermatită atopică forma severă) și 32,4% dintre pacienți au utilizat un tratament anterior cu imunosupresoare sistemice. Valoarea medie a scorului EASI inițial a fost de 33,0, valoarea inițială a scorului mediu săptămânal pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului a fost de 7,4, valoarea medie a scorului POEM inițial a fost de 20,5, valoarea medie a scorului DLQI inițial a fost de 15,0, iar valoarea medie a scorului HADS total la momentul inițial a fost de 13,3.

În studiul privind tratamentul asociat cu corticosteroid cu administrare topică (CHRONOS), în toate grupele de tratament, vârsta medie a fost de 37,1 ani, greutatea corporală medie a fost de 74,5 kg, au fost înrolați pacienți de sex feminin în proporție de 39,7%, pacienți caucazieni în proporție de 66,2%,

pacienți asiatici 27,2% și pacienți de rasă neagră în proporție de 4,6%. În acest studiu, 53,1% dintre pacienți au prezentat un scor IGA 3 la momentul inițial și 46,9% dintre pacienți au prezentat un scor IGA 4 la momentul inițial, iar 33,6% dintre pacienți au utilizat un tratament anterior cu imunosupresoare sistemice. Valoarea medie a scorului EASI inițial a fost de 32,5, valoarea inițială a scorului mediu săptămânal pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului a fost de 7,3, valoarea medie a scorului POEM inițial a fost de 20,1, valoarea medie a scorului DLQI inițial a fost de 14,5, iar valoarea medie a scorului HADS total la momentul inițial a fost de 12,7.

Răspuns clinic

Studiile cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni (SOLO 1 și SOLO 2) și studiul cu tratament asociat cu corticosteroid cu administrare topică utilizat timp de 52 săptămâni (CHRONOS)

În studiile SOLO 1, SOLO 2 și CHRONOS de la momentul inițial la săptămâna 16, o proporție semnificativ mai mare de pacienți randomizați la tratamentul cu dupilumab au obținut un răspuns 0 sau 1 conform evaluării globale a medicului investigator, un scor EASI-75 și/sau o îmbunătățire cu ≥ 4 puncte a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului (obiectiv secundar cheie), comparativ cu placebo (vezi tabelul 6).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți randomizați la tratamentul cu dupilumab în monoterapie sau asociat cu corticosteroid cu administrare topică a obținut o îmbunătățire rapidă a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului în comparație cu placebo sau placebo + corticosteroid cu administrare topică (definită ca îmbunătățirea cu ≥ 4 puncte încă din săptămâna 2, $p < 0,01$ și, respectiv, $p < 0,05$).

Un efect persistent al tratamentului cu dupilumab a fost observat în studiul CHRONOS până în săptămâna 52 (vezi tabelul 6).

Rezultatele privind eficacitatea pentru obiectivele co-primare, secundare cheie și alte obiective secundare relevante clinic pentru toate cele trei studii sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele obținute în săptămâna 16 privind eficacitatea dupilumab administrat în monoterapie (FAS) și dupilumab asociat cu corticosteroizi cu administrare topică (TCS)^a obținute în săptămâna 16 și săptămâna 52 a studiului CHRONOS

| | SOLO 1 Săptămâna 16 (FAS) ^b | | SOLO 2 Săptămâna 16 (FAS) ^b | | CHRONOS Săptămâna 16 (FAS) ^h | | CHRONOS Săptămâna 52 (FAS săptămâna 52) ^h | |
|--|---|--|---|--|--|---|--|---|
| | Placebo | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | Placebo | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | Placebo + TCS | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni + TCS | Placebo + TCS | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni + TCS |
| Pacienți randomizați | 224 | 224 | 236 | 233 | 315 | 106 | 264 | 89 |
| IGA 0 sau 1 ^c , % responsivi ^d | 10,3% | 37,9% ^g | 8,5% | 36,1% ^g | 12,4% | 38,7% ^g | 12,5% | 36,0% ^g |
| EASI-50, % responsivi ^d | 24,6% | 68,8% ^g | 22,0% | 65,2% ^g | 37,5% | 80,2% ^j | 29,9% | 78,7% ^j |
| EASI-75, % responsivi ^d | 14,7% | 51,3% ^g | 11,9% | 44,2% ^g | 23,2% | 68,9% ^g | 21,6% | 65,2% ^g |
| EASI-90, % responsivi ^d | 7,6% | 35,7% ^g | 7,2% | 30,0% ^g | 11,1% | 39,6% ^j | 15,5% | 50,6% ^j |
| Modificarea medie % LS a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului față de momentul inițial (+/-ES) | -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) |
| Scala numerică de evaluare a intensității pruritului (îmbunătățire ≥ 4 puncte), % responsivi ^{d, e, f} | 12,3% (26/212) | 40,8% ^g (87/213) | 9,5% (21/221) | 36,0 % ^g (81/225) | 19,7% (59/299) | 58,8% ^g (60/102) | 12,9% (32/249) | 51,2% ^g (44/86) |

LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate; ES= eroare standard

^a toți pacienții au urmat tratament de fond cu corticosteroid cu administrare topică și le-a fost permisă utilizarea inhibitorilor de calcineurină cu administrare topică.

^b setul complet de date pentru analiza populațională (*Full Analysis Set*, FAS) include toți pacienții randomizați.

^c responsabil a fost definit ca un pacient cu scor 0 sau 1 conform evaluării globale a medicului investigator (tegument „intact” sau „aproape intact”) în condițiile unei scăderi cu ≥ 2 puncte pe scala 0-4 conform evaluării globale a medicului investigator.

^d pacienții care au beneficiat de tratament de urgență sau la care datele sunt incomplete au fost considerați non-responsivi.

^e număr de pacienți cu scor ≥ 4 pe Scala numerică de evaluare a intensității, drept numitor

^f o proporție semnificativ mai mare de pacienți aflați în tratament cu dupilumab au prezentat o îmbunătățire cu ≥ 4 puncte a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului comparativ cu placebo în săptămâna 2 ($p < 0,01$).

^g valoare $p < 0,0001$, semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate

^h setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați. FAS din săptămâna 52 include toți pacienții randomizați cu minimum un an înainte de data limită a analizei primare a datelor.

ⁱ valoare nominală $p = 0,0005$

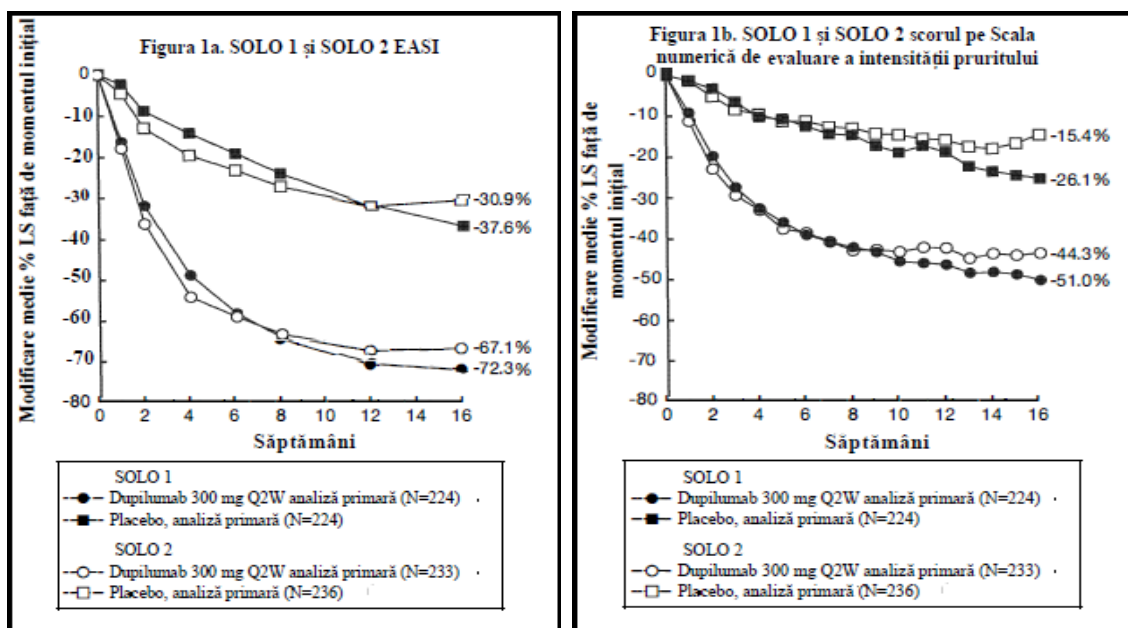
^j valoare nominală $p < 0,0001$

În SOLO1, SOLO2 și CHRONOS rezultate similare au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat Dupilumab 300 mg la interval de o săptămână.

Figura 1a și Figura 1b prezintă modificarea medie, exprimată procentual, a scorului EASI și, respectiv, a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului de la momentul inițial la săptămâna 16 în SOLO1 și SOLO2.

Figura 2a și Figura 2b prezintă valoarea medie a modificării procentuale a scorului EASI și, respectiv, a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului, de la momentul inițial la săptămâna 52 în studiul CHRONOS.

Figura 1: Modificare medie procentuală față de momentul inițial, a scorului EASI (Fig 1a) și a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului (Fig 1b) în studiile SOLO 1^a și SOLO 2^a (FAS)^b

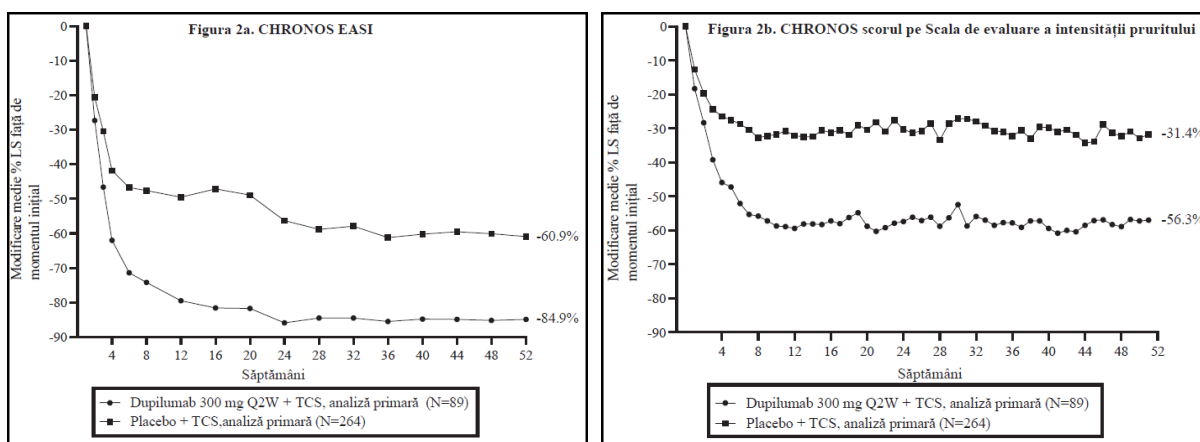


LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate

^a În cadrul analizelor primare ale datelor privind criteriile finale de evaluare a eficacității, pacienții care au beneficiat de tratament de urgență sau la care datele sunt incomplete au fost considerați non-responsivi.

^b Setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

Figura 2: Valoarea medie a modificării exprimate procentual a scorului EASI și a scorului pe Scala de evaluare a intensității pruritului față de momentul inițial în studiul CHRONOS^a (setul complet de date pentru analiza populațională din săptămâna 52)^b



LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate

^a În cadrul analizelor primare ale datelor privind criteriile finale de evaluare a eficacității, pacienții care au beneficiat de tratament de urgență sau la care datele sunt incomplete au fost considerați non-responsivi.

^b Setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) din săptămâna 52 include toți pacienții randomizați cu cel puțin un an înainte de termenul limită al analizei primare

Efectele tratamentului în subgrupele din studiile SOLO 1, SOLO 2 și CHRONOS (greutate corporală, vârstă, sex, rasă și tratament de fond, inclusiv imunosupresoare) au fost concordante cu rezultatele obținute la nivelul populației generale incluse în studiu.

Răspunsul clinic la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu ciclosporină sau care prezintă intoleranță la ciclosporină sau în cazul cărora tratamentul cu ciclosporină nu este recomandat (studiul CAFE)

Studiul CAFE a evaluat eficacitatea tratamentului cu dupilumab administrat în asociere cu corticosteroizi cu administrare topică în comparație cu placebo pe parcursul unei perioade de tratament cu durata de 16 săptămâni, la pacienți adulți cu dermatită atopică care nu sunt controlați în mod adecvat cu ciclosporină administrată oral sau care prezintă intoleranță la ciclosporină administrată oral sau în cazul cărora acest tratament este contraindicat în prezent sau nu este recomandabil din punct de vedere medical.

Au fost înrolați în total 325 pacienți, dintre care 210 pacienți au fost expuși anterior la ciclosporină și 115 pacienți nu au fost niciodată expuși la ciclosporină, întrucât tratamentul cu ciclosporină a fost considerat nerecomandabil din punct de vedere medical. Vârsta medie a fost de 38,4 ani, au fost înrolați pacienți de sex feminin în proporție de 38,8%, valoarea medie a scorului EASI la momentul inițial a fost 33,1, valoarea medie a ariei suprafeței corporale a fost de 55,7, valoarea medie săptămânală a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului la momentul inițial a fost de 6,4, iar valoarea medie a DLQI la momentul inițial a fost de 13,8.

Criteriile finale principale (proporția pacienților cu EASI-75) și secundare de evaluare pentru studiul CAFE în săptămâna 16 sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele criteriilor finale principale și secundare de evaluare în studiul CAFE

| | Placebo + corticosteroizi cu administrare topică | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni + corticosteroizi cu administrare topică | Dupilumab 300 mg la interval de o săptămână + corticosteroizi cu administrare topică |
|--|--|--|--|
| Pacienți randomizați | 108 | 107 | 110 |
| EASI-75, % responsivi | 29,6% | 62,6% | 59,1% |
| Modificarea medie % LS a EASI față de momentul inițial (+/-ES) | -46,6 (2,76) | -79,8 (2,59) | -78,2 (2,55) |
| Modificarea medie % LS a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului față de momentul inițial (+/-ES) | -25,4% (3,39) | -53,9% (3,14) | -51,7% (3,09) |
| Modificarea medie LS a scorului DLQI față de momentul inițial (ES) | -4,5 (0,49) | -9,5 (0,46) | -8,8 (0,45) |

(toate valorile $p < 0,0001$, semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

În subgrupul de pacienți din studiul CHRONOS cu durata de 52 săptămâni, comparabili cu populația studiului CAFE, în săptămâna 16, 69,6% dintre pacienții tratați cu dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni au obținut scorul EASI-75, comparativ cu 18,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, iar în săptămâna 52, o proporție de 52,4 % dintre pacienții tratați cu dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni au obținut scorul EASI-75, comparativ cu 18,6% dintre pacienții grupului la care s-a administrat placebo. În acest subgrup, modificarea exprimată procentual a scorului pe Scala de evaluare a intensității pruritului față de valoarea inițială a fost de -51,4% față de 30,2% în săptămâna 16 și de -54,8% față de -30,9% în săptămâna 52, pentru grupul de tratament cu dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni și, respectiv, pentru grupul cu administrare de placebo.

Stabilitatea și durabilitatea răspunsului (studiul SOLO CONTINUE)

Pentru a evalua stabilitatea și durabilitatea răspunsului, subiecții tratați cu dupilumab timp de 16 săptămâni în studiile SOLO 1 și SOLO 2, care au obținut un scor 0 sau 1 la Evaluarea globală a medicului investigator sau un scor EASI-75 au fost re-randomizați în studiul SOLO CONTINUE pentru o perioadă suplimentară de tratament cu dupilumab sau administrare de placebo, cu durata de 36 săptămâni, totalizând astfel o perioadă de tratament cu durata de 52 săptămâni. Criteriile finale de evaluare au fost cuantificate în săptămâna 51 sau în săptămâna 52.

Criteriile finale principale de evaluare coroborate au fost diferența dintre valoarea inițială (săptămâna 0) și valoarea din săptămâna 36 a modificării, exprimate procentual, a scorului EASI din studiile SOLO 1 și SOLO 2 și proporția de pacienți cu scor EASI-75 în săptămâna 36, dintre pacienții cu scor EASI-75 la momentul inițial.

Pacienții care au continuat tratamentul cu aceeași schemă administrată în studiile SOLO 1 și SOLO 2 (300 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de o săptămână) au demonstrat efectul optim în privința stabilității răspunsului clinic, în timp ce eficacitatea obținută cu alte scheme de tratament s-a diminuat, într-un mod dependent de doză.

Criteriile finale principale și secundare de evaluare pentru studiul SOLO CONTINUE la 52 de săptămâni sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8: Rezultatele criteriilor finale principale și secundare de evaluare în studiul SOLO CONTINUE

| | Placebo N=83 | Dupilumab 300 mg | | |
|--|------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| | | La interval de 8 săptămâni N=84 | La interval de 4 săptămâni N=86 | La interval de 2 săptămâni/ la interval de o săptămână N=169 |
| Criterii finale principale de evaluare coroborate | | | | |
| Modificarea medie LS (ES) de la momentul inițial la săptămâna 36 a scorului EASI, exprimată procentual, față de valoarea inițială din studiul precursor | 21,7 (3,13) | 6,8*** (2,43) | 3,8*** (2,28) | 0,1*** (1,74) |
| Proporția pacienților cu EASI-75 în săptămâna 36 dintre pacienții cu EASI-75 la momentul inițial, n (%) | 24/79 (30,4%) | 45/82* (54,9%) | 49/84** (58,3%) | 116/162*** (71,6%) |
| Criterii finale secundare cheie de evaluare | | | | |
| Proporția pacienților din subgrupul pacienților cu IGA (0,1) la momentul inițial, al căror răspuns IGA în săptămâna 36 a fost stabil în intervalul de 1 punct, n (%) | 18/63 (28,6) | 32/64† (50,0) | 41/66** (62,1) | 89/126*** (70,6) |
| Proporția pacienților din subgrupul pacienților cu IGA (0,1) la momentul inițial, care au prezentat IGA (0,1) în săptămâna 36, n (%) | 9/63 (14,3) | 21/64† (32,8) | 29/66** (43,9) | 68/126*** (54,0) |
| Proporția pacienților al căror scor pe Scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului a crescut cu ≥ 3 puncte de la momentul inițial la săptămâna 35 în subgrupul de pacienți cu scor ≤ 7 pe Scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului la momentul inițial, n (%) | 56/80 (70,0) | 45/81 (55,6) | 41/83† (49,4) | 57/168*** (33,9) |

† valoare p < 0,05; * valoare p < 0,01; ** valoare p < 0,001; *** P ≤ 0,0001 (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

În studiul SOLO CONTINUE, a fost observată o tendință de creștere a pozitivității anticorpilor anti-medicament apăruți la administrarea tratamentului odată cu creșterea intervalelor dintre administrările dozelor. Anticorpi anti-medicament apăruți la tratament: la interval de o săptămână: 1,2%; la interval de 2 săptămâni: 4,3%; la interval de 4 săptămâni: 6,0%; la interval de 8 săptămâni: 11,7%. Titrurile de anticorpi anti-medicament care persistă mai mult de 12 săptămâni: la interval de o săptămână: 0,0%; la interval de 2 săptămâni: 1,4%; la interval de 4 săptămâni: 0,0%; la interval de 8 săptămâni: 2,6%.

Calitatea vieții/Rezultatele raportate de pacienți cu dermatită atopică

În ambele studii cu monoterapie (SOLO 1 și SOLO 2), atât dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni, cât și dupilumab 300 mg administrat la interval de o săptămână au ameliorat semnificativ simptomele raportate de pacienți și impactul dermatitei atopice asupra somnului, simptomelor de anxietate și depresie, cuantificate cu ajutorul scorului total HADS și asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate, cuantificate cu scorurile totale POEM și respectiv DLQI, la 16 săptămâni comparativ cu placebo (vezi tabelul 9).

Similar în studiul cu tratament asociat cu corticosteroid cu administrare topică (CHRONOS), dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni + corticosteroidi cu administrare topică și dupilumab 300 mg administrat la interval de o săptămână + corticosteroidi cu administrare topică au ameliorat simptomele raportate de pacienți și impactul dermatitei atopice asupra somnului și calității vieții corelate cu starea de sănătate, cuantificate cu scorurile totale POEM și respectiv DLQI, la 52 de săptămâni, comparativ cu placebo + corticosteroidi cu administrare topică (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Alte rezultate privind criteriile finale secundare de evaluare a tratamentului cu dupilumab administrat în monoterapie și dupilumab asociat cu corticosteroidi cu administrare topică (TCS) în săptămânile 16 și 52

| | SOLO 1 Săptămâna 16 (FAS) | | SOLO 2 Săptămâna 16 (FAS) | | CHRONOS Săptămâna 16 (FAS) | | CHRONOS Săptămâna 52 (FAS Săptămâna 52) | |
|---|------------------------------|--|------------------------------|--|-------------------------------|---|---|---|
| | Placebo | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | Placebo | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | Placebo + TCS | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni + TCS | Placebo +TCS | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni + TCS |
| Pacienți randomizați | 224 | 224 | 236 | 233 | 315 | 106 | 264 | 89 |
| Modificarea medie % LS a scorului DLQI față de momentul inițial (ES) | -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) |
| Modificarea medie % LS a scorului POEM față de momentul inițial (ES) | -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) |
| Modificarea medie % LS a scorului HADS față de momentul inițial (ES) | -3,0 (0,65) | -5,2 ^b (0,54) | -0,8 (0,44) | -5,1 ^a (0,39) | -4,0 (0,37) | -4,9 ^c (0,58) | -3,8 (0,47) | -5,5 ^c (0,71) |
| Scorul DLQI (îmbunătățire cu ≥ 4 puncte), % responsivi ^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) |
| Scorul POEM (îmbunătățire ≥ 4 puncte), % responsivi | 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) |
| Pacienți care obțin un scor < 8 pe subscala HADS-anxietate și HADS- depresie, % ^d | 12,4 % (12/97) | 41,0 % ^f (41/100) | 6,1 % (7/115) | 39,5 % ^f (51/129) | 26,4 % (39/148) | 47,4 % ^g (73/154) | 18,0 % (24/133) | 43,4 % ^g (23/53) |

LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate; ES = eroare standard

^avaloare p < 0,0001, ^bvaloare p < 0,001, ^cvaloare p < 0,05 (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^dnumăr de pacienți cu prurit la momentul inițial scor DLQI, POEM și HADS, drept numitor

^evaloare nominală p < 0,05, ^fvaloare nominală p < 0,0001, ^gvaloare nominală p < 0,001

În SOLO1, SOLO2 și CHRONOS rezultate similare au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat Dupilumab 300 mg la interval de o săptămână.

Adolecenți cu dermatită atopică (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab administrat în monoterapie la pacienți adolescenți au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (AD-1526) la 251 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, având dermatită atopică moderată până la severă, definită pe baza unui scor IGA ≥ 3 (*Investigator's Global Assessment*, scor de Evaluare globală a medicului Investigator) din perspectiva evaluării globale a leziunilor de dermatită atopică, pe o scală de severitate de la 0 la 4, a unui scor EASI ≥ 16 (*Eczema Area and Severity Index*, Indicele de Evaluare a Severității și Ariei Eczemei) pe o scală de la 0 la 72 și a interesării minime a ariei suprafeței corporale (BSA), de $\geq 10\%$. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au avut anterior un răspuns inadecvat la medicația cu administrare topică.

Pacienții au primit dupilumab prin injectare subcutanată (s.c.) astfel 1) o doză inițială de 400 mg dupilumab (două injecții de 200 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 200 mg o dată la interval de 2 săptămâni pentru pacienții cu greutate inițială sub 60 kg sau o doză inițială de 600 mg dupilumab (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 300 mg la pacienții cu greutate inițială ≥ 60 kg; sau 2) o doză inițială de 600 mg dupilumab (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 300 mg la interval de 4 săptămâni, indiferent de greutatea corporală inițială sau 3) placebo administrat conform unei scheme similare. Dacă este necesar pentru a controla simptomele intolerabile, pacienților li s-a permis administrarea tratamentului de salvare, la latitudinea medicului investigator. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare au fost considerați non-responsivi.

În cadrul acestui studiu, vârsta medie a fost 14,5 ani, valoarea mediană a greutății corporale a fost 59,4 kg, 41,0% dintre pacienți au fost de sex feminin, 62,5% au fost caucazieni, 15,1% asiatici și 12,0% de rasă neagră. La momentul inițial, 46,2% dintre pacienți au avut un scor IGA inițial de 3 (dermatită atopică moderată), 53,8% dintre pacienți au avut un scor IGA inițial de 4 (dermatită atopică severă), valoarea medie a interesării ariei suprafeței corporale a fost 56,5%, iar 42,4% dintre pacienți beneficiaseră anterior de imunosupresoare sistemice. De asemenea, la momentul inițial, valoarea medie a scorului EASI (*Eczema Area and Severity Index*, Indicele de Evaluare a Severității și Ariei Eczemei) a fost 35,5, valoarea inițială medie a Scalei numerice de evaluare a intensității pruritului a fost de 7,6, valoarea inițială medie a scorului pentru Evaluarea eczemei din perspectiva pacientului (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) a fost 21,0, iar valoarea inițială medie a Indicelui dermatologic al calității vieții la copii (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) a fost 13,6. În total, 92,0% dintre pacienți au prezentat minimum o comorbiditate alergică: 65,6% au prezentat rinită alergică, 53,6% au prezentat astm bronșic și 60,8% au prezentat alergii alimentare.

Criteriul final principal de evaluare coroborat a fost proporția pacienților cu IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”), o îmbunătățire cu minimum 2 puncte și proporția pacienților cu EASI-75 (îmbunătățirea cu minimum 75% a EASI), de la momentul inițial și până la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16 pentru studiul referitor la dermatita atopică la adolescenți sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în studiul referitor la adolescenți cu dermatită atopică în săptămâna 16 (Full Analysis Set (FAS), Setul complet de date pentru analiza populațională)

| | AD-1526(FAS) ^a | |
|---|---------------------------|---|
| | Placebo | Dupilumab 200 mg (< 60 kg) și 300 mg (≥ 60 kg) la interval de 2 săptămâni |
| Pacienți randomizați | 85^a | 82^a |
| IGA 0 sau 1 ^b , % responsivi ^c | 2,4% | 24,4% ^d |
| EASI-50, % responsivi ^c | 12,9% | 61,0% ^d |
| EASI-75, % responsivi ^c | 8,2% | 41,5% ^d |
| EASI-90, % responsivi ^c | 2,4% | 23,2% ^d |
| EASI, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -23,6% (5,49) | -65,9% ^d (3,99) |
| Scala numerică de evaluare a intensității pruritului (NRS), valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -19,0% (4,09) | -47,9% ^d (3,43) |
| Scala numerică de evaluare a intensității pruritului NRS (îmbunătățire ≥ 4 puncte), % responsivi ^c | 4,8% | 36,6% ^d |
| CDLQI, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -5,1 (0,62) | -8,5 ^d (0,50) |
| CDLQI, (îmbunătățire ≥ 6 puncte), % responsivi | 19,7% | 60,6% ^c |
| POEM, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -3,8 (0,96) | -10,1 ^d (0,76) |
| POEM, (îmbunătățire ≥ 6 puncte), % responsivi | 9,5% | 63,4% ^c |

^a setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^b responsabil a fost definit ca subiect cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape întacte”), însoțit de o scădere a scorului de ≥ 2 puncte pe scala IGA 0-4.

^c pacienți cărora li s-a administrat tratament de salvare sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi (58,8% și 20,7% în brațele de studiu cu dupilumab și respectiv placebo).

^dvaloare $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^e valoare nominală $p < 0,0001$

Pacienții randomizați la placebo au necesitat un tratament de salvare (corticosteroizi topici, corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare sistemice nesteroidiene) în proporție mai mare comparativ cu grupul de pacienți cărora li s-a administrat dupilumab (58,8% și respectiv 20,7%).

Pacienții randomizați la administrarea dupilumab au obținut o îmbunătățire rapidă a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului în proporție semnificativ mai mare comparativ cu placebo (definită ca o îmbunătățire cu > 4 puncte încă din săptămâna 4, valoare nominală a $p < 0,001$), iar proporția pacienților care au răspuns la tratament potrivit Scalei numerice de evaluare a intensității pruritului NRS a continuat să crească pe parcursul perioadei de tratament.

În grupul de tratament cu dupilumab s-au îmbunătățit semnificativ simptomele raportate de pacienți, impactul dermatitei atopice asupra somnului și calității vieții corelate cu starea de sănătate, cuantificate pe baza scorurilor POEM și CDLQI la 16 săptămâni, comparativ cu placebo.

Eficacitatea dupilumab pe termen lung la pacienți adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă, care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab, a fost evaluată în cadrul studiului extins deschis (AD-1434). Datele privind eficacitatea din acest studiu sugerează că beneficiul clinic asigurat în săptămâna 16 a fost constant până în săptămâna 52.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab administrat în asociere cu corticosteroizi cu administrare topică (TCS) la copii a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (AD-1652), efectuat la 367 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică severă definită pe baza unui scor IGA de 4 (scala de la 0 la 4), a unui scor EASI ≥ 21 (scala de la 0 la 72) și o afectare minimă a ariei suprafeței corporale de $\geq 15\%$. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au prezentat un răspuns anterior necorespunzător la medicamente cu administrare topică. Înrolarea a fost stratificată în funcție de greutatea corporală la momentul inițial (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienților din grupul de tratament cu dupilumab la interval de 2 săptămâni + TCS, având greutatea corporală < 30 kg la momentul inițial, li s-a administrat o doză inițială de 200 mg în Ziua 1, urmată de 100 mg la interval de 2 săptămâni începând cu săptămâna 2 și până în săptămâna 14, iar pacienților cu greutatea corporală ≥ 30 kg la momentul inițial li s-a administrat o doză inițială de 400 mg în Ziua 1, urmată de 200 mg la interval de 2 săptămâni începând cu săptămâna 2 și până în săptămâna 14. Pacienților din grupul cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + TCS li s-a administrat o doză inițială de 600 mg în Ziua 1, urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12, indiferent de greutatea corporală.

În acest studiu, vârsta medie a fost 8,5 ani, greutatea corporală mediană a fost 29,8 kg, 50,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 69,2% au fost caucazieni, 16,9% au fost de rasă neagră și 7,6% asiatici. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafeței corporale interesată a fost de 57,6%, iar 16,9% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemice nesteroidiene. De asemenea, la momentul inițial, scorul mediu EASI a fost 37,9, iar media săptămânală a scorului zilnic pentru pruritul cel mai pronunțat a fost 7,8 pe o scală de la 0 la 10, valoarea medie a scorului SCORAD la momentul inițial a fost 73,6, valoarea inițială a scorului POEM a fost 20,9, iar valoarea medie a CDLQI la momentul inițial a fost 15.1. Per total, 91,7% dintre subiecți au prezentat cel puțin o comorbiditate de tip alergic; 64,4% au prezentat alergii alimentare, 62,7% au prezentat alte alergii, 60,2% au prezentat rinită alergică, iar 46,7% au prezentat astm bronșic.

Criteriul final principal compus de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”) cu o îmbunătățire de cel puțin 2 puncte și proporția de pacienți cu scor EASI-75 (îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului EASI) de la momentul inițial la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Tabelul 11 prezintă rezultatele stratificate în funcție de greutatea corporală inițială pentru schemele de administrare aprobate.

Tabelul 11: Rezultate privind eficacitatea dupilumab administrat în asociere cu TCS în AD-1652, la săptămâna 16 (FAS)^a

| | Dupilumab 300 mg la interval de 4 săptămâni^d + TCS | Placebo +TCS | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni^e + TCS | Placebo + TCS |
|---|--|-------------------------|--|--------------------------|
| | (N=122) | (N=123) | (N=59) | (N=62) |
| | ≥ 15 kg | ≥ 15 kg | ≥ 30 kg | ≥ 30 kg |
| IGA 0 sau 1 ^b , % responsivi ^c | 32,8% ^f | 11,4% | 39,0% ^h | 9,7% |
| EASI-50, % responsivi ^c | 91,0% ^f | 43,1% | 86,4% ^g | 43,5% |
| EASI-75, % responsivi ^c | 69,7% ^f | 26,8% | 74,6% ^g | 25,8% |
| EASI-90, % responsivi ^c | 41,8% ^f | 7,3% | 35,6% ^h | 8,1% |
| EASI, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -82,1% ^f (2,37) | -48,6% (2,46) | -80,4% ^g (3,61) | -48,3% (3,63) |
| Scala NRS pentru prurit, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -54,6% ^f (2,89) | -25,9% (2,90) | -58,2% ^g (4,01) | -25,0% (3,95) |
| Scala NRS pentru prurit (ameliorare ≥ 4 puncte), % responsivi ^c | 50,8% ^f | 12,3% | 61,4% ^g | 12,9% |
| CDLQI, modificare medie față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -10,6 ^f (0,47) | -6,4 (0,51) | -9,8 ^g (0,63) | -5,6 (0,66) |
| CDLQI, (ameliorare ≥ 6 puncte), % responsivi | 77,3% ^g | 38,8% | 80,8% ^g | 35,8% |
| POEM, modificare medie față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -13,6 ^f (0,65) | -5,3 (0,69) | -13,6 ^g (0,90) | -4,7 (0,91) |
| POEM, (ameliorare ≥ 6 puncte), % responsivi | 81,7 % ^g | 32,0 % | 79,3% ^g | 31,1% |

^a setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^b responsabil a fost definit ca pacient cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”).

^c pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi.

^d în Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 600 mg (vezi pct. 5.2).

^e în Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 400 mg (greutatea corporală ≥ 30 kg la momentul inițial).

^f valoare $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^g valoare nominală $p < 0,0001$

^h valoare nominală $p = 0,0002$

Pacienții randomizați la tratament cu dupilumab + TCS au obținut o îmbunătățire a scorului NRS pentru intensitatea maximă a pruritului într-o proporție mai mare comparativ cu placebo + TCS (definită ca o îmbunătățire cu ≥ 4 puncte în săptămâna 4).

În grupurile de tratament cu dupilumab, s-a observat îmbunătățirea semnificativă a simptomelor raportate de pacienți, a impactului dermatitei atopice asupra somnului și calității vieții corelate cu starea de sănătate, măsurate cu ajutorul scorurilor POEM și CDLQI la 16 săptămâni, comparativ cu placebo.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale dupilumab + TCS la copii și adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă, care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab + TCS, au fost evaluate în cadrul unui studiu de extensie deschis (AD-1434). Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează că beneficiul clinic observat în săptămâna 16 s-a menținut până în săptămâna 52. Anumiți pacienți tratați cu dupilumab 300 mg la interval de 4 săptămâni + TCS, au prezentat un beneficiu clinic suplimentar atunci când li s-a crescut doza la dupilumab 200 mg administrat la interval de 2 săptămâni + TCS. Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții

supravegheați până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat la săptămâna 16 în studiile AD-1526 și AD-1652.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab + TCS la copii au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (AD-1539) efectuat la 162 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, cu DA moderată până la severă (populație în intenție-de-tratament, ITT) definită printr-un scor IGA ≥ 3 (scala de la 0 la 4), un scor EASI ≥ 16 (scala de la 0 la 72) și o implicare minimă a BSA de ≥ 10 . Din cei 162 de pacienți, 125 de pacienți au avut DA definită de un scor IGA de 4. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la medicația topică. Înrolarea a fost stratificată în funcție de greutatea inițială (≥ 5 kg până la < 15 kg și ≥ 15 kg până la < 30 kg).

Pacienților din grupul de tratament cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + TCS, având greutatea corporală ≥ 5 kg până la < 15 kg la momentul inițial, li s-a administrat o doză inițială de 200 mg în Ziua 1, urmată de 200 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12, iar pacienților cu greutatea corporală ≥ 15 kg până la < 30 kg la momentul inițial li s-a administrat o doză inițială de 300 mg în Ziua 1, urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12. Pacienților li s-a permis administrarea tratamentului de salvare, la latitudinea medicului investigator. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare au fost considerați non-responsivi.

În AD-1539, vârsta medie a fost 3,8 ani, greutatea corporală mediană a fost 16,5 kg, 38,9% dintre pacienți au fost de sex feminin, 68,5% au fost de rasă caucaziană, 18,5% au fost de rasă neagră și 6,2% au fost de rasă asiatică. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafeței corporale interesată a fost de 58,4%, iar 15,5% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemice nesteroidiene. De asemenea, la momentul inițial, scorul mediu EASI a fost 34,1, iar media săptămânală a scorului zilnic pentru intensitatea maximă a pruritului a fost 7,6 pe o scală de la 0 la 10. Per total, 81,4% dintre subiecți au prezentat cel puțin o comorbiditate de tip alergic; 68,3% au prezentat alergii alimentare, 52,8% au prezentat alte alergii, 44,1% au prezentat rinită alergică, iar 25,5% au prezentat astm bronșic.

Aceste caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost comparabile între populațiile cu DA moderată până la severă și cele cu DA severă.

Criteriul principal co-primar de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”, cu o îmbunătățire de cel puțin 2 puncte) și proporția de pacienți cu scor EASI-75 (îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului EASI) de la momentul inițial la săptămâna 16. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 (tegumente „intacte”) sau 1 (tegumente „aproape intacte”) la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16 pentru studiul AD-1539 sunt prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultatele privind eficacitatea dupilumab administrat în asociere cu TCS în AD-1539, la săptămâna 16 (FAS)^a

| | Dupilumab 200 mg (5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (15 kg până la < 30 kg) Q4W^d+ TCS (populație în intenție- de-tratament) (N=83)^a | Placebo + TCS (populație în intenție-de- tratament) (N=79) | Dupilumab 200 mg (5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (15 kg până la < 30 kg) Q4W^d+ TC (populație cu DA severă) (N=63) | Placebo + TCS (populație cu DA severă) (N=62) |
|--|---|---|---|--|
| IGA 0 or 1 ^{b,c} | 27,7% ^e | 3,9% | 14,3% ^f | 1,7% |
| EASI-50, % responsivi ^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, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -70,0% ^e (4,85) | -19,6% (5,13) | -55,4% ^g (5,01) | -10,3% (5,16) |
| Scala NRS pentru intensitatea maximă a pruritului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -49,4% ^e (5,03) | -2,2% (5,22) | -41,8% ^g (5,35) | 0,5 (5,40) |
| Scala NRS pentru intensitatea maximă a pruritului (ameliorare ≥ 4 puncte) ^{c *} | 48,1% ^e | 8,9% | 42,3% ⁱ | 8,8% |
| Scala NRS pentru evaluarea calității somnului pacientului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | 2,0 ^e (0,25) | 0,3 (0,26) | 1,7% ^g (0,25) | 0,2 (0,25) |
| Scala NRS pentru evaluarea durerii cutanate a pacientului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | -3,9 ^e (0,30) | -0,6 (0,30) | -3,4% ^g (0,29) | -0,3 (0,29) |
| POEM, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | -12,9 ^e (0,89) | -3,8 (0,92) | -10,6% ^g (0,93) | -2,5 (0,95) |

^asetul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^bresponsiv a fost definit ca pacient cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”).

^cpacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare (62% și 19% grupul placebo și, respectiv, dupilumab) sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi.

^dîn Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 200 mg (greutatea corporală 5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (greutatea corporală 15 kg până la < 30 kg)

^evaloare $p < 0,0001$

^fvaloare nominală $p < 0,05$

^gvaloare nominală $p < 0,0001$

^hvaloare nominală $p < 0,005$

ⁱvaloare nominală $p < 0,001$

*rezultate raportate de persoanele care îngrijesc pacienții

O proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat dupilumab în asociere cu TCS a obținut o îmbunătățire rapidă a scorului NRS pentru intensitatea maximă a pruritului comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu TCS (definită ca ameliorare ≥ 4 puncte încă

din săptămâna 3, valoare nominală $p < 0,005$) și proporția de pacienți care au răspuns prin scorul NRS pentru intensitatea maximă a pruritului a continuat să crească pe parcursul perioadei de tratament.

În acest studiu, dupilumab a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții corelate cu starea de sănătate, măsurată prin CDLQI (la 85 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 5 ani) și IDQOL (la 77 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani). În populația în intenție-de-tratament ITT s-au observat modificări medii mai mari ale scorurilor CDLQI și IDQOL prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 16 în grupul cu dupilumab + TCS (-10,0 și -10,9) comparativ cu grupul placebo + TCS (-2,5 și respectiv -2,0), ($p < 0,0001$).

În populația cu DA severă au fost observate îmbunătățiri similare atât la CDLQI, cât și la IDQOL.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a dupilumab + TCS la copii și adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab + TCS au fost evaluate într-un studiu de extensie deschis (AD-1434). Datele de eficacitate din acest studiu sugerează că beneficiul clinic furnizat în săptămâna 16 a fost susținut până în săptămâna 52. Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții supravegheați până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16 în studiul AD-1539.

Dermatita atopică a mâinilor și picioarelor (adulți și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța dupilumab au fost evaluate într-un studiu multicentric de 16 săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo (AD-1924) la 133 de pacienți adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu dermatită atopică severă a mâinilor și picioarelor, definită printr-un scor IGA (mână și picior) ≥ 3 (scala de la 0 la 4) și un scor NRS pentru intensitatea maximă a pruritului ≥ 4 (scala de la 0 la 10). Pacienții eligibili au avut anterior un răspuns inadecvat sau intoleranță la tratamentul dermatitei atopice a mâinilor și picioarelor cu medicamente topice.

În AD-1924, 38% dintre pacienți au fost de sex masculin, 80% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 72% dintre pacienți au avut un scor IGA (mână și picior) inițial de 3 (dermatită atopică moderată a mâinilor și picioarelor), iar 28% dintre pacienți au avut un scor IGA (mână și picior) inițial de 4 (dermatită atopică severă a mâinilor și picioarelor). Scorul NRS maxim săptămânal pentru prurit inițial al mâinilor și picioarelor a fost în medie 7,1.

Criteriul primar de evaluare a fost proporția de pacienți cu scor IGA la mână și picior de 0 (evident) sau 1 (aproape evident) în săptămâna 16. Criteriul secundar principal de evaluare a fost diminuarea pruritului, măsurată prin NRS maxim al pruritului la mâini și picioare (≥ 4 puncte îmbunătățire). Alte rezultate raportate de pacient au inclus evaluarea NRS privind durerea cutanată la nivelul mâinilor și picioarelor (0-10), NRS privind calitatea somnului (0-10), calitatea vieții pacienților cu ajutorul Chestionarului privind calitatea vieții pacienților cu eczema mâinilor (0-117) (QoLHEQ) și productivitatea muncii și diminuarea activității (WPAI) (0-100%).

Proporția de pacienți cu scor IGA (mână și picior) de la 0 până la 1 în săptămâna 16 a fost 40,3% pentru dupilumab și 16,7% pentru placebo (diferența între tratamente 23,6, ÎI 95%: 8,84, 38,42). Proporția de pacienți cu ameliorare (diminuare) medie săptămânală a NRS maxim a pruritului ≥ 4 la nivelul mâinilor și picioarelor în săptămâna 16 a fost de 52,2% pentru dupilumab și 13,6% pentru placebo (diferența între tratamente 38,6, ÎI 95%: 24,06, 53,15). Au fost observate ameliorări mai mari ale NRS privind durerea cutanată la nivelul mâinilor și picioarelor, NRS privind calitatea somnului, scorul QoLHEQ și afectarea generală a lucrului și diminuarea activității de rutină WPAI de la momentul inițial până în săptămâna 16, în comparație cu grupul placebo (modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate a tratamentului cu dupilumab față de placebo: -4,66 față de -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 față de -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 față de -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57% față de -22,83% [valoare nominală $p < 0,001$] și -36,39% față de -21,26% [valoare nominală $p < 0,001$] respectiv).

Eficacitate și siguranță clinică în astm bronșic

Programul de dezvoltare pentru astm bronșic a inclus trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (DRI12544, QUEST și VENTURE) și durată a

tratamentului cuprinsă între 24 și 52 de săptămâni, în care au fost înrolați în total 2888 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Pacienții au fost înrolați fără a fi necesară o valoare minimă inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic sau a altor biomarkeri inflamatori de tip 2 (de exemplu FeNO sau IgE). Ghidurile de tratament pentru astm bronșic definesc inflamația de tip 2 ca fiind eozinofilie ≥ 150 celule/ μ l și/sau FeNO ≥ 20 ppb (părți pe miliard). În studiile DRI12544 și QUEST, analizele la nivel de subgrupuri prespecificate au inclus numărul de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l și valorile FeNO ≥ 25 și ≥ 50 ppb.

DRI12544 a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, de stabilire a dozelor, care a inclus 776 pacienți (cu vârsta de 18 ani și peste). Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la pacienți adulți cu astm bronșic moderat până la sever, tratați cu doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori și un beta agonist cu durată lungă de acțiune. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea VEMS (1) la săptămâna 12 față de momentul inițial. De asemenea, a fost determinată rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă a astmului bronșic pe parcursul perioadei de tratament controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni. Rezultatele au fost evaluate la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau de alți biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupurilor, din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic la momentul inițial.

QUEST a fost un studiu de confirmare, cu durata de 52 de săptămâni, care a inclus 1902 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la 107 adolescenți și 1795 pacienți adulți cu astm bronșic persistent, tratat cu doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) și cu un al doilea tratament de control al simptomatologiei. Pacienții care au avut nevoie de un al treilea tratament pentru controlul simptomatologiei au fost acceptați în acest studiu. Criteriile finale principale de evaluare au fost rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă în timpul perioadei de 52 de săptămâni, controlate cu placebo, și modificarea VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 față de momentul inițial, la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau a altor biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupurilor definite din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic și a FeNO la momentul inițial.

VENTURE a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, privind scăderea dozelor de corticosteroizi administrați oral, care a cuprins 210 pacienți cu astm bronșic, fără restricții privind valorile inițiale ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 și care necesitau corticosteroizi orali zilnic, în asociere cu utilizarea regulată a unor doze mari de corticosteroizi inhalatori și a unui tratament suplimentar pentru controlul simptomatologiei. Dozele de corticosteroizi orali au fost optimizate în timpul perioadei de screening. Pacienților li s-a administrat în continuare, pe parcursul studiului, tratamentul lor obișnuit pentru astm bronșic; cu toate acestea, doza lor de corticosteroizi orali a fost redusă la interval de 4 săptămâni, în timpul etapei de scădere a dozelor de corticosteroizi orali (săptămâna 4-20), atât timp cât s-a menținut controlul astmului bronșic. Criteriul final principal de evaluare a fost reducerea dozei de corticosteroizi orali, exprimată procentual, evaluată la nivelul populației totale cuprinse în studiu, din perspectiva unei comparații a dozei de corticosteroizi orali la săptămânile 20 până la 24, care a menținut controlul astmului bronșic cu doza de corticosteroizi orali optimizată anterior (la momentul inițial).

Caracteristicile demografice și la momentul inițial ale acestor 3 studii sunt prezentate în tabelul 13 de mai jos.

Tabelul 13: Caracteristici demografice și la momentul inițial în studiile clinice efectuate pentru astm bronșic

| Parametru | DRI12544 (n = 776) | QUEST (n = 1902) | VENTURE (n=210) |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Vârsta medie (ani) (DS) | 48,6 (13,0) | 47,9 (15,3) | 51,3 (12,6) |
| Subiecți de sex feminin, % | 63,1 | 62,9 | 60,5 |
| Subiecți caucazieni, % | 78,2 | 82,9 | 93,8 |
| Durata astmului bronșic (ani), medie ± DS | 22,03 (15,42) | 20,94 (15,36) | 19,95 (13,90) |
| Niciodată fumători, % | 77,4 | 80,7 | 80,5 |
| Număr mediu de exacerbări în anul anterior ± DS | 2,17 (2,14) | 2,09 (2,15) | 2,09 (2,16) |
| Utilizatori de CSI în doze mari, % | 49,5 | 51,5 | 88,6 |
| VEMS (l) anterior administrării dozei, la momentul inițial ± DS | 1,84 (0,54) | 1,78 (0,60) | 1,58 (0,57) |
| VEMS prezis, valoare medie la momentul inițial, exprimată procentual (%) (± DS) | 60,77 (10,72) | 58,43 (13,52) | 52,18 (15,18) |
| Reversibilitate, % (± DS) | 26,85 (15,43) | 26,29 (21,73) | 19,47 (23,25) |
| Scor mediu ACQ-5 (± DS) | 2,74 (0,81) | 2,76 (0,77) | 2,50 (1,16) |
| Scor mediu AQLQ (± DS) | 4,02 (1,09) | 4,29 (1,05) | 4,35 (1,17) |
| Antecedente medicale atopice, % din total (DA %, PN %, RA %) | 72,9 (8,0, 10,6, 61,7) | 77,7 (10,3, 12,7, 68,6) | 72,4 (7,6; 21,0; 55,7) |
| FeNO, valoare medie exprimată în ppb (părți pe miliard) (± DS) | 39,10 (35,09) | 34,97 (32,85) | 37,61 (31,38) |
| Pacienți cu FeNO ppb, % | | | |
| ≥ 25 | 49,9 | 49,6 | 54,3 |
| ≥ 50 | 21,6 | 20,5 | 25,2 |
| IgE, valoare medie totală exprimată în UI/ml (± DS) | 435,05 (753,88) | 432,40 (746,66) | 430,58 (775,96) |
| Număr mediu de eozinofile la momentul inițial (± DS), celule/μl | 350 (430) | 360 (370) | 350 (310) |
| Pacienți cu EOS, % | | | |
| ≥ 150 celule/μl | 77,8 | 71,4 | 71,4 |
| ≥ 300 celule/μl | 41,9 | 43,7 | 42,4 |

CSI = corticosteroizi inhalatori; VEMS = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; ACQ-5 = Chestionar cu 5 întrebări privind controlul astmului bronșic (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = Chestionar privind impactul astmului bronșic asupra calității vieții (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); DA = dermatită atopică; PN = polipoză nazală; RA = rinită alergică; FeNO = fracția oxidului nitric în aerul expirat; EOS = eozinofile în sângele periferic
^apopulația cuprinsă în studiile clinice cu dupilumab în astm bronșic a inclus pacienți cărora li s-au administrat doze medii și mari de CSI. Doza medie de CSI a fost definită ca fiind egală cu 500 μg fluticazonă sau echivalent pe zi.

Exacerbări ale astmului bronșic

La nivelul populației totale incluse în studiile DRI12544 și QUEST, subiecții cărora li s-a administrat fie dupilumab 200 mg, fie dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni au prezentat scăderi semnificative ale frecvenței exacerbărilor severe ale astmului bronșic comparativ cu placebo. În cazul

subiecților cu valori inițiale mai mari ale biomarkerilor inflamației de tip 2, cum ar fi numărul de eozinofile în sângele periferic sau valorile FeNO, au existat scăderi mai ample ale frecvenței exacerbărilor (tabelul 14 și tabelul 15).

Tabelul 14: Frecvența exacerbărilor severe în studiile DRI12544 și QUEST (valorile inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l)

| Tratament | Valori inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | ≥ 150 celule/ μ l | | | | ≥ 300 celule/ μ l | | | |
| | N | Exacerbări pe an | | Scădere exprimată procentual | N | Exacerbări pe an | | Scădere exprimată procentual |
| Frecvență (Î 95%) | | Indice de frecvență (Î 95%) | Frecvență (Î 95%) | | | Indice de frecvență (Î 95%) | | |
| Total exacerbări severe | | | | | | | | |
| Studiul DRI12544 | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | | |
| Studiul QUEST | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | | |

^avaloare p = 0,0003, ^bvaloare p = 0,0001, ^cvaloare p = 0,0116, ^dvaloare p = 0,0024, ^evaloare p < 0,0001 (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^fvaloare nominală p < 0,0001

Tabelul 15: Frecvența exacerbărilor severe în studiul QUEST, definită pe baza valorii inițiale a FeNO în subgrupuri

| Tratament | Exacerbări pe an | | | Scădere exprimată % |
|---|------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| | N | Frecvență (Î 95%) | Indice de frecvență (Î 95%) | |
| FeNO ≥ 25 ppb | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 310 | 0,43 (0,35; 0,54) | 0,39 (0,28; 0,54) ^a | 61% |
| Placebo | 172 | 1,12 (0,88; 1,43) | | |
| FeNO ≥ 50 ppb | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 124 | 0,39 (0,27; 0,558) | 0,31 (0,19; 0,49) ^a | 69% |
| Placebo | 75 | 1,27 (0,90; 1,80) | | |

^avaloare nominală p < 0,0001

În analiza datelor agregate din studiile clinice DRI12544 și QUEST, frecvența spitalizărilor și/sau a prezentărilor la camera de gardă din cauza exacerbărilor severe a scăzut cu 25,5% și cu 46,9% la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg și, respectiv, 300 mg la interval de 2 săptămâni.

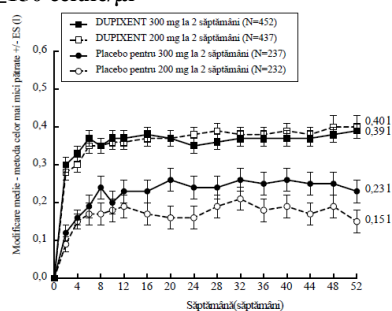
Funcție pulmonară

În studiile clinice DRI12544 și QUEST, au fost observate creșteri semnificative clinic ale VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12. La subiecții cu valori inițiale mai mari ale biomarkerilor inflamatori de tip 2, cum ar fi eozinofile în sângele periferic sau FeNO au fost observate îmbunătățiri mai ample ale VEMS (tabelul 16 și tabelul 17).

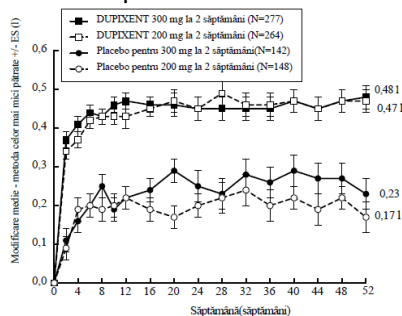
Au fost observate ameliorări semnificative ale VEMS încă din săptămâna 2, după administrarea primei doze de dupilumab, atât pentru concentrația de 200 mg, cât și pentru cea de 300 mg, aceste ameliorări menținându-se până în săptămâna 24 (DRI12544) și până în săptămâna 52 în studiul clinic QUEST (vezi figura 3).

Figura 3: Modificarea medie a VEMS (l) pre-bronhodilatator față de momentul inițial, în decursul timpului (valoarea inițială a numărului de eozinofile ≥ 150 celule/ μ l și ≥ 300 celule/ μ l și FeNO ≥ 25 ppb) în studiul QUEST

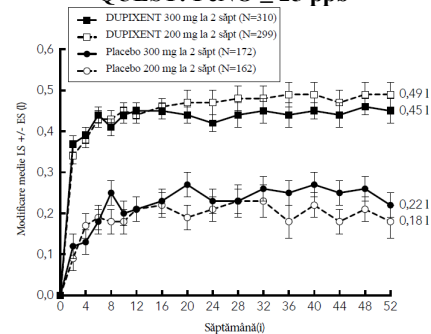
QUEST: Eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l



QUEST: Eozinofile în sângele periferic ≥ 300 celule/ μ l



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



Tabelul 16: Modificarea medie a VEMS pre-bronhodilatator față de valoarea inițială la săptămâna 12, în studiile DRI12544 și QUEST (valoarea inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l)

| Tratament | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic | | | | | |
|---|---|--|---|----------------------------|--|---|
| | ≥ 150 celule/ μ l | | | ≥ 300 celule/ μ l | | |
| | N | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (II 95%) | N | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (II 95%) |
| Studiul DRI12544 | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | |
| Studiul QUEST | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 452 | 0,37 (25,3) | 0,15 ^e (0,09; 0,21) | 277 | 0,47 (32,5) | 0,24 ^e (0,16; 0,32) |
| Placebo | 237 | 0,22 (14,2) | | 142 | 0,22 (14,4) | |

^avaloare $p < 0,0001$, ^bvaloare $p = 0,0004$, ^cvaloare $p = 0,0008$, ^dvaloare $p = 0,0063$, ^evaloare $p < 0,0001$ (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^fvaloare nominală $p < 0,0001$

Tabelul 17: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 și săptămâna 52, din perspectiva subgroupurilor definite pe baza valorii inițiale a FeNO, în studiul QUEST

| Tratament | N | La săptămâna 12 | | La săptămâna 52 | |
|---|-----|---|--|---|--|
| | | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial, 1 (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo (ÎÎ 95%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial, 1 (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo (ÎÎ 95%) |
| FeNO ≥ 25 ppb | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 295 | 0,45 (29,8%) | 0,24 (0,16; 0,31) ^a | 0,45 (30,5%) | 0,23 (0,15; 0,31) ^a |
| Placebo | 167 | 0,21 (13,7%) | | 0,22 (13,6%) | |
| FeNO ≥ 50 ppb | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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%) | |

^avaloare nominală $p < 0,0001$

Calitatea vieții/Rezultatele raportate de pacienți cu astm bronșic

Valorile ratei de răspuns potrivit ACQ-5 și AQLQ(S) pentru criteriul final secundar de evaluare pre-specificat au fost analizate la săptămâna 24 (DRI12544 și VENTURE) și la săptămâna 52 (QUEST, tabelul 18). Rata de răspuns a fost definită ca fiind o ameliorare a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei 0-6 pentru ACQ-5 și 1-7 pentru AQLQ(S)). Ameliorări ale ACQ-5 și AQLQ(S) au fost observate încă din săptămâna 2 și s-au menținut timp de 24 de săptămâni în studiul DRI12544 și timp de 52 de săptămâni în studiul QUEST. Rezultate similare au fost observate în studiul VENTURE.

Tabelul 18: Rate de răspuns potrivit ACQ-5 și AQLQ(S) în săptămâna 52 din studiul QUEST

| PRO | Tratament | EOS ≥ 150 celule/μl | | EOS ≥ 300 celule/μl | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|---------|--|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| | | N | Rată de răspuns % | N | Rată de răspuns (%) | N | Rată de răspuns (%) |
| ACQ-5 | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 395 | 72,9 | 239 | 74,5 | 262 | 74,4 |
| | Placebo | 201 | 64,2 | 124 | 66,9 | 141 | 65,2 |
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | 408 | 70,1 | 248 | 71,0 | 277 | 75,8 |
| | Placebo | 217 | 64,5 | 129 | 64,3 | 159 | 64,2 |
| AQLQ(S) | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 395 | 66,6 | 239 | 71,1 | 262 | 67,6 |
| | Placebo | 201 | 53,2 | 124 | 54,8 | 141 | 54,6 |
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | 408 | 62,0 | 248 | 64,5 | 277 | 65,3 |
| | Placebo | 217 | 53,9 | 129 | 55,0 | 159 | 58,5 |

Studiu privind scăderea dozelor de corticosteroizi orali (VENTURE)

VENTURE a evaluat efectul dupilumab asupra scăderii dozelor de corticosteroizi orali utilizați ca tratament de întreținere. Caracteristicile demografice la momentul inițial sunt prezentate în tabelul 13. Toți pacienții au beneficiat de corticoterapie orală timp de minimum 6 luni înainte de inițierea studiului. Doza medie de corticosteroizi orali utilizată la momentul inițial a fost de 11,75 mg în grupul cărui i s-a administrat placebo și de 10,75 mg în grupul de tratament cu dupilumab.

În acest studiu cu durata de 24 de săptămâni, exacerbările astmului bronșic (definite ca fiind creșterea temporară a dozei de corticosteroizi orali, timp de minimum 3 zile) au scăzut cu 59% la subiecții cărora li s-a administrat dupilumab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (rată anualizată 0,65 și 1,60 pentru grupurile în care s-a administrat dupilumab și, respectiv, placebo; indice de frecvență 0,41 [II 95% 0,26; 0,63]), iar ameliorarea VEMS pre-bronhodilatator în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost mai importantă la subiecții cărora li s-a administrat dupilumab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate de 0,22 l pentru dupilumab față de placebo [II 95%: 0,09 până la 0,34 l]). Efectele asupra funcției pulmonare, asupra corticosteroizilor orali și asupra scăderii exacerbărilor au fost similare, indiferent de valorile inițiale ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 (de exemplu numărul de eozinofile în sângele periferic, valorile FeNO). ACQ și AQLQ(S) au fost, de asemenea, evaluate în studiul VENTURE și au demonstrat îmbunătățiri similare cu cele observate în studiul QUEST.

Rezultatele studiului VENTURE pentru valorile inițiale ale biomarkerilor sunt prezentate în tabelul 19.

Tabelul 19: Efectul dupilumab asupra scăderii dozei de CSO, în studiul VENTURE (valori inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l și FeNO ≥ 25 ppb)

| | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l | | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 300 celule/ μ l | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|---|--|--------------|--|--------------|--|--------------|
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=81 | Placebo N=69 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=48 | Placebo N=41 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=57 | Placebo N=57 |
| Criteriu final principal de evaluare (săptămâna 24) | | | | | | |
| Scădere procentuală a dozei de CSO față de valoarea inițială | | | | | | |
| Scădere medie totală, exprimată procentual, față de valoarea inițială (%) Diferență (% [ÎI 95%]) (Dupilumab vs placebo) | 75,91 29,39 ^b (15,67; 43,12) | 46,51 | 79,54 36,83 ^b (18,94; 54,71) | 42,71 | 77,46 34,53 ^b (19,08; 49,97) | 42,93 |
| Scădere mediană, exprimată procentual, a dozei zilnice de CSO față de valoarea inițială | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| Scădere exprimată procentual față de valoarea inițială | 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 |
| $\geq 90\%$ | 72,8 | 44,9 | 77,1 | 41,5 | 73,7 | 36,8 |
| $\geq 75\%$ | 82,7 | 55,1 | 85,4 | 53,7 | 86,0 | 50,9 |
| $\geq 50\%$ | 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 |
| Fără scădere sau creștere a dozei de CSO oral sau renunțare la participarea în studiu | | | | | | |
| Criteriu final secundar de evaluare (săptămâna 24)^a | | | | | | |
| Proporția pacienților care obțin o scădere a dozei de CSO la < 5 mg/zi | 77 | 44 | 84 | 40 | 79 | 34 |
| Odds ratio (ÎI 95%) | 4,29 ^c (2,04; 9,04) | | 8,04 ^d (2,71; 23,82) | | 7,21 ^b (2,69; 19,28) | |

^aestimări pentru modelul de regresie logistică

^bvaloare nominală $p < 0,0001$

^cvaloare nominală $p = 0,0001$

^dvaloare nominală $p = 0,0002$

Studiu de extensie de lungă durată (TRVERSE)

Siguranța pe termen lung a dupilumab la 2193 adulți și 89 adolescenți cu astm bronșic moderat până la sever, inclusiv 185 adulți cu astm bronșic dependent de corticosteroizi cu administrare orală, care au participat în studii clinice anterioare, efectuate cu dupilumab (DRI12544, QUEST și VENTURE), a fost evaluată în cadrul unui studiu de extensie, deschis (TRVERSE) (vezi pct. 4.8). Eficacitatea a fost determinată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost similară rezultatelor observate în studiile pivot și s-a menținut pe o durată de până la 96 săptămâni. La adulții cu astm bronșic dependent de corticosteroizi cu administrare orală, au existat o scădere susținută a acutizărilor și o ameliorare a funcției pulmonare în perioada de până la 96 săptămâni, în ciuda scăderii dozei sau a întreruperii administrării orale de corticosteroid.

Studiu la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani; VOYAGE)

Eficacitatea și siguranța dupilumab la copii au fost evaluate într-un studiu placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 52 săptămâni (VOYAGE), efectuat la 408 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, tratați cu CSI în doză medie sau mare și încă un medicament pentru control sau numai CSI în doză mare. Pacienții au fost randomizați la dupilumab (N=273) sau placebo corespunzător (N=135) administrate la interval de două săptămâni, în funcție de greutatea corporală ≤ 30 kg sau, respectiv, > 30 kg. Eficacitatea a fost evaluată la populații cu inflamație de tip 2 definită ca valori ale eozinofilelor în sânge ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb.

Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența anualizată a evenimentelor de exacerbare severă din timpul perioadei placebo-controlate, cu durata de 52 săptămâni, iar criteriul final secundar de evaluare cheie a fost modificarea față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator procentual prezisă în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare suplimentare au inclus modificarea medie față de momentul inițial și ratele de răspuns la scorurile ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA.

Datele demografice și caracteristicile inițiale pentru VOYAGE sunt furnizate în tabelul 20 de mai jos.

Tabelul 20: Date demografice și caracteristici inițiale pentru VOYAGE

| Parametru | Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350) | Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l (N = 259) |
|---|--|---|
| Vârsta medie (ani) (DS) | 8,9 (1,6) | 9,0 (1,6) |
| Subiecți de sex feminin, % | 34,3 | 32,8 |
| Subiecți caucazieni, % | 88,6 | 87,3 |
| Greutate corporală medie (kg) | 36,09 | 35,94 |
| Număr mediu de exacerbări în anul anterior (\pm DS) | 2,47 (2,30) | 2,64 (2,58) |
| Doza de CSI (%) | | |
| Medie | 55,7 | 54,4 |
| Mare | 43,4 | 44,4 |
| VEF ₁ (l) înainte de administrare, la momentul inițial (\pm DS) | 1,49 (0,41) | 1,47 (0,42) |
| VEF ₁ procentual prezisă medie (%) (\pm DS) | 77,89 (14,40) | 76,85 (14,78) |
| Reversibilitate % medie (\pm DS) | 27,79 (19,34) | 22,59 (20,78) |
| Valoare medie scor ACQ-7-IA (\pm DS) | 2,14 (0,72) | 2,16 (0,75) |
| Valoare medie scor PAQLQ(S)-IA (\pm DS) | 4,94 (1,10) | 4,93 (1,12) |
| Antecedente medicale de atopie % total (DA %, RA %) | 94 (38,9, 82,6) | 96,5 (44,4, 85,7) |
| Valoare mediană a IgE totale exprimată în UI/ml (\pm DS) | 905,52 (1140,41) | 1077,00 (1230,83) |
| Valoare medie a FeNO exprimată în ppb (\pm DS) | 30,71 (24,42) | 33,50 (25,11) |
| % pacienți cu FeNO exprimată în ppb ≥ 20 | 58 | 64,1 |
| Numărul de eozinofile mediu la momentul inițial (\pm DS) exprimat în celule/ μ l | 570 (380) | 710 (360) |

| Parametru | Eozinofile ≥ 150 celule/μl sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350) | Eozinofile ≥ 300 celule/μl (N = 259) |
|--------------------------|---|--|
| % pacienți cu eozinofile | | |
| ≥ 150 celule/μl | 94,6 | 0 |
| ≥ 300 celule/μl | 74 | 100 |

CSI = corticosteroid inhalator; VEF₁ = volum expirator forțat într-o secundă; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; DA = dermatită atopică; RA = rinită alergică; Eozinofile = eozinofile sanguine; FeNO = fracția de oxid nitric în aerul expirat

Dupilumab a redus semnificativ rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă a astmului în timpul perioadei de tratament cu durata de 52 săptămâni, comparativ cu placebo, la populația cu inflamație de tip 2 și la populația definită prin număr de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/μl la momentul inițial sau prin valoarea FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial. În săptămâna 12, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale VEF₁ pre-bronhodilatator procentual prezisă. S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în săptămâna 24, care au fost susținute în săptămâna 52. În săptămâna 24, s-au observat rate mai mari de răspuns pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA, comparativ cu placebo. Rezultatele privind eficacitatea pentru VOYAGE sunt prezentate în tabelul 21.

În populația cu inflamație de tip 2, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo de 0,10 l (ÎI 95%: 0,04, 0,16). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (ÎI 95%: 0,09, 0,24).

În populația definită de valori inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/μl, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo de 0,10 l (ÎI 95%: 0,03, 0,17). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (ÎI 95%: 0,09, 0,26).

La ambele populații pentru eficacitatea primară, a existat o îmbunătățire rapidă a FEF_{25-75%} și a VEF₁/CVF (instalarea unei diferențe a fost observată încă din săptămâna 2), care a fost susținută pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, vezi tabelul 21.

Tabelul 21: Frecvența exacerbărilor severe, modificare medie față de momentul inițial a ratelor de răspuns pentru VEF₁, ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în VOYAGE

| Tratament | Eozinofile ≥ 150 celule/μl sau FeNO ≥ 20 ppb | | | Eozinofile ≥ 300 celule/μl | | | FeNO ≥ 20 ppb | | |
|--|--|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Frecvența anualizată a exacerbărilor severe pe parcursul a 52 săptămâni | | | | | | | | | |
| | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥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) | |

| Tratament | Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb | | | Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l | | | FeNO ≥ 20 ppb | | |
|---|--|--|--|---------------------------------------|--|--|--------------------|--|--|
| Modificare medie față de momentul inițial a VEF₁ procentual prezisă la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 30 kg) | 229 | 10,53 | 5,21 ^c (2,14, 8,27) | 168 | 10,15 | 5,32 ^c (1,76, 8,88) | 141 | 11,36 | 6,74 ^d (2,54, 10,93) |
| Placebo | 110 | 5,32 | | 80 | 4,83 | | 62 | 4,62 | |
| Modificare medie față de momentul inițial a FEF 25-75% procentual prezisă la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 30 kg) | 229 | 16,70 | 11,93 ^c (7,44, 16,43) | 168 | 16,91 | 13,92 ^c (8,89, 18,95) | 141 | 17,96 | 13,97 ^c (8,30, 19,65) |
| Placebo | 110 | 4,76 | | 80 | 2,99 | | 62 | 3,98 | |
| Modificare medie față de momentul inițial a VEF₁/CVF % la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 la săptămâna 24^a | | | | | | | | | |
| | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (ÎI 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (ÎI 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 30 kg) | 236 | 79,2 | 1,82 ^e (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 la săptămâna 24^a | | | | | | | | | |

| Tratament | Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb | | | Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l | | | FeNO ≥ 20 ppb | | |
|---|--|-------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|
| | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (Î 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (Î 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (Î 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 | |

^arata de răspuns a fost definită ca o îmbunătățire a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei de 0-6 pentru ACQ-7-IA și de 1-7 pentru PAQLQ(S))

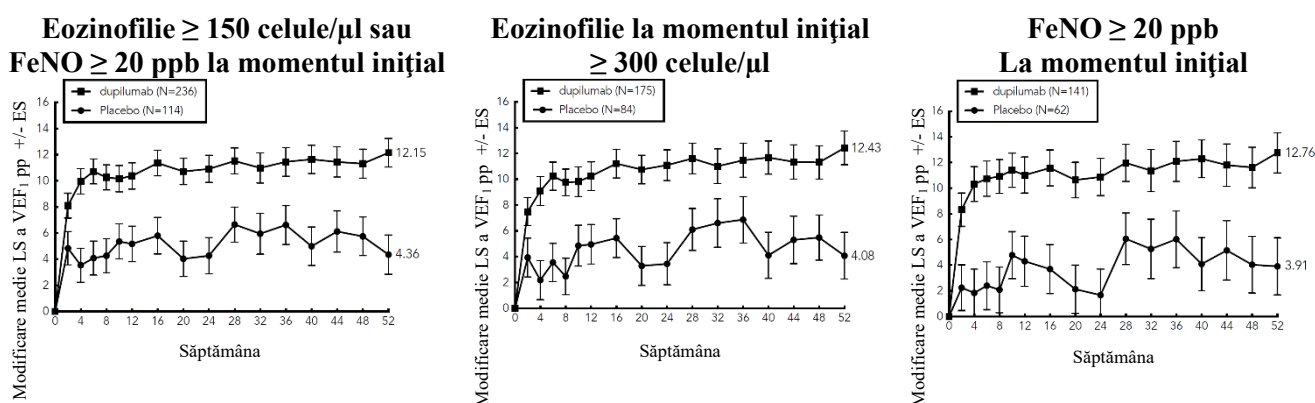
^bvaloare $p < 0,0001$, ^cvaloare $p < 0,001$, ^dvaloare $p < 0,01$, (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^evaloare nominală $p < 0,0001$, ^fvaloare nominală $p < 0,01$, ^gvaloare nominală $p < 0,05$

În studiul VOYAGE, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale VEF₁ procentual prezise începând încă din săptămâna 2, care s-au menținut până în săptămâna 52.

Îmbunătățirile VEF₁ procentual prezise în timp din VOYAGE sunt prezentate în figura 4.

Figura 4: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEF₁ (l) pre-bronhodilatator procentual prezise în timp din VOYAGE (eozinofile sanguine ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial, eozinofile la momentul inițial ≥ 300 celule/ μ l și FeNO la momentul inițial ≥ 20 ppb)



În VOYAGE, la populația cu inflamație de tip 2, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 59,3% față de placebo [0,350 (Î 95%: 0,256, 0,477) față de 0,860 (Î 95%: 0,616, 1,200)]. În populația definită prin valorile inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/ μ l, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 66,0% față de placebo [0,274 (Î 95%: 0,188, 0,399) față de 0,806 (Î 95%: 0,563, 1,54)].

La săptămâna 52, dupilumab a îmbunătățit starea generală de sănătate măsurată cu Scala vizuală analogă europeană cu 5 dimensiuni privind calitatea vieții pentru tineri (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS) atât la populația cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/ μ l; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 4,73 (Î 95%: 1,18, 8,28) și, respectiv, de 3,38 (Î 95%: -0,66, 7,43).

La săptămâna 52, dupilumab a diminuat impactul astmului la copii asupra calității vieții persoanei care îi îngrijește, măsurată prin Chestionarul pentru evaluarea calității vieții pacienților pediatriei cu astm (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, PACQLQ), atât la populația cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/ μ l; diferența medie prin metoda celor

mai mici pătrate față de placebo a fost de 0,47 (Î 95%: 0,22, 0,72) și, respectiv, de 0,50 (Î 95%: 0,21, 0,79).

Studiu de extensie de lungă durată (EXCURSION)

Eficacitatea dupilumab, măsurată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost evaluată la 365 de copii cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) în studiul de extensie de lungă durată (EXCURSION). Au existat reduceri susținute ale exacerbărilor care au necesitat spitalizare și/sau vizite la unitatea de primiri urgente și o reducere a expunerii la corticosteroizi orali sistemici. Au fost observate ameliorări susținute ale funcției pulmonare în cadrul mai multor parametri, inclusiv procentul de VEF₁ prezis, procentul de CVF prezis, raportul VEF₁/ CVF și procentul de FEF 25-75% prezis. Mai mult, 75% dintre pacienți au obținut și/sau au menținut o funcție pulmonară normală cu procentajul pre-bronhodilatator preconizat VEF₁ > 80% până la finalul studiului EXCURSION. Eficacitatea a fost susținută pe o durată cumulată a tratamentului de până la 104 săptămâni (VOYAGE și EXCURSION).

Eficacitate clinică în rinosinuzita cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Programul de dezvoltare clinică privind rinosinuzita cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN) a inclus două studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentrice, controlate cu placebo (SINUS-24 și SINUS-52) desfășurate la 724 de pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, aflați în tratament de fond cu corticosteroizi administrați intranasal (CSIN). Aceste studii au inclus pacienți cu RSCcPN severă în pofida intervenției chirurgicale la nivel rinosinusal sau a tratamentului cu corticosteroizi sistemici în ultimii doi ani sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul cu corticosteroizi sistemici în ultimii doi ani. Pe parcursul studiilor, la latitudinea medicului investigator, a fost permisă utilizarea tratamentului de salvare cu corticosteroizi sistemici sau intervenție chirurgicală. Toți pacienții au prezentat dovezi de opacifiere sinusală potrivit scorului Lund MacKay (LMK) sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la tomografie computerizată, iar 73% până la 90% dintre pacienți au prezentat opacifierea tuturor sinusurilor. Pacienții au fost stratificați pe baza antecedentelor de intervenție chirurgicală anterioară și astm bronșic/boală respiratorie exacerbată de antiinflamatoare nonsteroidiene (BRE-AINS) concomitent(ă).

Criteriile finale principale de evaluare coroborate au fost modificarea scorului endoscopic pentru polipi nazali (SPN) la nivel bilateral în săptămâna 24 față de valorile inițiale, potrivit evaluării secretizate efectuate de către referenți la nivelul laboratorului central, precum și modificarea scorului de obstrucție/congestie nazală (CN), valori medii pentru un interval de 28 zile, în săptămâna 24 față de momentul initial, potrivit jurnalului zilnic al pacienților. În cazul SPN, polipii localizați la nivelul fiecărei narine au fost evaluați cu ajutorul unei scale nominale (catoriale) (0=fără polipi; 1=polipi de dimensiuni mici în meatul mijlociu, care nu ating în plan descendent marginea inferioară a cornetului mijlociu; 2=polipi care ating în plan descendent limita inferioară a cornetului mijlociu; 3=polipi de dimensiuni mari, care ating marginea inferioară a cornetului inferior sau polipi localizați median, la nivelul cornetului mijlociu; 4=polipi de dimensiuni mari, care determină obstrucție completă la nivelul cavității nazale inferioare). Scorul total a însumat scorurile obținute în partea stângă și în partea dreaptă. Congestia nazală a fost evaluată zilnic de către subiecți, cu ajutorul unei scale de severitate nominale (catoriale) de la 0 la 3 (0=fără simptome; 1=simptome ușoare; 2=simptome moderate; 3=simptome severe).

În tabelul 22 de mai jos sunt prezentate caracteristicile demografice și inițiale ale acestor două studii.

Tabelul 22: Caracteristicile demografice și inițiale ale studiilor privind RSCcPN

| Parametru | SINUS-24 (N=276) | SINUS-52 (N=448) |
|--|---------------------|---------------------|
| Vârstă medie (ani) (DS) | 50,49 (13,39) | 51,95 (12,45) |
| % bărbați | 57,2 | 62,3 |
| Durata medie a RSCcPN (ani) (DS) | 11,11 (9,16) | 10,94 (9,63) |
| Pacienți cu ≥ 1 intervenție chirurgicală anterioară (%) | 71,7 | 58,3 |
| Pacienți care au utilizat corticosteroizi sistemici în ultimii 2 ani (%) | 64,9 | 80,1 |
| Valoare medie a SPN bilateral ^a (DS), interval 0–8 | 5,75 (1,28) | 6,10 (1,21) |
| Valoare medie a scorului de congestie nazală (CN) ^a (DS) interval 0–3 | 2,35 (0,57) | 2,43 (0,59) |
| Valoare medie a scorului total sinusal LMK pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC ^a (DS), interval 0–24 | 19,03 (4,44) | 17,96 (3,76) |
| Valoare medie a scorului de identificare a mirosurilor (TIMUP) ^a (DS), interval 0–40 | 14,56 (8,48) | 13,61 (8,02) |
| Valoare medie a scorului pentru anosmie ^a (AM), (DS) interval 0–3 | 2,71 (0,54) | 2,75 (0,52) |
| Valoare medie a scorului SNOT-22 ^a total (DS), interval 0–110 | 49,40 (20,20) | 51,86 (20,90) |
| Valoare medie pe Scala de severitate a rinosinuzitei ^a (Scala vizuală analogă, SVA), (DS) 0–10 cm | 7,68 (2,05) | 8,00 (2,08) |
| Valoare medie eozinofile în sângele periferic (celule/ μ l) (DS) | 437 (333) | 431 (353) |
| Valoare totală medie a IgE, UI/ml (DS) | 211,97 (275,73) | 239,84 (341,53) |
| Antecedente medicale de atopie (boală inflamatorie de tip 2), % din total | 75,4% | 82,4% |
| Astm bronșic (%) | 58,3 | 59,6 |
| Valoare medie a VEMS (l) (DS) | 2,69 (0,96) | 2,57 (0,83) |
| Valoare medie a VEMS, exprimată procentual față de valoarea prezisă a VEMS (%) (DS) | 85,30 (20,23) | 83,39 (17,72) |
| Valoare medie scor ACQ-6 ^a (DS) | 1,62 (1,14) | 1,58 (1,09) |
| BRE-AINS (%) | 30,4 | 26,8 |

^avalorile mai mari ale scorurilor indică o severitate mai mare a bolii, cu excepția TIMUP, în cazul căruia valorile superioare ale scorurilor indică o severitate mai scăzută a bolii; DS=deviație standard; AM = dimineța; Scor SPN = Scor endoscopic pentru polipi nazali; TIMUP = Testul de identificare a mirosurilor elaborat de Universitatea din Pennsylvania; SNOT-22 (*22-item Sino-Nasal Outcome Test*) =Test- chestionar cu 22 elemente privind problemele rinosinusale; SVA = Scala vizuală analogă; VEMS = Volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire-6*)=Chestionarul-6 pentru controlul astmului bronșic; BRE-AINS = Boală respiratorie exacerbată de acid acetilsalicilic/antiinflamatoare nesteroidiene.

Răspuns clinic (SINUS-24 și SINUS-52)

În tabelul 23 sunt prezentate rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare în studiile privind RSCcPN.

Tabelul 23: Rezultate privind criteriile finale de evaluare principale și secundare în studiile referitoare la RSCcPN

| | SINUS -24 | | | | | SINUS -52 | | | | |
|--|------------------------------|--|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------|--|--|----------------------------|--------------------------------|
| | Placebo (n=133) | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=143) | Diferență medie LS vs. placebo (Î 95%) | | | Placebo (n=153) | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295) | Diferență medie LS vs placebo (Î 95%) | | |
| Criterii finale principale de evaluare în săptămâna 24 | | | | | | | | | | |
| Scoruri | Valoare medie inițială | Modifi care medie LS | Valoare medie inițială | Modifica re medie LS | | Valoare medie inițială | Modifi care medie LS | Valoare medie inițială | Modifi care medie LS | |
| SPN | 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) |
| CN | 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) |
| | SINUS -24 | | | | | SINUS -52 | | | | |
| | Placebo (n=133) | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=143) | Diferență medie LS vs. placebo (Î 95%) | | | Placebo (n=153) | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295) | Diferență medie LS vs placebo (Î 95%) | | |
| Criterii finale secundare cheie de evaluare în săptămâna 24 | | | | | | | | | | |
| Scoruri | Valoare medie inițială | Modifica re medie LS | Valoar e medie inițială | Modifica re medie LS | | Valoare medie inițială | Modifi care medie LS | Valoare medie inițială | Modificare medie LS | |
| Scor sinusal LMK pe baza rezultatel or imagistice obținute la TC | 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) |
| Scor total al simptomel or | 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) |
| TIMUP | 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) |
| Anosmie | 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) |
| SVA | 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) |

Scăderea scorului indică îmbunătățire, cu excepția TIMUP, în cazul căruia creșterea indică îmbunătățire.

Scorul total al simptomelor este un scor de severitate compus care constă din suma simptomelor zilnice de CN, anosmie și rinoree anterioară/posterioară.

CN = congestie nazală, SPN = Scor endoscopic pentru polipi nazali; LMK = Scorul total Lund-MacKay pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC; TIMUP = Testul de identificare a mirosurilor elaborat de Universitatea din Pennsylvania; SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test) = Test-chestionar cu 22 elemente privind problemele rinosinusale; STS = Scorul total al simptomelor; SVA = Scala vizuală analogă pentru rinosinuzită (toate valorile $p < 0,0001$, (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), valori nominale pentru SVA)

În tabelul 24 sunt prezentate rezultatele studiului SINUS-52 în săptămâna 52.

Tabelul 24: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 52 din studiul SINUS-52

| | Placebo (n=153) | | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=150) | | Diferență medie LS vs placebo (Î 95%) | Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni-la 4 săptămâni (n=145) | | Diferență medie LS vs placebo (Î 95%) |
|---|------------------------------|------------------------|---|------------------------|--|--|------------------------|--|
| | Valoare medie inițială | Modificare medie LS | Valoare medie inițială | Modificare medie LS | | Valoare medie inițială | Modificare medie LS | |
| SPN | 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) |
| CN | 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) |
| Scorul sinusal LMK pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC | 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) |
| Scorul total al simptomelor | 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) |
| TIMUP | 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) |
| Anosmie | 2,72 | -0,19 | 2,81 | -1,29 | -1,10 ^b (-1,31; -0,89) | 2,73 | -1,49 | -1,30 ^b (-1,51; -1,09) |
| SNOT-22 | 53,48 | -8,88 | 50,16 | -29,84 | -20,96 ^a (-25,03; -16,89) | 51,89 | -30,52 | -21,65 ^b (-25,71; -17,58) |
| SVA | 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) |

Scăderea scorului indică îmbunătățire, cu excepția TIMUP, în cazul căruia creșterea indică îmbunătățire. Scorul total al simptomelor este un scor de severitate compus care constă din suma simptomelor zilnice de CN, anosmie și rinoree anterioară/posterioară.

CN = congestie nazală, SPN = Scor endoscopic pentru polipi nazali; LMK = Scorul total Lund-MacKay pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC; TIMUP = Testul de identificare a mirosurilor elaborat de Universitatea din Pennsylvania; SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test) = Test-chestionar cu 22 elemente privind problemele rinosinuzale; STS = Scorul total al simptomelor; SVA = Scala vizuală analogă pentru rinosinuzită (^avaloare $p < 0,0001$ (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate); ^bvaloare nominală $p < 0,0001$)

În studiul SINUS-24 a fost observată eficacitatea semnificativă din punct de vedere statistic și relevanță clinic, pe baza îmbunătățirii scorului SPN endoscopic bilateral în săptămâna 24. În perioada post-tratament, în care pacienților nu li s-a administrat dupilumab, efectul tratamentului s-a diminuat în timp (vezi figura 5a). Rezultate similare au fost observate și în studiul SINUS-52, atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, cu o îmbunătățire progresivă în timp (vezi figura 5b).

Figura 5. Modificarea medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate, față de momentul inițial, a scorului pentru polipi nazali (SPN) bilateral, în studiile SINUS-24 și SINUS-52 – populația în intenție-de-tratament.

Figura 5a. SINUS-24

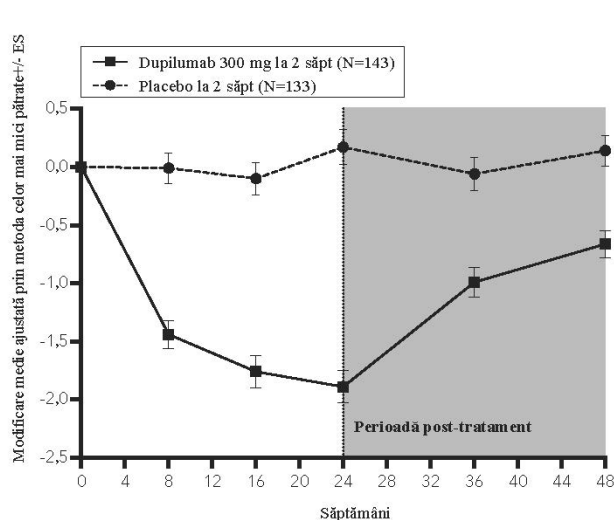
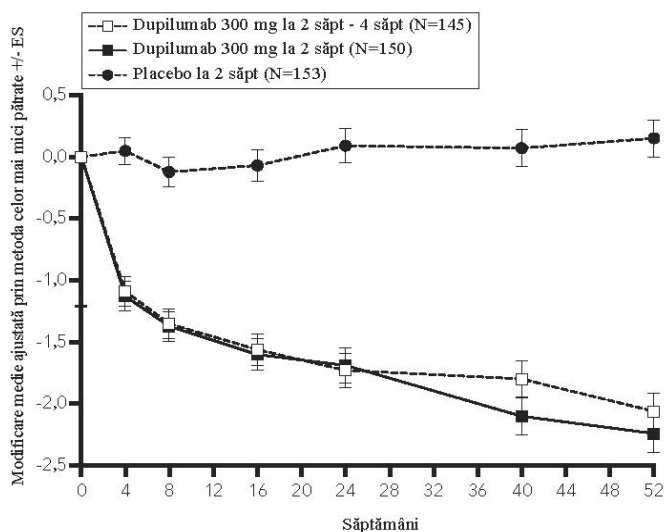


Figura 5b. SINUS-52



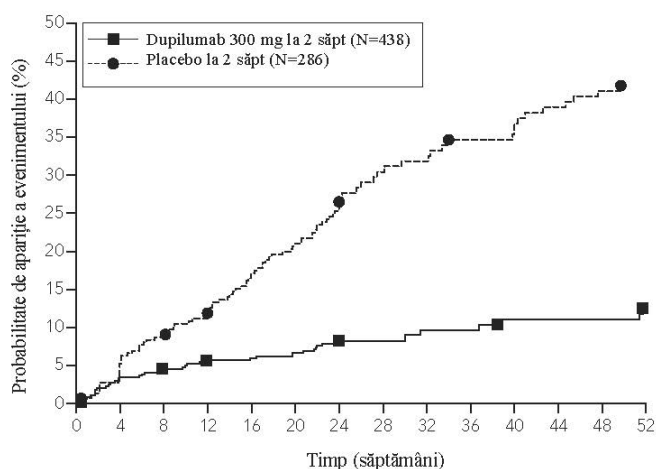
În ambele studii au fost observate îmbunătățiri semnificative ale CN și ale severității anosmiei evaluate zilnic, încă de la prima evaluare efectuată în săptămâna 4. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul CN, în săptămâna 4 la grupul cu dupilumab comparativ cu placebo a fost -0,41 (ÎI 95%: -0,52, -0,30) în cadrul studiului SINUS-24 și -0,37 (ÎI 95%: -0,46, -0,27) în cadrul studiului SINUS-52. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul anosmiei în săptămâna 4 la grupul cu dupilumab comparativ cu placebo a fost -0,34 (ÎI 95%: -0,44, -0,25) în cadrul studiului SINUS-24 și -0,31 (ÎI 95%: -0,41, -0,22) în cadrul studiului SINUS-52.

În studiile SINUS-24 și SINUS-52 a fost observată scăderea proporției de pacienți cu anosmie. La momentul inițial, 74% până la 79% dintre pacienți au prezentat anosmie, proporție care a fost redusă în săptămâna 24 la 24% în cadrul studiului SINUS-24 și la 30% în cadrul studiului SINUS-52, comparativ cu nicio schimbare în cazul placebo. Îmbunătățirea debitului inspirator maxim nazal (DIMN) a fost observată în săptămâna 24, în cadrul studiilor SINUS-24 și SINUS-52. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul grupului de tratament cu dupilumab comparativ cu placebo a fost 40,4 l/min (ÎI 95%: 30,4; 50,4) și respectiv 36,6 l/min (ÎI 95%: 28,0; 45,3).

Pacienții cu rinosinuzită și scor SVA > 7 la momentul inițial au obținut, în săptămâna 24, valori ale scorului SVA ≤ 7 într-o porție mai mare în cazul apartenenței la grupul de tratament cu dupilumab comparativ cu placebo (83,3% comparativ cu 39,4% în studiul SINUS-24 și 75,0% comparativ cu 39,3% în studiul SINUS-52).

În cadrul analizei pre-specificate și ajustate pentru multiplicitate a datelor agregate obținute în cadrul a două studii, tratamentul cu dupilumab a avut drept consecință scăderea semnificativă a utilizării corticosteroizilor sistemici și a necesității de a efectua intervenție chirurgicală rinosinusală comparativ cu placebo (Indice de risc 0,24; ÎI 95%: 0,17; 0,35) (vezi figura 6). Proporția pacienților care au necesitat corticosteroizi sistemici a fost redusă cu 74% (Indice de risc 0,26; ÎI 95%: 0,18; 0,38). Numărul total anual de cure de corticosteroizi sistemici a fost redus cu 75% (Risc relativ 0,25; ÎI 95%: 0,17; 0,37). Valoarea medie a dozei anuale de corticosteroizi sistemici (în mg) prescrise la nivel individual în perioada de tratament a fost cu 71% mai mică în grupul de tratament cu dupilumab agregat comparativ cu grupul placebo agregat (60,5 [531,3] mg comparativ cu 209,5 [497,2] mg). Proporția pacienților care au necesitat o intervenție chirurgicală a fost redusă cu 83% (Indice de risc 0,17; ÎI 95%: 0,07; 0,46).

Figura 6. Curba Kaplan Meier pentru intervalul de timp până la utilizarea primului corticosteroid sistemic și/sau a efectuării intervenției chirurgicale rinosinusale pe parcursul perioadei de tratament – populație în intenție-de-tratament [date agregate din studiile SINUS-24 și SINUS-52]



| | Număr de pacienți cu risc | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dupilumab 300 mg la 2 săpt | 438 | 416 | 411 | 376 | 129 | 100 |
| Placebo la 2 săpt | 286 | 260 | 253 | 187 | 93 | 61 |

Efectele dupilumab asupra criteriilor finale principale coroborate de evaluare a SPN și a congestiei nazale, precum și asupra criteriului final secundar cheie de evaluare a scorului LMK sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC au fost concordante la pacienții cu intervenții chirurgicale rinosinusale în antecedente și la cei fără intervenții chirurgicale rinosinusale în antecedente.

La pacienții cu astm bronșic concomitent, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor pentru VEMS și ACQ-6 în săptămâna 24, indiferent de valorile inițiale ale eozinofilelor în sângele periferic. Valoarea agregată a modificării medii ajustate prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială a VEMS în săptămâna 24 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 0,14 *vs* -0,07 l în cazul placebo, pentru o diferență de 0,21 l (ÎI 95%: 0,13; 0,29). În plus, s-au observat îmbunătățiri ale VEMS de la prima evaluare ulterioară momentului inițial, în săptămâna 8 din studiul SINUS-24 și în săptămâna 4 din studiul SINUS-52. În ambele studii au fost observate îmbunătățiri ale ACQ-6 la pacienții cu astm bronșic concomitent. Răspunsul la tratament a fost definit ca o îmbunătățire a scorului de 0,5 sau mai mult. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în grupul de tratament cu dupilumab *versus* placebo în săptămâna 24 a fost -0,76 (ÎI 95%: -1,00 până la -0,51) în studiul SINUS-24 și -0,94 (ÎI 95%: -1,19; -0,69) în studiul SINUS-52.

În săptămâna 24 din studiul SINUS-24, rata de răspuns potrivit ACQ-6 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 56% *versus* 28% în cazul placebo (indice de probabilitate 3,17; ÎI 95%: 1,65; 6,09). În studiul SINUS-52, rata de răspuns ACQ-6 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 46% *versus* 14% pentru placebo în săptămâna 52 (indice de probabilitate 7,02; ÎI 95%: 3,10; 15,90).

La pacienții cu BRE-AINS, efectele dupilumab asupra criteriilor finale principale de evaluare a SPN și CN și criteriului final secundar cheie de evaluare a scorului LMK sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC au fost concordante cu cele observate la nivelul populației totale cu RSCcPN.

Eficacitatea clinică în prurigo nodularis (PN)

Programul de dezvoltare pentru prurigo nodularis (PN) a inclus două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, cu grupuri paralele (PRIME și PRIME2) cu o durată de 24 de săptămâni, la 311 pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu PN moderat până la sever, definit ca prurit sever (WI-NRS ≥ 7 pe o scală de la 0 la 10) și un număr mai mare sau egal cu 20 de leziuni nodulare, a căror boală nu a fost controlată adecvat prin terapii topice eliberate pe bază de

prescripție medicală sau atunci când aceste terapii nu sunt recomandate. PRIME și PRIME2 au evaluat efectul dupilumab asupra ameliorării pruritului, precum și efectul acestuia asupra leziunilor PN, Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (DLQI), Scalei Anxietății și Depresiei de Spital (HADS) și durerii cutanate.

În cadrul acestor două studii, pacienților li s-a administrat fie dupilumab 600 mg subcutanat (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmat de 300 mg la interval de două săptămâni timp de 24 de săptămâni, fie placebo corespunzător.

În cadrul acestor studii, vârsta medie a fost de 49,5 ani, greutatea medie a fost de 71,3 kg, 65,3% dintre pacienți au fost de sex feminin, 56,6% au fost caucazieni, 6,1% au fost de rasă neagră și 34,1% asiatici. La momentul inițial, media WI-NRS a fost de 8,5%, 66,3% au avut 20 până la 100 de noduli (moderat), 33,7% au avut peste 100 de noduli (sever), 99,7% au utilizat anterior terapii cu administrare topică, 12,5% au utilizat anterior corticosteroizi cu administrare sistemică, 20,6% au utilizat anterior imunosupresoare nesteroidiene cu administrare sistemică și 4,5% au utilizat anterior gabapentinoide. Unsprezece la sută dintre pacienți utilizau doze stabile de antidepresive la momentul inițial și au fost instruiți să continue să ia aceste medicamente în timpul studiului. 43,4% au avut antecedente de atopie (definite ca istoric medical de DA, rinită alergică/rinoconjunctivită, astm bronșic sau alergie la alimente).

WI-RNS este compus dintr-un singur element, evaluat pe o scală de la 0 („fără prurit”) la 10 („cel mai intens prurit imaginabil”). Participanților li s-a cerut să evalueze intensitatea celui mai sever prurit (mâncărime) din ultimele 24 de ore folosind această scală. IGA PN-S este o scală care măsoară cu aproximație numărul de noduli utilizând o scală de 5 puncte de la 0 (clar) la 4 (sever).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire (reducere) a WI-RNS cu ≥ 4 . Criteriile finale secundare cheie de evaluare au inclus proporția de participanți cu IGA PN-S 0 sau 1 (echivalentul a 0-5 noduli).

Rezultatele privind eficacitatea pentru PRIME și PRIME2 sunt prezentate în Tabelul 25 și Figurile 7 și 8.

Tabelul 25: Rezultatele criteriilor primare și secundare de evaluare în PRIME and PRIME2

| | PRIME | | | PRIME2 | | |
|---|--------------------|--|---|-------------------|--|---|
| | Placebo (N=76) | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=75) | Diferența (95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo | Placebo (N=82) | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=78) | Diferența (95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo |
| Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 24 (Criteriul primar de evaluare în PRIME) ^b | 18,4% | 60,0% | 42,7% (27,76, 57,72) | 19,5% | 57,7% | 42,6% (29,06, 56,08) |
| Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 12 (Criteriul primar de evaluare în 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) |
| Proporția pacienților cu IGA-PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24 ^b | 18,4% | 48,0% | 28,3% (13,41, 43,16) | 15,9% | 44,9% | 30,8% (16,37, 45,22) |

Figura 8. Proporția pacienților care au prezentat o îmbunătățire a scorului WI-NRS ≥ 4 în timp în PRIME și PRIME2

Fig 8a. PRIME

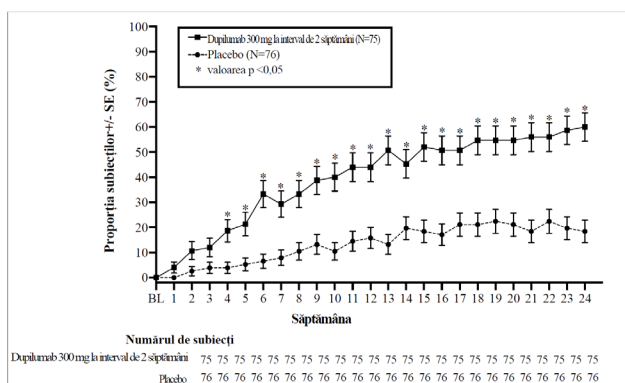
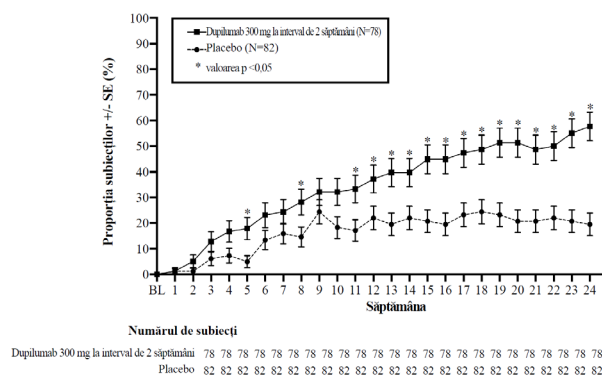


Fig 8b. PRIME2



Efectele tratamentului la subgrupuri (vârstă, sex, cu sau fără istoric medical de atopie și tratament de fond, inclusiv imunosupresoare) în PRIME și PRIME2 au fost în concordanță cu rezultatele populației de studiu generale. Odată ce tratamentul a fost întrerupt după 24 de săptămâni, în perioada de urmărire de 12 săptămâni, a fost semnalată recidiva semnelor și simptomelor.

Eficacitatea clinică în esofagita eozinofilică (EE)

Programul de dezvoltare a esofagitei eozinofilice (EE) a inclus un protocol din trei părți (TREET) constând din două studii separate multicentrice, randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlate cu placebo, de 24 de săptămâni (TREET Partea A și TREET Partea B) la pacienți adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, excluzând pacienții cu greutatea <40 kg. Toți pacienții înscriși în TREET Părțile A și B au eșuat în terapia medicamentoasă convențională (inhibitori ai pompei de protoni), 74% au fost tratați înainte de includere cu o altă terapie medicamentoasă convențională (corticosteroizi topici administrați prin înghițire). În TREET Partea B, 49% dintre pacienți au fost controlați inadecvat, nu au tolerat sau au avut contraindicații la tratamentul cu corticosteroizi topici administrați prin înghițire. În ambele părți, pacienților li s-a cerut să aibă ≥ 15 eozinofile intraepiteliale pe câmp de mare putere (eos/hpf) după o perioadă de cel puțin 8 săptămâni de tratament cu un inhibitor al pompei de protoni (IPP) în doză mare, fie înainte, fie în timpul perioadei de screening și un scor al chestionarului de simptome de disfagie (DSQ) ≥ 10 pe o scară de la 0 la 84. Pacienții au fost stratificați pe baza vârstei la momentul vizitei de screening (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani vs. 18 ani și peste) și la randomizare pe baza utilizării IPP. Mai întâi a fost realizată TREET Partea A. TREET Partea B a fost deschis după finalizarea înrolării în studiul TREET Partea A. Pacienților care au finalizat cele 24 de săptămâni de tratament dublu-orb din Părțile A sau B li s-a oferit opțiunea de a se înscrie într-un studiu de extensie cu tratament activ cu o durată de 28 de săptămâni (TREET Partea C).

În Partea A, un total de 81 de pacienți, dintre care 61 adulți și 20 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, au fost randomizați pentru a li se administra fie 300 mg dupilumab în fiecare săptămână (N=42), fie placebo (N=39). În Partea B, un total de 240 de pacienți, dintre care 161 adulți și 79 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, au fost randomizați pentru a li se administra fie 300 mg dupilumab în fiecare săptămână (N=80), 300 mg dupilumab la două săptămâni (N=81; regimul de dozare de 300 mg la două săptămâni nu este aprobat pentru EE) sau placebo (N=79). În Partea C, tuturor pacienților, care au participat anterior la Partea A, li s-a administrat 300 mg dupilumab (N=77) în fiecare săptămână. La 111 dintre pacienții care au participat anterior la Partea B, în Partea C li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână. Tratamentul de salvare cu corticosteroizisistemic și/sau topici administrați prin înghițire sau dilatarea esofagiană de urgență a fost permisă în timpul studiului, la latitudinea investigatorului.

În Partea A, un total de 74,1% dintre pacienții înrolați au avut antecedente de utilizare a corticosteroizilor topici administrați prin înghițire pentru tratamentul EE și 43,2% au avut antecedente de dilatare esofagiană. În Partea B, un total de 73,3% dintre pacienții înrolați au avut antecedente de

utilizare a corticosteroizilor topici administrați prin înghițire pentru tratamentul EE și 35,4% au avut antecedente de dilatare esofagiană.

Criteriile finale co-primare de evaluare a eficacității în ambele studii au fost proporția de pacienți care au obținut remisiune histologică definită ca număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤ 6 eos/hpf în săptămâna 24 și modificarea absolută a scorului DSQ raportat de pacient de la momentul inițial la săptămâna 24. Criteriile finale secundare au inclus modificarea față de valoarea inițială pentru: variația procentuală a numărului maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene (eos/hpf), modificarea absolută a scorului mediu de grad din Sistemul de scor histologic (EoEHSS), modificarea absolută a scorului mediu de etapă din EoEHSS, modificarea absolută a scorului de referință EE-Endoscopic (EoE-EREFS) și proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile esofagiene intraepiteliale <15 eos/hpf.

Caracteristicile demografice și de referință ale studiului TREET Părțile A și B sunt prezentate în tabelul 26.

Tabelul 26: Caracteristicile demografice și de referință (TREET Părțile A și B)

| Parametru | TREET Partea A (N=81) | TREET Partea B (N=240) |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Vârsta medie (ani) (DS) | 31,5 (14,3) | 28,1 (13,1) |
| Subiecți de sex masculin, % | 60,5 | 63,8 |
| Subiecți caucazieni, % | 96,3 | 90,4 |
| Greutate corporală medie (kg) (DS) | 77,8 (21,0) | 76,2 (20,6) |
| IMC mediu (kg/m ²) (DS) | 26,1 (6,3) | 25,7 (6,2) |
| Durata medie a EE (ani) (DS) | 5,01 (4,3) | 5,57 (4,8) |
| Antecedente de utilizare a steroizilor topici administrați prin înghițire (%) | 74,1 | 73,3 |
| Antecedente de dilatare esofagiană (%) | 43,2 | 35,4 |
| Utilizare a IPP la randomizare (%) | 67,9 | 72,5 |
| Dieta cu eliminarea alimentelor la screening (%) | 40,7 | 37,1 |
| Valoarea medie a scorului DSQ (0-84 ^a) (DS) | 33,6 (12,4) | 36,7 (11,2) |
| Valoarea medie a numărului maxim de eozinofile intraepiteliale din 3 regiuni esofagiene (DS) | 89,3 (48,3) | 87,1 (45,8) |
| Valoarea medie a numărului mediu de eozinofile intraepiteliale din 3 regiuni esofagiene (DS) | 64,3 (37,6) | 60,5 (32,9) |
| Valoarea medie a scorului de grad EoEHSS [0-3 ^a] (DS) | 1,3 (0,4) | 1,3 (0,4) |
| Valoarea medie a scorului de etapă EoEHSS [0-3 ^a], (DS) | 1,3 (0,4) | 1,3 (0,3) |
| Valoarea medie a scorului total EREFS [0-18 ^a] (DS) | 6,3 (2,8) | 7,2 (3,2) |

^aValori mai mari ale scorurilor indică patologie mai severă
DS = deviație standard

Rezultatele studiului TREET Părțile A și B sunt prezentate în tabelul 27.

Tabelul 27: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în săptămâna 24 la pacienții diagnosticați cu EE cu vârsta de 12 ani și peste (TREET Partile A și B)

| | TREET Partea A | | | TREET Partea B | | |
|---|--|-----------------|---|--|------------------|---|
| | Dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW N=42 | Placebo N=39 | Diferențe vs. placebo (95% ÎÎ) ^d | Dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW N=80 | Placebo N=79 | Diferențe vs. placebo (95% ÎÎ) ^d |
| Criterii finale co-primare de evaluare | | | | | | |
| Proporția pacienților care obțin remisie histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤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) |
| Valoarea medie LS a modificării absolute a scorului DSQ de la momentul inițial (0-84 ^a), (ES) | -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) |
| Criterii finale secundare de evaluare | | | | | | |
| Valoarea medie LS a modificării procentuale față de valoarea inițială a numărului maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene (ES) | -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) |
| Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de grad din EoEHSS (0-3 ^b) (ES) | -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) |
| Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de etapă din EoEHSS (0-3 ^b) (ES) | -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) |
| Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială din EoE-EREFS (0-18 ^c) (ES) | -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) |
| Proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile esofagiene intraepiteliale <15 eos/hpf, n (%) | 27 (64,3) | 3 (7,7) | 57 (41,69; 73,33) | 66 (82,5) | 6 (7,6) | 74,9 (64,25; 85,5) |

^aScorurile totale DSQ bisăptămânale variază de la 0 la 84; scorurile mai mari indică o frecvență și severitate mai mare a disfagiei

^bScorurile EoEHSS variază de la 0 la 3; scorurile mai mari indică o mai mare severitate și amploare a anomaliilor histologice

^cScorurile EoE-EREFS generale variază de la 0 la 18; scorurile mai mari indică constatări endoscopice de inflamație și de remodelare mai grave

^dDiferența medie LS pentru criteriile finale de evaluare continue și diferența absolută în proporții pentru criteriile finale de evaluare definite

Rezultatele privind eficacitatea pentru criteriile finale de evaluare co-primare și secundare în subgrupul de pacienți care au utilizat anterior corticosteroizi topici administrați prin înghițire și pacienți care au fost controlați inadecvat, nu au tolerat sau au avut contraindicații la tratamentul cu corticosteroizi topici administrați prin înghițire au fost în concordanță cu populația totală.

În Părțile A și B, o proporție mai mare de pacienți randomizați la dupilumab au obținut remisiune histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤6 eos/hpf) comparativ cu placebo.

Proporția de pacienți cu remisiune histologică observată după 24 de săptămâni de tratament în Partea A și B a fost menținută timp de 52 de săptămâni în Partea C. În mod similar, alte îmbunătățiri histologice și endoscopice au fost menținute până la 52 de săptămâni.

Tratamentul cu dupilumab a rezultat, de asemenea, cu o îmbunătățire semnificativă a modificării mediei LS a scorului DSQ comparativ cu placebo încă din săptămâna 4 și rezultatele au fost menținute până în săptămâna 24. Eficacitatea în Partea C a fost similară cu rezultatele observate în Părțile A și B, cu o îmbunătățire continuă pentru scorul DSQ până la 52 de săptămâni (TREET Părțile A și C, figura 9 și TREET Părțile B și C, figura 10).

Figura 9. Modificarea medie LS față de valoarea inițială a scorului DSQ în timp la pacienții diagnosticați cu EE cu vârsta de 12 ani și peste (TREET Partea A și C)

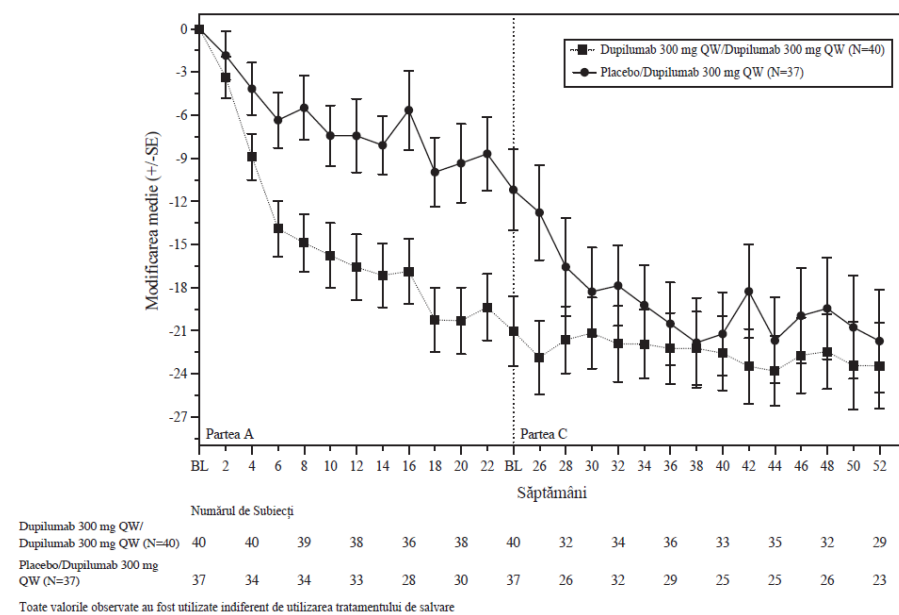
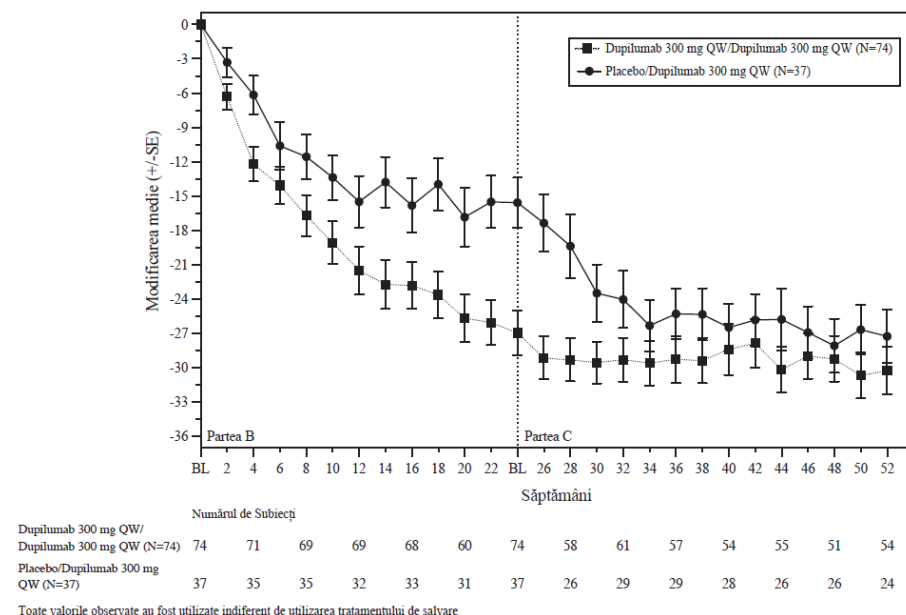


Figura 10. Modificarea medie față de valoarea inițială a scorului DSQ în timp la pacienții diagnosticați cu EE cu vârsta de 12 ani și peste (TREET Părțile B și C)



În concordanță cu îmbunătățirea scorului total DSQ în TREET Părțile A și B, au fost observate îmbunătățiri semnificative nominale în săptămâna 24 în comparație cu placebo în durerea legată de

disfagie (scorul durerii DSQ), calitatea vieții (EoE-IQ) și frecvența altor simptome non-disfagie (EoE-SQ).

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Siguranța și eficacitatea dupilumab au fost stabilite la copii cu vârsta de 6 luni și peste cu dermatită atopică. Utilizarea dupilumab la această grupă de vârstă este susținută de studiul AD-1526, care a inclus 251 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, în studiul AD-1652, care a inclus 367 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică severă și studiul AD-1539 care a inclus 162 de copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică moderată până la severă (dintre care 125 au avut dermatită atopică severă). Utilizarea pe termen lung este susținută de studiul AD-1434, care a înrolat 823 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, inclusiv 275 adolescenți, 368 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 180 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani. Siguranța și eficacitatea au fost în general consecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, între 6 ani și 11 ani, adolescenți (12 ani până la 17 ani) și adulți cu dermatită atopică (vezi pct. 4.8). Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta < 6 luni cu dermatită atopică nu au fost stabilite.

Astm bronșic

În studiul QUEST au fost înrolați în total 107 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic moderat până la sever și cărora li s-a administrat fie dupilumab 200 mg (N=21), fie dupilumab 300 mg (N=18) (sau placebo administrat conform unei scheme similare, fie 200 mg [N=34], fie 300 mg [N=34]), la interval de 2 săptămâni. A fost observată eficacitatea în raport cu exacerbările astmului bronșic și cu funcția pulmonară atât la adolescenți, cât și la adulți. În cazul ambelor doze, de 200 mg și 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale VEMS (modificarea medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială la săptămâna 12) (0,36 l și respectiv 0,27 l). În cazul dozei de 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni, pacienții au prezentat o reducere a ratei de exacerbări severe care era în concordanță cu reducerea constatată la adulți. Profilul de siguranță la adolescenți a fost, în general, similar cu cel al adulților.

Un total de 89 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, au fost înrolați în studiul pe termen lung, deschis (TRVERSE). În acest studiu, eficacitatea a fost determinată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost similară cu rezultatele observate în studiile pivot și s-a menținut până la 96 săptămâni.

Un total de 408 copii cu astm moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani a fost înrolat în studiul VOYAGE, care a evaluat doze de 100 mg administrate la interval de 2 săptămâni și de 200 mg administrate la interval de 2 săptămâni. Eficacitatea dupilumab administrat în doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este extrapolată din eficacitatea dozelor de 100 mg și 200 mg administrate la interval de 2 săptămâni în VOYAGE și a celor de 200 mg și 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni la adulți și adolescenți (QUEST). Pacienții care au finalizat perioada de tratament a studiului VOYAGE au putut participa la studiul de extensie în regim deschis (EXCURSION). Optsprezece pacienți (între ≥ 15 kg și < 30 kg) din 365 pacienți au fost expuși la doza de 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni în acest studiu, iar profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în VOYAGE. Siguranța și eficacitatea la copiii cu astm și vârsta < 6 ani nu au fost stabilite.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dupilumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în astmul bronșic și EE (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dupilumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul polipozei nazale și prurigo nodularis (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Obligațiile legate de planurile de investigații pediatrice pentru dermatita atopică au fost îndeplinite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dupilumab este similară la pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic, RSCcPN, PN și EE.

Absorbție

După administrarea subcutanată (s.c.) la adulți a unei doze unice de dupilumab 75-600 mg, valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) a fost de 3-7 zile. Biodisponibilitatea absolută a dupilumab după administrarea subcutanată a unei doze este similară la pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic, RSCcPN și EE, variind între 61% și 64%, potrivit analizei farmacocinetice (FC) populaționale.

Valorile concentrației plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în săptămâna 16 după administrarea dozei inițiale de 600 mg și a dozei de 300 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 2 săptămâni, fără doză de încărcare. În studiile clinice, valoarea medie \pm DS a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la $60,3 \pm 35,1$ μ g/ml la $81,5 \pm 43,9$ μ g/ml în cazul dozei de 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni, de la $172 \pm 76,6$ μ g/ml la $195 \pm 71,7$ μ g/ml în cazul dozei de 300 mg, administrate în fiecare săptămână și de la $29,2 \pm 18,7$ la $36,5 \pm 22,2$ μ g/ml în cazul dozei de 200 mg, administrate la interval de 2 săptămâni.

Distribuție

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat că volumul de distribuție pentru dupilumab este de aproximativ 4,6 l, indicând faptul că dupilumab este distribuit în principal la nivelul sistemului vascular.

Metabolizare

Nu au fost efectuate studii specifice asupra metabolizării, întrucât dupilumab este o proteină. Este de așteptat ca dupilumab să se descompună în peptide cu greutate moleculară mică și aminoacizi individuali.

Eliminare

Eliminarea dupilumab se realizează prin intermediul unor căi care funcționează în paralel, urmând o cinetică liniară și non-liniară. La concentrații plasmatice mai mari, eliminarea dupilumab se realizează în principal prin intermediul unei căi proteolitice nesaturabile, în timp ce la concentrații plasmatice mai scăzute predomină eliminarea non-liniară saturabilă a IL-4R α mediată de ținta farmacologică. După atingerea stării de echilibru corespunzătoare administrării ultimei doze de dupilumab de 300 mg administrată în fiecare săptămână QW, 300 mg administrată la interval de 2 săptămâni Q2W, 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni Q2W, 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni Q4W sau 200 mg administrată la interval de 4 săptămâni Q4W, valoarea mediană a intervalului de timp în care concentrațiile plasmatice de dupilumab scad sub limita inferioară de detecție, interval estimat prin analiză farmacocinetică populațională, a variat între 9-13 săptămâni la adulți și adolescenți și sunt de aproximativ 1,5 ori și 2,5 ori mai lungi la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și, respectiv, la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Liniaritate/non-liniaritate

Datorită clearance-ului non-liniar, expunerea la dupilumab, cuantificată cu ajutorul ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, crește în paralel cu doza, într-o manieră mai mult decât proporțională, după administrarea subcutanată a unor doze unice, care variază de la 75 la 600 mg.

Grupe speciale de pacienți

Sex

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că sexul a fost asociat cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab.

Vârșnici

Dintre cei 1539 de pacienți cu dermatită atopică, care includ pacienții cu dermatită atopică a mâinilor și picioarelor expuși la administrarea dupilumab în cadrul unui studiu de faza 2 pentru stabilirea dozelor sau în studii clinice de faza 3 controlate cu placebo, un număr total de 71 pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult. Deși nu au fost observate diferențe din perspectiva siguranței sau a eficacității între pacienții adulți mai vârstnici și cei mai tineri cu dermatită atopică, numărul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit la tratament, comparativ cu pacienții mai tineri.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că vârsta a fost asociată cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab. Totuși, în această analiză au fost incluși doar 61 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Dintre cei 1977 pacienți cu astm bronșic expuși la dupilumab, un număr total de 240 pacienți au avut vârsta de 65 de ani și peste și 39 de pacienți au avut vârsta de 75 de ani și peste. Eficacitatea și siguranța la această grupă de vârstă au fost similare cu cele ale populației totale cuprinse în studiu.

Au fost doar 79 pacienți cu RSCcPN și vârsta mai mare de 65 ani expuși la dupilumab, dintre care 11 pacienți au avut vârsta de 75 ani și peste.

Dintre cei 152 de pacienți diagnosticați cu PN expuși la dupilumab, un număr total de 37 au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Un total de 8 pacienți au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Eficacitatea și siguranța la aceste grupe de vârstă au fost similare cu populația totală de studiu.

Au fost doar 2 pacienți cu EE și vârsta mai mare de 65 ani expuși la dupilumab.

Rasă

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că rasa a fost asociată cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab.

Insuficiență hepatică

Nu este de așteptat ca dupilumab, în calitate de anticorp monoclonal, să se elimine pe cale hepatică într-o proporție semnificativă. Nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dupilumab.

Insuficiență renală

Nu este de așteptat ca dupilumab, în calitate de anticorp monoclonal, să se elimine pe cale renală într-o proporție semnificativă. Nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii dupilumab. Analiza farmacocinetică populațională nu a identificat nicio influență clinic relevantă a insuficienței renale ușoare sau moderate asupra expunerii sistemice la dupilumab. La pacienții cu insuficiență renală severă sunt disponibile date foarte limitate.

Greutate corporală

Concentrațiile plasmatice minime ale dupilumab au fost inferioare la subiecții cu greutate corporală mai mare, fără ca aceasta să influențeze în mod relevant eficacitatea. În studiile clinice cu RSCcPN au fost expuși la dupilumab doar 6 pacienți cu greutate corporală ≥ 130 kg.

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta nu a afectat clearance-ul dupilumab la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, clearance-ul a crescut odată cu vârsta, dar este ajustat prin regimul de doză recomandat.

Farmacocinetica dupilumab la copii (cu vârsta sub 6 luni) sau greutate corporală < 5 kg, având dermatită atopică, nu a fost studiată.

La adolescenți cu dermatită atopică și vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cărora li se administrează la interval de 2 săptămâni fie o doză de 200 mg (< 60 kg), fie o doză de 300 mg (≥ 60 kg), valoarea medie ±DS a concentrației plasmatice minime a dupilumab la starea de echilibru a fost 54,5±27,0 μg/ml.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (≥ 15 kg) în AD-1652, valoarea medie ± DS a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost de 76,3±37,2 μg/ml. La săptămâna 16, în studiul AD-1434, în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au început administrarea cu o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (≥ 15 kg) și cărora li s-a crescut doza la 200 mg (≥ 15 kg și < 60 kg) sau 300 mg (≥ 60 kg), administrată la interval de 2 săptămâni, valoarea medie ± SD a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost 108±53,8 μg/ml. Pe baza simulărilor farmacocineticii, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani tratați cu 300 mg la interval de 4 săptămâni, dozele inițiale de 300 mg, administrate în Ziua 1 și Ziua 15, au determinat expuneri similare la starea de echilibru precum o doză inițială de 600 mg administrată în Ziua 1.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg (≥ 15 kg până la < 30 kg) sau 200 mg (≥ 5 kg până la < 15 kg) la interval de 4 săptămâni (Q4W), valoarea medie ± SD a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost de 110±42,8 μg/ml și, respectiv, 109±50,8 μg/ml.

Astm bronșic

La copiii (cu vârsta mai mică de 6 ani) cu astm nu a fost studiată farmacocinetica dupilumab.

În studiul QUEST au fost înrolați în total 107 adolescenți cu astm bronșic și vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani. Concentrațiile medii ±DS la starea de echilibru pentru dupilumab au fost de 107±51,6 μg/ml și, respectiv 46,7±26,9 μg/ml pentru doza de 300 mg sau, respectiv, 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni. Nu au fost observate diferențe farmacocinetice legate de vârstă la pacienții adolescenți, după corecția pentru greutatea corporală.

În studiul VOYAGE, farmacocinetica dupilumab a fost investigată la 270 pacienți cu astm moderat până la sever, după administrarea subcutanată fie a 100 mg la interval de 2 săptămâni (pentru 91 copii cu greutatea < 30 kg), fie a 200 mg la interval de 2 săptămâni (pentru 179 copii cu greutatea ≥ 30 kg). Volumul de distribuție pentru dupilumab de aproximativ 3,7 l a fost estimat prin analiza farmacocineticii în cadrul populației. Concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse până în săptămâna 12. Concentrația minimă medie ± DS la starea de echilibru a fost de 58,4±28,0 μg/ml și, respectiv, 85,1±44,9 μg/ml. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și greutatea corporală cuprinsă între ≥ 15 kg și < 30 kg și între ≥ 30 kg și < 60 kg, simularea administrării subcutanate a unei doze de 300 mg la interval de 4 săptămâni a determinat concentrații minime la starea de echilibru precise similare concentrațiilor minime observate pentru doza de 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni (≥ 30 kg) și, respectiv, doza de 100 mg administrată la interval de 2 săptămâni (< 30 kg). În plus, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și greutatea corporală cuprinsă între ≥ 15 kg și < 60 kg, simularea administrării subcutanate a unei doze de 300 mg la interval de 4 săptămâni a determinat concentrații minime la starea de echilibru precise similare cu cele demonstrate ca fiind eficiente la adulți și adolescenți. După ultima doză la starea de echilibru, timpul median pentru scăderea concentrațiilor de dupilumab sub limita inferioară de detecție, estimat prin analiza farmacocineticii în

cadrul populației, a fost de 14 până la 18 săptămâni pentru dozele de 100 mg la interval de 2 săptămâni, 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni.

RSCcPN

În mod normal, RSCcPN nu apare la copii. Farmacocinetica dupilumab la copii și adolescenți (< 18 ani) cu RSCcPN nu au fost studiate.

PN

Farmacocinetica dupilumab la copii și adolescenți (< 18 ani) diagnosticați cu PN nu a fost studiată.

Esofagită eozinofilică

Un total de 35 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu esofagită eozinofilică cu o greutate ≥ 40 kg au fost înscriși în TREET Părțile A și B, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg în fiecare săptămână (QW). Concentrația minimă medie \pm DS de dupilumab la starea de echilibru a fost de $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate (incluzând criteriile finale farmacologice de evaluare a siguranței) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Potențialul mutagen al dupilumab nu a fost evaluat; în orice caz, anticorpul monoclonal nu ar trebui să modifice ADN sau cromozomii.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu dupilumab. O evaluare a dovezilor disponibile referitoare la inhibarea IL-4R α și la datele toxicologice la animale, efectuată cu ajutorul anticorpilor surogat, nu sugerează un potențial carcinogen crescut pentru dupilumab.

În cursul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la maimuțe, utilizând un anticorp surogat specific față de IL-4R α de maimuță, nu au fost observate anomalii fetale la administrarea dozelor care saturează IL-4R α .

Un studiu avansat privind dezvoltarea pre- și postnatală nu a evidențiat niciun efect nefavorabil la animalele femele sau la descendenții acestora până la 6 luni *post-partum*/postnatal.

Studiile privind fertilitatea la șoareci masculi și femele, efectuate cu ajutorul unui anticorp surogat față de IL-4R α nu au evidențiat nicio afectare a fertilității (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monoclorhidrat de L-arginină
L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial (E260)
Zaharoză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Dacă este necesar, seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut pot fi scoase din frigider și păstrate în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce sunt ferite de lumină. Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Seringa preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie aruncate, dacă sunt lăsate în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă au depășit data de expirare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2 ml soluție în seringă preumplută din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, echipată cu un scut pentru ac și prevăzută cu un ac fix, integrat în corpul seringii, fabricat din oțel inoxidabil cu perete subțire și având dimensiunea de 12,7 mm (½ inci) și calibrul 27.

Mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută
- 2 seringi preumplute
- Ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplute

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2 ml soluție în seringă preumplută din sticlă transparentă de tip 1 siliconată într-un stilou injector (pen) preumplut și prevăzută cu un ac fix, integrat în corpul seringii, fabricat din oțel inoxidabil cu perete subțire și având dimensiunea de 12,7 mm (½ inci) și calibrul 27.

Stiloul injector (pen) preumplut este disponibil fie cu un capac rotund și o fereastră ovală încercuită cu o săgeată sau cu un capac pătrat cu margini și o fereastră ovală de vizualizare fără săgeată.

Mărimi de ambalaj:

- 1 stilou injector (pen) preumplut
- 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
- 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
- Ambalaj multiplu care conține 6 (2 ambalaje a câte 3) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni complete pentru administrarea Dupixent seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut sunt prezente la sfârșitul prospectului.

Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Dacă soluția este tulbure, decolorată sau conține particule vizibile, soluția nu trebuie utilizată.

După scoaterea seringii preumplute sau a stiloului injector (pen) preumplut a 300 mg din frigider, trebuie să se aștepte timp de 45 de minute înainte de administrarea injectabilă a Dupixent și lăsate să ajungă, de la sine, la temperatura camerei, de până la 25°C.

A nu se expune seringa preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut la surse de căldură sau la lumina directă a soarelui și nu trebuie agitate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. După utilizare, seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut se așează într-un container pentru obiecte ascuțite și se elimină, în conformitate cu reglementările locale. A nu se recicla containerul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dupilumab 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută pentru o singură utilizare conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman produs în celulele ovariene de hamster chinezesc, cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție sterilă, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile, cu un pH de aproximativ 5,9.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dermatită atopică

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Astm bronșic

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), vezi pct. 5.1, care este inadecvat controlat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupixent este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), vezi pct. 5.1, care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care dupilumab este indicat (vezi pct. 4.1).

Doze

Dermatită atopică

Adulți

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.

Adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este specificată în tabelul 1.

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni) |
|---|----------------------------------|--|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în tabelul 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|---|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

* la pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este specificată în tabelul 3.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|----------------------------------|-------------------------------|---|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau neasociat cu corticosteroizi cu administrare topică. Pot fi utilizați inhibitori de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum fața, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Astm bronșic

Adulți și adolescenți

Doza recomandată de dupilumab la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) este:

- O doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de o doză de 200 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.
- La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de o doză de 300 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în tabelul 4.

Tabelul 4: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având astm bronșic

| Greutate corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|----------------------------------|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

La copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, trebuie urmată doza recomandată din tabelul 2.

În cazul pacienților care utilizează concomitent corticosteroizi orali se poate scădea doza de corticosteroid, odată ce s-a obținut ameliorarea clinică cu dupilumab (vezi pct. 5.1). Scăderea dozei de corticosteroid trebuie realizată treptat (vezi pct.4.4).

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de evaluarea pe care medicul o efectuează pacientului, din perspectiva nivelului de control al astmului bronșic.

Doză omisă

Dacă o doză săptămânală este omisă, administrați doza cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sunt disponibile date foarte limitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală la pacienți cu astm bronșic și vârsta de 12 ani și peste sau la adulți cu dermatită atopică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu greutate corporală < 5 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab este destinat utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste. Seringa preumplută de dupilumab este destinată utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste. Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 2 ani.

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 400 mg, se administrează consecutiv două injecții de 200 mg, în locuri de administrare diferite.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte. Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient își poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijește pacientul poate administra dupilumab dacă profesionistul din domeniul sănătății stabilește că acest lucru este adecvat. Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării, potrivit pct. Instrucțiuni de utilizare de la sfârșitul prospectului. La copiii cu vârsta de 12 ani și peste, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îngrijește pacientul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Exacerbări acute ale astmului bronșic

Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul simptomelor acute de astm bronșic sau al exacerbărilor acute ale astmului bronșic. Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul bronhospasmului acut sau al statusului astmatic.

Corticosteroizi

Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată treptat și sub directă supraveghere a unui medic. Scăderea dozei de corticosteroid poate fi asociată cu manifestări sistemice ale sindromului de întrerupere și/sau poate demasca afecțiuni suprimate anterior de tratamentul cu corticosteroizi sistemici.

Este posibil ca biomarkerii inflamatori de tip 2 să fie inhibați de corticoterapia sistemică. Acest aspect trebuie avut în vedere la stabilirea statusului inflamației de tip 2 în cazul pacienților care utilizează corticosteroizi orali (vezi pct. 5.1).

Hipersensibilitate

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacții anafilactice și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

La pacienți adulți tratați cu dupilumab, care au participat la programul de dezvoltare pentru astm bronșic au fost raportate cazuri de pneumonie eozinofilică și cazuri de vasculită congruentă cu granulomatoza eozinofilică însoțită de poliangeită (GEPa). La pacienți adulți cu astm bronșic concomitent, cărora li s-a administrat dupilumab și placebo și care au participat la programul de dezvoltare pentru RSCcPN au fost raportate cazuri de vasculită congruentă cu GEPa. Medicii trebuie să fie atenți la apariția erupției cutanate tranzitorii vasculitice, la agravarea simptomatologiei

pulmonare, la apariția complicațiilor cardiace și/sau a neuropatiei, care se manifestă în cazul pacienților cu eozinofilie. Pacienții tratați pentru astm bronșic pot manifesta eozinofilie sistemică gravă, uneori prezentând manifestări clinice de pneumonie eozinofilică sau vasculită congruentă cu granulomatoza eozinofilică însoțită de poliangită, afecțiuni care sunt tratate în mod frecvent cu corticoterapie sistemică. Aceste evenimente pot fi asociate de regulă, însă nu întotdeauna, cu scăderea dozelor de corticoterapie administrată oral.

Infestări cu helminți

Pacienții care prezintă infestări cu helminți cunoscute au fost excluși de la participarea în studii clinice. Dupilumab poate influența răspunsul imunologic față de infestările cu helminți prin inhibarea semnalizării IL-4/IL-13. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au participat la programul de dezvoltare pentru astmul bronșic la copii, au fost raportate cazuri de enterobioză (vezi pct. 4.8).

Evenimente asociate cu conjunctivită și keratită

La administrarea dupilumab, au fost raportate evenimente asociate cu keratită și conjunctivită, predominant la pacienții cu dermatită atopică. Anumiți pacienți au raportat tulburări vizuale (de exemplu vedere încețoșată) asociate cu conjunctivită sau keratită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze medicului simptomele oculare nou instalate sau agravate. Pacienții tratați cu dupilumab, în cazul cărora apar conjunctivită care nu se remite după tratamentul standard sau semne și simptome sugestive pentru keratită trebuie să fie examinați de către un medic oftalmolog, după cum se consideră adecvat (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu astm bronșic concomitent

Pacienții tratați cu dupilumab pentru astm bronșic concomitent nu trebuie să ajusteze dozele sau să oprească administrarea tratamentelor pentru astm bronșic fără a se adresa în prealabil medicului lor. Pacienții cu astm bronșic concomitent trebuie monitorizați cu atenție după întreruperea tratamentului cu dupilumab.

Vaccinări

Administrarea concomitentă cu dupilumab a vaccinurilor vii și vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacienților cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab. Datele clinice nu sunt disponibile pentru a susține recomandări mai specifice pentru administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienții tratați cu dupilumab. Au fost evaluate răspunsurile imunologice la vaccinul DTPa (diftero-tetano-pertussis acelar) și vaccinul meningococic polizaharidic (vezi pct. 4.5).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu, sub 1 mmol (23 mg) per doza de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Răspunsul imunologic față de vaccinare a fost evaluat în cadrul unui studiu desfășurat la pacienți cu dermatită atopică, tratați cu dupilumab 300 mg administrat la interval de o săptămână, timp de 16 săptămâni. După administrarea de dupilumab timp de 12 săptămâni, pacienții au fost imunizați cu un vaccin DTPa (diftero-tetano-pertussis acelar) (dependent de limfocitul T) și un vaccin meningococic polizaharidic (independent de limfocitul T), iar răspunsul imunologic a fost evaluat

după 4 săptămâni. Răspunsul titrurilor de anticorpi atât față de vaccinul împotriva tetanosului, cât și față de vaccinul meningococic polizaharidic a fost similar la pacienții tratați cu dupilumab și la cei la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului nu au fost observate interacțiuni nefavorabile între vreunul dintre vaccinurile cu virusuri non-vii și dupilumab.

În consecință, pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau non-vii. Pentru informații privind vaccinurile cu virusuri vii, vezi pct. 4.4.

În cadrul unui studiu clinic desfășurat la pacienți cu dermatită atopică, au fost evaluate efectele dupilumab asupra farmacocineticii (FC) substraturilor CYP. Datele colectate în acest studiu nu au indicat existența unor efecte clinic relevante ale dupilumab asupra activității CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2C9.

Nu se anticipează apariția unui efect al dupilumab asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent. Din perspectiva analizei farmacocinetice populaționale, medicamentele administrate concomitent în mod frecvent nu au exercitat niciun efect asupra farmacocineticii dupilumab la pacienții cu astm bronșic moderat până la sever.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dupilumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat tulburări de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dupilumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN sunt reacții la locul de administrare a injecției (inclus eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Ca reacție adversă suplimentară în EE, au fost raportate echimoze la locul de administrare a injecției. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță ale dupilumab prezentate în tabelul 5 au rezultat în principal din 12 studii placebo-controlate, randomizate, care au inclus pacienți cu dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN. Aceste studii au inclus 4206 pacienți cărora li s-a administrat dupilumab și 2326 pacienți cărora li s-a

administrat placebo pe parcursul perioadei controlate și sunt reprezentative pentru profilul general de siguranță pentru dupilumab.

În tabelul 5 sunt enumerate reacțiile adverse observate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Lista reacțiilor adverse

| Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|---|--|--|
| <i>Infecții și infestări</i> | Frecvente | Conjunctivită* Herpes oral* |
| <i>Tulburări hematologice și limfatic</i> | Frecvente | Eozinofilie |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | Mai puțin frecvente Rare | Angioedem# Reacție anafilactică Reacție sub formă de boala serului Reacție asemănătoare bolii serului |
| <i>Tulburări oculare</i> | Frecvente Mai puțin frecvente Rare | Conjunctivită alergică* Keratită*# Blefarită*† Prurit ocular*† Xeroftalmie*† Keratită ulcerativă*†# |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | Mai puțin frecvente | Erupție cutanată facială# |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | Frecvente | Artralgie# |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Frecvente | Reacții la nivelul locului de injecție (inclusiv eritem, edem, prurit, durere, inflamație și echimoze) |

*tulburările oculare și herpesul oral au apărut, predominant, în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

†frecvențele pentru pruritul ocular, blefarită și xeroftalmie au fost frecvente, iar pentru keratita ulcerativă au fost mai puțin frecvente în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

din raportări după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

După administrarea dupilumab, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boala serului/reacții asemănătoare cu boala serului (vezi pct. 4.4).

Evenimente asociate cu conjunctivită și keratită

În studiile efectuate în dermatita atopică, conjunctivita și keratita au apărut mai frecvent în cazul pacienților cu dermatită atopică la care s-a administrat dupilumab, comparativ cu placebo. Majoritatea pacienților cu conjunctivită sau keratită s-au recuperat sau erau în curs de recuperare pe parcursul perioadei de tratament. În studiul pe termen lung efectuat în dermatita atopică, OLE (AD-1225), la 5 ani, frecvențele corespunzătoare conjunctivitei și keratitei au rămas similare cu cele din brațul cu

dupilumab, provenite din studiile placebo-controlate efectuate în dermatita atopică. La pacienții cu astm bronșic, frecvența conjunctivitei și a keratitei a fost mică și similară între dupilumab și placebo. La pacienții cu RSCcPN și Prurigo Nodularis (PN), frecvența conjunctivitei a fost mai mare în cazul tratamentului cu dupilumab comparativ cu placebo, deși mai scăzută față de frecvența observată la pacienții cu dermatită atopică. Nu au fost raportate cazuri de keratită în programele de dezvoltare pentru RSCcPN sau PN. La pacienții cu EE, frecvența conjunctivitei a fost scăzută și similară între grupurile dupilumab și placebo. Nu au fost raportate cazuri de keratită în programul de dezvoltare pentru EE (vezi pct. 4.4).

Eczema herpeticum

În studiile cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, efectuate la adulți pentru dermatită atopică, apariția *eczemei herpeticum* a fost raportată la < 1% dintre pacienții din grupurile de tratament cu dupilumab și la < 1% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. În studiul privind tratamentul cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică, utilizat timp de 52 săptămâni pentru dermatită atopică, efectuat la adulți, apariția *eczemei herpeticum* a fost raportată la 0,2% dintre pacienții grupurilor de tratament cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică și la 1,9% dintre pacienții din grupul în care a fost utilizat placebo + corticosteroizi cu administrare topică. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), aceste frecvențe au rămas stabile la 5 ani.

Eozinofilie

Pacienții tratați cu dupilumab au prezentat o primă creștere medie a numărului de eozinofile față de valoarea inițială, mai amplă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo în indicații precum dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN. Numărul de eozinofile a scăzut până aproape de valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului și a revenit la valorile inițiale în timpul studiului de extensie, deschis, efectuat pentru evaluarea siguranței în astmul bronșic (TRAVERSE). În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), valorile medii ale eozinofilelor sanguine au scăzut la valori sub cele inițiale până în săptămâna 20 și s-au menținut până la 5 ani. În PN nu s-a observat nicio creștere a numărului mediu de eozinofile sanguine comparativ cu placebo, (PRIME și PRIME2). Numărul mediu și numărul median de eozinofile sanguine au scăzut până la valoarea inițială sau au rămas sub valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului (TREET Părțile A și B) în EE.

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost raportată la < 3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la < 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (studiile SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST și VOYAGE; SINUS-24 și SINUS-52; PRIME și PRIME 2; TREET Părțile A și B).

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost raportată la 8,4% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul AD-1539, numărul median de eozinofile scăzând sub valoarea inițială la sfârșitul perioadei de tratament.

Infecții

În studiile clinice cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, pentru dermatită atopică, efectuate la adulți, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul CHRONOS, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la adulți pentru dermatită atopică, infecțiile grave au fost raportate la 0,6% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,2% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), frecvențele infecțiilor grave au rămas stabile la 5 ani.

În datele cumulate privind siguranța, provenite din studiile clinice pentru indicația în astmul bronșic, nu s-a observat nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab, comparativ cu placebo. În datele cumulate privind siguranța pentru 24 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul QUEST cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La nivelul datelor de siguranță totalizate pentru studiile clinice privind RSCcPN nu a fost observată nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab comparativ cu placebo. În studiul SINUS-52 cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Nu s-a observat nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor cu dupilumab comparativ cu placebo în grupul de siguranță pentru studiile clinice diagnosticate cu PN. În grupul de siguranță, au fost raportate infecții grave la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare în cazul administrării dupilumab (32,0%) comparativ cu placebo (24,8%) în grupul de siguranță din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE. În grupul de siguranță de 24 de săptămâni, au fost raportate infecții grave la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și 0% dintre pacienții tratați cu placebo.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor cu indicații terapeutice, există un potențial de imunogenitate asociat cu dupilumab.

În general, răspunsurile exprimate ca titru de anticorpi anti-medicament (AAM) nu au fost asociate cu un impact asupra expunerii, siguranței sau eficacității dupilumab.

Aproximativ 5% dintre pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic sau RSCcPN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni timp de 52 de săptămâni au prezentat titruri de AAM anti-dupilumab; aproximativ 2% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și aproximativ 2% au prezentat anticorpi neutralizanți. Rezultate similare au fost observate la adulți diagnosticați cu PN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni timp de 24 de săptămâni, copii (vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani) cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, 200 mg la interval de 4 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni, timp de 16 săptămâni, și la pacienți (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 100 mg la interval de 2 săptămâni sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 săptămâni. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), au fost observate răspunsuri similare ale AAM la pacienții adulți cu dermatită atopică tratați cu dupilumab timp de până la 5 ani.

Aproximativ 16% dintre pacienții adolescenți cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, au dezvoltat anticorpi împotriva dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM, iar aproximativ 5% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 9% dintre pacienții cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 4% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și 4% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu EE cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW sau 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 24 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; 0% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și 0,5% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Indiferent de grupa de vârstă sau populația de pacienți, până la 4% dintre pacienții din grupurile în care s-a administrat placebo au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-dupilumab; aproximativ 2% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și aproximativ 1% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în scheme de tratament aprobate au prezentat răspunsuri cu titruri mari de anticorpi anti-medicament asociate cu expunere și eficacitate reduse. În plus, a existat un pacient cu boala serului și un alt pacient cu reacție adversă asemănătoare cu boala serului (< 0,1%) asociate cu titruri mari de anticorpi anti-medicament (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 250 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu dermatită atopică moderată până la severă (AD-1526). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți, urmărit până în săptămâna 16, a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți cu dermatită atopică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 367 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică severă (AD-1652). Profilul de siguranță al dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți și adolescenți cu dermatită atopică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Siguranța dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică a fost evaluată într-un studiu efectuat la 161 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, care a inclus un subgrup de 124 pacienți cu dermatită atopică severă (AD-1539). Profilul de siguranță al dupilumab administrat concomitent cu corticosteroizi cu administrare topică la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță din studiile efectuate la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani cu dermatită atopică.

Dermatita atopică a mâinilor și picioarelor

Siguranța dupilumab a fost evaluată la 27 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu dermatită atopică a mâinilor și picioarelor moderată până la severă (AD-1924). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost în concordanță cu profilul de siguranță din studiile efectuate la pacienți adulți și copii cu vârsta de 6 luni și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă.

Astm bronșic

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Un total de 107 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic, au fost înrolați în studiul QUEST cu durată de 52 săptămâni. Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel observat la adulți.

Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată la 89 pacienți adolescenți, care au fost înrolați într-un studiu de extensie, deschis, efectuat în astm bronșic moderat până la sever (TRAVERSE). În acest studiu, pacienții au fost monitorizați timp de până la 96 săptămâni. Profilul de siguranță al dupilumab în TRAVERSE a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile pivot efectuate pentru astm bronșic, cu durată de până la 52 săptămâni de tratament.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (VOYAGE), a fost raportată reacția adversă suplimentară enterobioză la 1,8 % (5 pacienți) în grupurile cu dupilumab și deloc în grupul cu placebo. Toate cazurile de enterobioză au fost ușoare până la moderate, iar pacienții s-au recuperat cu tratament antihelmintic fără întreruperea tratamentului cu dupilumab.

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, eozinofilia (număr de eozinofile din sânge ≥ 3000 celule/ μ l sau considerată de investigator ca fiind un eveniment advers) a fost raportată la 6,6% în grupurile cu dupilumab și la 0,7% din grupul cu placebo. Cele mai multe cazuri de eozinofilie au fost ușoare până la moderate și nu au fost asociate cu simptome clinice.

Aceste cazuri au fost tranzitorii, au scăzut în intensitate în timp și nu au determinat întreruperea tratamentului cu dupilumab.

Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată într-un studiu de extensie în regim deschis (EXCURSION) la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu astm bronșic moderat până la sever, care au participat anterior la studiul VOYAGE. Dintre cei 365 de pacienți care au intrat în studiul EXCURSION, 350 au finalizat 52 de săptămâni de tratament și 228 de pacienți au finalizat o durată cumulată de tratament de 104 săptămâni (VOYAGE și EXCURSION). Profilul de siguranță pe termen lung al dupilumab în studiul EXCURSION a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul pivot efectuat pentru astm bronșic (VOYAGE) cu o durată de 52 săptămâni de tratament.

EE

Un număr de 99 de adolescenți cu EE cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost înrolați în studiile TREET (Părțile A și B). Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel observat la adulți.

Siguranță pe termen lung

Dermatită atopică

Profilul de siguranță al dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică (CHRONOS) la pacienții adulți cu dermatită atopică până în săptămâna 52 a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16. Siguranța pe termen lung a dupilumab a fost evaluată într-un studiu de extensie deschis, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, cu dermatită atopică moderată până la severă (AD-1434). Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții urmăriți până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16 în studiile AD-1526, AD-1652 și AD-1539. Profilul de siguranță pe termen lung al dupilumab observat la copii și adolescenți a fost în concordanță cu cel observat la adulții cu dermatită atopică.

Într-un studiu de extensie (OLE), multicentric și deschis, de fază 3 (AD-1225), siguranța pe termen lung a administrării de doze repetate de dupilumab a fost evaluată la 2677 adulți cu dermatită atopică moderată până la severă, expuși la o doză de 300 mg administrată săptămânal (99,7%), inclusiv la 179 care au finalizat cel puțin 260 săptămâni din studiu. Profilul de siguranță pe termen lung observat în acest studiu până la 5 ani a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță al dupilumab observat în studiile controlate.

Astm bronșic

Profilul de siguranță al dupilumab în studiul de siguranță pe termen lung, cu durata de 96 săptămâni (TRAVERSE), a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile pivot pentru indicația în astmul bronșic, cu durata de până la 52 săptămâni de tratament.

Profilul de siguranță al dupilumab la copiii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au participat la studiul privind siguranța pe termen lung (EXCURSION) cu durata de 52 săptămâni a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul pivot privind astmul bronșic (VOYAGE) cu durata de 52 săptămâni de tratament.

RSCcPN

Profilul de siguranță al dupilumab administrat la adulții cu CRSwNP până în săptămâna 52 a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24.

Esofagită eozinofilică

Profilul de siguranță al dupilumab până în săptămâna 52 a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil niciun tratament specific pentru supradozajul cu dupilumab. În cazul supradozajului, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente de uz dermatologic, medicamente pentru dermatită, altele decât corticosteroizi, codul ATC: D11AH05

Mecanism de acțiune

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman recombinant de tip IgG4 care inhibă semnalizarea celulară a interleukinei-4 și interleukinei-13. Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum sunt dermatita atopică și astmul bronșic. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numeroși mediatori ai inflamației de tip 2.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice efectuate pentru dermatită atopică, tratamentul cu dupilumab a fost asociat cu scăderea concentrațiilor biomarkerilor imunologici de tip 2, precum chimiokina timică reglată de activare (TARC/CCL17), IgE serice totale și IgE serice specifice față de alergen, comparativ cu valorile inițiale. La administrarea tratamentului cu dupilumab la adulți și adolescenți cu dermatită atopică, a fost observată o scădere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei (LDH), un biomarker asociat cu activitatea bolii și severitatea dermatitei atopice.

La pacienții adolescenți și adulți cu astm bronșic, tratamentul cu dupilumab a scăzut semnificativ comparativ cu placebo valorile FeNO și concentrațiile circulante ale eotaxinei-3, IgE totale, IgE alergen specifice, TARC și periostinei, biomarkerii de tip 2 evaluați în studiile clinice. Aceste scăderi ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 au fost comparabile pentru schemele de tratament cu 200 mg administrat la interval de 2 săptămâni și 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La copiii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm, tratamentul cu dupilumab a scăzut semnificativ comparativ cu placebo valorile FeNO și concentrațiile circulante ale IgE totale, IgE alergen specifice și TARC, biomarkerii de tip 2 evaluați în studiile clinice. Concentrațiile plasmatice ale acestor markeri s-au situat aproape de supresia maximală după două săptămâni de tratament, cu excepția IgE, care a scăzut mai lent. Aceste efecte s-au menținut pe parcursul tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică în dermatită atopică

Adolescenți cu dermatită atopică (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab administrat în monoterapie la pacienți adolescenți au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (AD-1526) la 251 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, având dermatită atopică moderată până la severă, definită pe baza unui scor IGA ≥ 3 (*Investigator's Global Assessment*, scor de Evaluare globală a medicului Investigator) din perspectiva evaluării globale a leziunilor de dermatită atopică, pe o scală de severitate de la 0 la 4, a unui scor EASI ≥ 16 (*Eczema Area and Severity Index*, Indicele de Evaluare a Severității și Ariei Eczemei) pe o scală de la 0 la 72 și a interesării minime a ariei suprafeței

corporale (BSA), de $\geq 10\%$. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au avut anterior un răspuns inadecvat la medicația cu administrare topică.

Pacienții au primit dupilumab prin injectare subcutanată (s.c.) astfel 1) o doză inițială de 400 mg dupilumab (două injecții de 200 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 200 mg o dată la interval de 2 săptămâni pentru pacienții cu greutate inițială sub 60 kg sau o doză inițială de 600 mg dupilumab (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 300 mg la pacienții cu greutate inițială ≥ 60 kg; sau 2) o doză inițială de 600 mg dupilumab (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmată de administrarea a 300 mg la interval de 4 săptămâni, indiferent de greutatea corporală inițială sau 3) placebo administrat conform unei scheme similare. Dacă este necesar pentru a controla simptomele intolerabile, pacienților li s-a permis administrarea tratamentului de salvare, la latitudinea medicului investigator. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare au fost considerați non-responsivi.

În cadrul acestui studiu, vârsta medie a fost 14,5 ani, valoarea mediană a greutății corporale a fost 59,4 kg, 41,0% dintre pacienți au fost de sex feminin, 62,5% au fost caucazieni, 15,1% asiatici și 12,0% de rasă neagră. La momentul inițial, 46,2% dintre pacienți au avut un scor IGA inițial de 3 (dermatită atopică moderată), 53,8% dintre pacienți au avut un scor IGA inițial de 4 (dermatită atopică severă), valoarea medie a interesării ariei suprafeței corporale a fost 56,5%, iar 42,4% dintre pacienți beneficiaseră anterior de imunosupresoare sistemice. De asemenea, la momentul inițial, valoarea medie a scorului EASI (*Eczema Area and Severity Index*, Indicele de Evaluare a Severității și Ariei Eczemei) a fost 35,5, valoarea inițială medie a Scalei numerice de evaluare a intensității pruritului a fost de 7,6, valoarea inițială medie a scorului pentru Evaluarea eczemei din perspectiva pacientului (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) a fost 21,0, iar valoarea inițială medie a Indicelui dermatologic al calității vieții la copii (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) a fost 13,6. În total, 92,0% dintre pacienți au prezentat minimum o comorbiditate alergică: 65,6% au prezentat rinită alergică, 53,6% au prezentat astm bronșic și 60,8% au prezentat alergii alimentare.

Criteriul final principal de evaluare coroborat a fost proporția pacienților cu IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”), o îmbunătățire cu minimum 2 puncte și proporția pacienților cu EASI-75 (îmbunătățirea cu minimum 75% a EASI), de la momentul inițial și până la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16 pentru studiul referitor la dermatita atopică la adolescenți sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în studiul referitor la adolescenți cu dermatită atopică în săptămâna 16 (Full Analysis Set (FAS), Setul complet de date pentru analiza populațională)

| | AD-1526(FAS) ^a | |
|---|---------------------------|--|
| | Placebo | Dupilumab 200 mg (< 60 kg) și 300 mg (≥ 60 kg) la interval de 2 săptămâni |
| Pacienți randomizați | 85^a | 82^a |
| IGA 0 sau 1 ^b , % responsivi ^c | 2,4% | 24,4% ^d |
| EASI-50, % responsivi ^c | 12,9% | 61,0% ^d |
| EASI-75, % responsivi ^c | 8,2% | 41,5% ^d |
| EASI-90, % responsivi ^c | 2,4% | 23,2% ^d |
| EASI, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -23,6% (5,49) | -65,9% ^d (3,99) |
| Scala numerică de evaluare a intensității pruritului (NRS), valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -19,0% (4,09) | -47,9% ^d (3,43) |
| Scala numerică de evaluare a intensității pruritului NRS (îmbunătățire ≥ 4 puncte), % responsivi ^c | 4,8% | 36,6% ^d |
| CDLQI, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -5,1 (0,62) | -8,5 ^d (0,50) |
| CDLQI, (îmbunătățire ≥ 6 puncte), % responsivi | 19,7% | 60,6% ^d |
| POEM, valoare medie a modificării exprimată % față de valoarea inițială, ajustată prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -3,8 (0,96) | -10,1 ^d (0,76) |
| POEM, (îmbunătățire ≥ 6 puncte), % responsivi | 9,5% | 63,4% ^d |

^a setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^b responsiv a fost definit ca subiect cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape întacte”), însoțit de o scădere a scorului de ≥ 2 puncte pe scala IGA 0-4.

^c pacienți cărora li s-a administrat tratament de salvare sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi (58,8% și 20,7% în brațele de studiu cu dupilumab și respectiv placebo).

^d valoare $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^e valoare nominală $p < 0,0001$

Pacienții randomizați la placebo au necesitat un tratament de salvare (corticosteroizi topici, corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare sistemice nesteroidiene) în proporție mai mare comparativ cu grupul de pacienți cărora li s-a administrat dupilumab (58,8% și respectiv 20,7%).

Pacienții randomizați la administrarea dupilumab au obținut o îmbunătățire rapidă a scorului pe Scala numerică de evaluare a intensității pruritului în proporție semnificativ mai mare comparativ cu placebo (definită ca o îmbunătățire cu ≥ 4 puncte încă din săptămâna 4, valoare nominală a $p < 0,001$), iar proporția pacienților care au răspuns la tratament potrivit Scalei numerice de evaluare a intensității pruritului NRS a continuat să crească pe parcursul perioadei de tratament.

În grupul de tratament cu dupilumab s-au îmbunătățit semnificativ simptomele raportate de pacienți, impactul dermatitei atopice asupra somnului și calității vieții corelate cu starea de sănătate, cuantificate pe baza scorurilor POEM și CDLQI la 16 săptămâni comparativ cu placebo.

Eficacitatea dupilumab pe termen lung la pacienți adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă, care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab, a fost evaluată în cadrul studiului extins deschis (AD-1434). Datele privind eficacitatea din acest studiu sugerează că beneficiul clinic asigurat în săptămâna 16 a fost constant până în săptămâna 52.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab administrat în asociere cu corticosteroizi cu administrare topică (TCS) la copii a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (AD-1652), efectuat la 367 subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică severă definită pe baza unui scor IGA de 4 (scala de la 0 la 4), a unui scor EASI ≥ 21 (scala de la 0 la 72) și o afectare minimă a ariei suprafeței corporale de $\geq 15\%$. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au prezentat un răspuns anterior necorespunzător la medicamente cu administrare topică. Înrolarea a fost stratificată în funcție de greutatea corporală la momentul inițial (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienților din grupul de tratament cu dupilumab la interval de 2 săptămâni + TCS, având greutatea corporală < 30 kg la momentul inițial, li s-a administrat o doză inițială de 200 mg în Ziua 1, urmată de 100 mg la interval de 2 săptămâni începând cu săptămâna 2 și până în săptămâna 14, iar pacienților cu greutatea corporală ≥ 30 kg la momentul inițial li s-a administrat o doză inițială de 400 mg în Ziua 1, urmată de 200 mg la interval de 2 săptămâni începând cu săptămâna 2 și până în săptămâna 14. Pacienților din grupul cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + TCS li s-a administrat o doză inițială de 600 mg în Ziua 1, urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12, indiferent de greutatea corporală.

În acest studiu, vârsta medie a fost 8,5 ani, greutatea corporală mediană a fost 29,8 kg, 50,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 69,2% au fost caucazieni, 16,9% au fost de rasă neagră și 7,6% asiatici. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafeței corporale interesată a fost de 57,6%, iar 16,9% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemice nesteroidiene. De asemenea, la momentul inițial, scorul mediu EASI a fost 37,9, iar media săptămânală a scorului zilnic pentru pruritul cel mai pronunțat a fost 7,8 pe o scală de la 0 la 10, valoarea medie a scorului SCORAD la momentul inițial a fost 73,6, valoarea inițială a scorului POEM a fost 20,9, iar valoarea medie a CDLQI la momentul inițial a fost 15.1. Per total, 91,7% dintre subiecți au prezentat cel puțin o comorbiditate de tip alergic; 64,4% au prezentat alergii alimentare, 62,7% au prezentat alte alergii, 60,2% au prezentat rinită alergică, iar 46,7% au prezentat astm bronșic.

Criteriul final principal compus de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”) cu o îmbunătățire de cel puțin 2 puncte și proporția de pacienți cu scor EASI-75 (îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului EASI) de la momentul inițial la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Tabelul 7 prezintă rezultatele stratificate în funcție de greutatea corporală inițială pentru schemele de administrare aprobate.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea dupilumab administrat în asociere cu TCS în AD-1652, la săptămâna 16 (FAS)^a

| | Dupilumab 300 mg la interval de 4 săptămâni ^d + TCS | Placebo +TCS | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni ^e + TCS | Placebo + TCS |
|---|---|------------------|--|------------------|
| | (N=122) | (N=123) | (N=59) | (N=62) |
| | ≥ 15 kg | ≥ 15 kg | ≥ 30 kg | ≥ 30 kg |
| IGA 0 sau 1 ^b , % responsivi ^c | 32,8% ^f | 11,4% | 39,0% ^h | 9,7% |
| EASI-50, % responsivi ^c | 91,0% ^f | 43,1% | 86,4% ^g | 43,5% |
| EASI-75, % responsivi ^c | 69,7% ^f | 26,8% | 74,6% ^g | 25,8% |
| EASI-90, % responsivi ^c | 41,8% ^f | 7,3% | 35,6% ^h | 8,1% |
| EASI, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -82,1% ^f (2,37) | -48,6% (2,46) | -80,4% ^g (3,61) | -48,3% (3,63) |
| Scala NRS pentru prurit, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -54,6% ^f (2,89) | -25,9% (2,90) | -58,2% ^g (4,01) | -25,0% (3,95) |
| Scala NRS pentru prurit (ameliorare ≥ 4 puncte), % responsivi ^c | 50,8% ^f | 12,3% | 61,4% ^g | 12,9% |
| CDLQI, modificare medie față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -10,6 ^f (0,47) | -6,4 (0,51) | -9,8 ^g (0,63) | -5,6 (0,66) |
| CDLQI, (ameliorare ≥ 6 puncte), % responsivi | 77,3% ^g | 38,8% | 80,8% ^g | 35,8% |
| POEM, modificare medie față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/- ES) | -13,6 ^f (0,65) | -5,3 (0,69) | -13,6 ^g (0,90) | -4,7 (0,91) |
| POEM, (ameliorare ≥ 6 puncte), % responsivi | 81,7 % ^g | 32,0 % | 79,3% ^g | 31,1% |

^a setul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^b responsiv a fost definit ca pacient cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”).

^c pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi.

^d în Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 600 mg (vezi pct. 5.2).

^e în Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 400 mg (greutatea corporală ≥ 30 kg la momentul inițial).

^f valoare $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^g valoare nominală $p < 0,0001$

^h valoare nominală $p = 0,0002$

Pacienții randomizați la tratament cu dupilumab + TCS au obținut o îmbunătățire a scorului NRS pentru intensitatea maximă a pruritului într-o proporție mai mare comparativ cu placebo + TCS (definită ca o îmbunătățire cu ≥ 4 puncte în săptămâna 4).

În grupurile de tratament cu dupilumab, s-a observat îmbunătățirea semnificativă a simptomelor raportate de pacienți, a impactului dermatitei atopice asupra somnului și calității vieții corelate cu starea de sănătate, măsurate cu ajutorul scorurilor POEM și CDLQI la 16 săptămâni, comparativ cu placebo.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale dupilumab + TCS la copii și adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă, care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab + TCS, au fost evaluate în cadrul unui studiu de extensie deschis (AD-1434). Datele privind eficacitatea, provenite din acest studiu, sugerează că beneficiul clinic observat în săptămâna 16 s-a menținut până în săptămâna 52. Anumiți pacienți tratați cu dupilumab 300 mg la interval de 4 săptămâni + TCS, au prezentat un beneficiu clinic suplimentar atunci când li s-a crescut doza la dupilumab 200 mg administrat la interval de 2 săptămâni + TCS. Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții

supravegheați până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat la săptămâna 16 în studiile AD-1526 și AD-1652.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumab + TCS la copii au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (AD-1539) efectuat la 162 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, cu DA moderată până la severă (populație în intenție-de-tratament, ITT) definită printr-un scor IGA ≥ 3 (scala de la 0 la 4), un scor EASI ≥ 16 (scala de la 0 la 72) și o implicare minimă a BSA de ≥ 10 . Din cei 162 de pacienți, 125 de pacienți au avut DA definită de un scor IGA de 4. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la medicația topică. Înrolarea a fost stratificată în funcție de greutatea inițială (≥ 5 kg până la < 15 kg și ≥ 15 kg până la < 30 kg).

Pacienților din grupul de tratament cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + TCS, având greutatea corporală ≥ 5 kg până la < 15 kg la momentul inițial, li s-a administrat o doză inițială de 200 mg în Ziua 1, urmată de 200 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12, iar pacienților cu greutatea corporală ≥ 15 kg până la < 30 kg la momentul inițial li s-a administrat o doză inițială de 300 mg în Ziua 1, urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12. Pacienților li s-a permis administrarea tratamentului de salvare, la latitudinea medicului investigator. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare au fost considerați non-responsivi.

În AD-1539, vârsta medie a fost 3,8 ani, greutatea corporală mediană a fost 16,5 kg, 38,9% dintre pacienți au fost de sex feminin, 68,5% au fost de rasă caucaziană, 18,5% au fost de rasă neagră și 6,2% au fost de rasă asiatică. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafeței corporale interesată a fost de 58,4%, iar 15,5% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemice nesteroidiene. De asemenea, la momentul inițial, scorul mediu EASI a fost 34,1, iar media săptămânală a scorului zilnic pentru intensitatea maximă a pruritului a fost 7,6 pe o scală de la 0 la 10. Per total, 81,4% dintre subiecți au prezentat cel puțin o comorbiditate de tip alergic; 68,3% au prezentat alergii alimentare, 52,8% au prezentat alte alergii, 44,1% au prezentat rinită alergică, iar 25,5% au prezentat astm bronșic.

Aceste caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost comparabile între populațiile cu DA moderată până la severă și cele cu DA severă.

Criteriul principal co-primar de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”, cu o îmbunătățire de cel puțin 2 puncte) și proporția de pacienți cu scor EASI-75 (îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului EASI) de la momentul inițial la săptămâna 16. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 (tegumente „intacte”) sau 1 (tegumente „aproape intacte”) la săptămâna 16.

Răspuns clinic

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16 pentru studiul AD-1539 sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea dupilumab administrat în asociere cu TCS în AD-1539, la săptămâna 16 (FAS)^a

| | Dupilumab 200 mg (5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (15 kg până la < 30 kg) Q4W^d+ TCS (populație în intenție- de-tratament) (N=83)^a | Placebo + TCS (populație în intenție-de- tratament) (N=79) | Dupilumab 200 mg (5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (15 kg până la < 30 kg) Q4W^d+ TC (populație cu DA severă) (N=63) | Placebo + TCS (populație cu DA severă) (N=62) |
|--|---|---|---|--|
| IGA 0 or 1 ^{b,c} | 27,7% ^e | 3,9% | 14,3% ^f | 1,7% |
| EASI-50, % responsivi ^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, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -70,0% ^e (4,85) | -19,6% (5,13) | -55,4% ^g (5,01) | -10,3% (5,16) |
| Scala NRS pentru intensitatea maximă a pruritului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES) | -49,4% ^e (5,03) | -2,2% (5,22) | -41,8% ^g (5,35) | 0,5 (5,40) |
| Scala NRS pentru intensitatea maximă a pruritului (ameliorare ≥ 4 puncte) ^{c *} | 48,1% ^e | 8,9% | 42,3% ⁱ | 8,8% |
| Scala NRS pentru evaluarea calității somnului pacientului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | 2,0 ^e (0,25) | 0,3 (0,26) | 1,7% ^g (0,25) | 0,2 (0,25) |
| Scala NRS pentru evaluarea durerii cutanate a pacientului, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | -3,9 ^e (0,30) | -0,6 (0,30) | -3,4% ^g (0,29) | -0,3 (0,29) |
| POEM, modificare medie % față de valoarea inițială, prin metoda celor mai mici pătrate (+/-ES)* | -12,9 ^e (0,89) | -3,8 (0,92) | -10,6% ^g (0,93) | -2,5 (0,95) |

^asetul complet de date pentru analiza populațională (FAS) include toți pacienții randomizați.

^bresponsiv a fost definit ca pacient cu scor IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”).

^cpacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare (62% și 19% grupul placebo și dupilumab, respectiv) sau la care datele au fost incomplete au fost considerați non-responsivi.

^dîn Ziua 1, pacienților li s-a administrat dupilumab 200 mg (greutatea corporală 5 kg până la < 15 kg) sau 300 mg (greutatea corporală 15 kg până la < 30 kg)

^evaloare $p < 0,0001$

^fvaloare nominală $p < 0,05$

^gvaloare nominală $p < 0,0001$

^hvaloare nominală $p < 0,005$

ⁱvaloare nominală $p < 0,001$

*rezultate raportate de persoanele care îngrijesc pacienții

O proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat dupilumab în asociere cu TCS a obținut o îmbunătățire rapidă a scorului NRS pentru intensitatea maximă a pruritului comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo în asociere cu TCS (definită ca ameliorare ≥ 4 puncte încă

din săptămâna 3, valoare nominală $p < 0,005$) și proporția de pacienți care au răspuns prin scorul NRS pentru intensitatea maximă a pruritului a continuat să crească pe parcursul perioadei de tratament.

În acest studiu, dupilumab a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții corelate cu starea de sănătate, măsurată prin CDLQI (la 85 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 5 ani) și IDQOL (la 77 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani). În populația în intenție-de-tratament ITT s-au observat modificări medii mai mari ale scorurilor CDLQI și IDQOL prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 16 în grupul cu dupilumab + TCS (-10,0 și -10,9) comparativ cu grupul placebo + TCS (-2,5 și respectiv -2,0), ($p < 0,0001$).

Îmbunătățiri similare atât la CDLQI, cât și la IDQOL au fost observate la populația cu DA severă.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a dupilumab + TCS la copii și adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab + TCS au fost evaluate într-un studiu de extensie deschis (AD-1434). Datele de eficacitate din acest studiu sugerează că beneficiul clinic furnizat în săptămâna 16 a fost susținut până în săptămâna 52. Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții supravegheați până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16 în studiul AD-1539.

Dermatita atopică a mâinilor și picioarelor (adulți și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța dupilumab au fost evaluate într-un studiu multicentric de 16 săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo (AD-1924) la 133 de pacienți adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu dermatită atopică severă a mâinilor și picioarelor, definită printr-un scor IGA (mână și picior) ≥ 3 (scala de la 0 la 4) și un scor NRS pentru intensitatea maximă a pruritului ≥ 4 (scala de la 0 la 10). Pacienții eligibili au avut anterior un răspuns inadecvat sau intoleranță la tratamentul dermatitei atopice a mâinilor și picioarelor cu medicamente topice.

În AD-1924, 38% dintre pacienți au fost de sex masculin, 80% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 72% dintre pacienți au avut un scor IGA (mână și picior) inițial de 3 (dermatită atopică moderată a mâinilor și picioarelor), iar 28% dintre pacienți au avut un scor IGA (mână și picior) inițial de 4 (dermatită atopică severă a mâinilor și picioarelor). Scorul NRS maxim săptămânal pentru pruritul inițial al mâinilor și picioarelor a fost în medie de 7,1.

Criteriul primar de evaluare a fost proporția de pacienți cu scor IGA la mână și picior 0 (evident) sau 1 (aproape evident) în săptămâna 16. Criteriul secundar principal de evaluare a fost diminuarea pruritului, măsurată prin NRS maxim al pruritului la mâini și picioare (≥ 4 puncte îmbunătățire). Alte rezultate raportate de pacient au inclus evaluarea NRS privind durerea cutanată la nivelul mâinilor și picioarelor (0-10), NRS privind calitatea somnului (0-10), calitatea vieții pacienților cu ajutorul Chestionarului privind calitatea vieții pacienților cu eczema mâinilor (0-117) (QoLHEQ) și productivitatea muncii și diminuarea activității (WPAI) (0-100%).

Proporția de pacienți cu IGA (mână și picior) de la 0 până la 1 în săptămâna 16 a fost de 40,3% pentru dupilumab și 16,7% pentru placebo (diferența între tratamente 23,6, ÎI 95%: 8,84, 38,42). Proporția de pacienți cu ameliorare (diminuare) medie săptămânală a NRS maxim a pruritului ≥ 4 la nivelul mâinilor și picioarelor în săptămâna 16 a fost de 52,2% pentru dupilumab și 13,6% pentru placebo (diferența între tratamente 38,6, ÎI 95%: 24,06, 53,15). Au fost observate ameliorări mai mari ale NRS privind durerea cutanată la nivelul mâinilor și picioarelor, NRS privind calitatea somnului, scorul QoLHEQ și afectarea generală a lucrului și diminuarea activității de rutină WPAI de la momentul inițial până în săptămâna 16, în comparație cu grupul cu placebo (modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate a tratamentului cu dupilumab față de placebo: -4,66 față de -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 față de -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 față de -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57% față de -22,83% [valoare nominală $p < 0,001$] și -36,39% față de -21,26% [valoare nominală $p < 0,001$] respectiv).

Adulți cu dermatită atopică

Pentru date clinice la adulți cu dermatită atopică, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului dupilumab 300 mg.

Eficacitate și siguranță clinică în astm bronșic

Programul de dezvoltare pentru astm bronșic a inclus trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (DRI12544, QUEST și VENTURE) și durată a tratamentului cuprinsă între 24 și 52 de săptămâni, în care au fost înrolați în total 2888 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Pacienții au fost înrolați fără a fi necesară o valoare minimă inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic sau a altor biomarkeri inflamatori de tip 2 (de exemplu FeNO sau IgE). Ghidurile de tratament pentru astm bronșic definesc inflamația de tip 2 ca fiind eozinofilie ≥ 150 celule/ μ l și/sau FeNO ≥ 20 ppb (părți pe miliard). În studiile DRI12544 și QUEST, analizele la nivel de subgrupuri prespecificate au inclus numărul de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l și valorile FeNO ≥ 25 și ≥ 50 ppb.

DRI12544 a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, de stabilire a dozelor, care a inclus 776 pacienți (cu vârsta de 18 ani și peste). Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la pacienți adulți cu astm bronșic moderat până la sever, tratați cu doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori și un beta agonist cu durată lungă de acțiune. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea VEMS (l) la săptămâna 12 față de momentul inițial. De asemenea, a fost determinată rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă a astmului bronșic în timpul perioadei de tratament controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni. Rezultatele au fost evaluate la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau de alți biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupurilor, din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic la momentul inițial.

QUEST a fost un studiu de confirmare, cu durata de 52 de săptămâni, care a inclus 1902 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la 107 adolescenți și 1795 pacienți adulți cu astm bronșic persistent, tratat cu doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) și cu un al doilea tratament de control al simptomatologiei. Pacienții care au avut nevoie de un al treilea tratament pentru controlul simptomatologiei au fost acceptați în acest studiu. Criteriile finale principale de evaluare au fost rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă în timpul perioadei de 52 de săptămâni, controlate cu placebo, și modificarea VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 față de momentul inițial, la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau a altor biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupurilor definite din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic și a FeNO la momentul inițial.

VENTURE a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, privind scăderea dozelor de corticosteroizi administrați oral, care a cuprins 210 pacienți cu astm bronșic, fără restricții privind valorile inițiale ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 și care necesitau corticosteroizi orali zilnic, în asociere cu utilizarea regulată a unor doze mari de corticosteroizi inhalatori și a unui tratament suplimentar pentru controlul simptomatologiei. Dozele de corticosteroizi orali au fost optimizate în timpul perioadei de screening. Pacienților li s-a administrat în continuare, pe parcursul studiului, tratamentul lor obișnuit pentru astm bronșic; cu toate acestea, doza lor de corticosteroizi orali a fost redusă la interval de 4 săptămâni, în timpul etapei de scădere a dozelor de corticosteroizi orali (săptămâna 4-20), atât timp cât s-a menținut controlul astmului bronșic. Criteriul final principal de evaluare a fost reducerea dozei de corticosteroizi orali, exprimată procentual, evaluată la nivelul populației totale cuprinse în studiu, din perspectiva unei comparații a dozei de corticosteroizi orali la săptămânile 20 până la 24, care a menținut controlul astmului bronșic cu doza de corticosteroizi orali optimizată anterior (la momentul inițial).

Caracteristicile demografice și la momentul inițial ale acestor 3 studii sunt prezentate în tabelul 9 de mai jos.

Tabelul 9: Caracteristici demografice și la momentul inițial în studiile clinice efectuate pentru astm bronșic

| Parametru | DRI12544 (n = 776) | QUEST (n = 1902) | VENTURE (n=210) |
|--|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Vârșă medie (ani) (DS) | 48,6 (13,0) | 47,9 (15,3) | 51,3 (12,6) |
| Subiecți de sex feminin, % | 63,1 | 62,9 | 60,5 |
| Subiecți caucazieni, % | 78,2 | 82,9 | 93,8 |
| Durata astmului bronșic (ani), medie ± DS | 22,03 (15,42) | 20,94 (15,36) | 19,95 (13,90) |
| Niciodată fumători, % | 77,4 | 80,7 | 80,5 |
| Număr mediu de exacerbări în anul anterior ± DS | 2,17 (2,14) | 2,09 (2,15) | 2,09 (2,16) |
| Utilizatori de CSI în doze mari, % | 49,5 | 51,5 | 88,6 |
| VEMS (l) anterior administrării dozei, la momentul inițial ± DS | 1,84 (0,54) | 1,78 (0,60) | 1,58 (0,57) |
| VEMS prezis, valoare medie la momentul inițial, exprimată procentual, % (± DS) | 60,77 (10,72) | 58,43 (13,52) | 52,18 (15,18) |
| Reversibilitate, % (± DS) | 26,85 (15,43) | 26,29 (21,73) | 19,47 (23,25) |
| Scor mediu ACQ-5 (± DS) | 2,74 (0,81) | 2,76 (0,77) | 2,50 (1,16) |
| Scor mediu AQLQ (± DS) | 4,02 (1,09) | 4,29 (1,05) | 4,35 (1,17) |
| Antecedente medicale atopice, % din total (DA %, PN %, RA%) | 72,9 (8,0, 10,6, 61,7) | 77,7 (10,3, 12,7, 68,6) | 72,4 (7,6; 21,0; 55,7) |
| FeNO, valoare medie exprimată în ppb (părți pe miliard) (± DS) | 39,10 (35,09) | 34,97 (32,85) | 37,61 (31,38) |
| Pacienți cu FeNO ppb, % | | | |
| ≥ 25 | 49,9 | 49,6 | 54,3 |
| ≥ 50 | 21,6 | 20,5 | 25,2 |
| IgE, valoare medie totală exprimată în UI/ml (± DS) | 435,05 (753,88) | 432,40 (746,66) | 430,58 (775,96) |
| Număr mediu de eozinofile la momentul inițial (± DS), celule/μl | 350 (430) | 360 (370) | 350 (310) |
| Pacienți cu EOS, % | | | |
| ≥ 150 celule/μl | 77,8 | 71,4 | 71,4 |
| ≥ 300 celule/μl | 41,9 | 43,7 | 42,4 |

CSI = corticosteroizi inhalatori; VEMS = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; ACQ-5 = Chestionar cu 5 întrebări privind controlul astmului bronșic (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = Chestionar privind impactul astmului bronșic asupra calității vieții (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); DA = dermatită atopică; PN = polipoză nazală; RA = rinită alergică; FeNO = fracția oxidului nitric în aerul expirat; EOS = eozinofile în sângele periferic

^apopulația cuprinsă în studiile clinice cu dupilumab în astm bronșic au inclus pacienți cărora li s-au administrat doze medii și mari de CSI. Doza medie de CSI a fost definită ca fiind egală cu 500 μg fluticazonă sau echivalent pe zi.

Exacerbări ale astmului bronșic

La nivelul populației totale incluse în studiile DRI12544 și QUEST, subiecții cărora li s-a administrat fie dupilumab 200 mg, fie dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni au prezentat scăderi semnificative ale frecvenței exacerbărilor severe ale astmului bronșic comparativ cu placebo. În cazul subiecților cu valori inițiale mai mari ale biomarkerilor inflamației de tip 2, cum ar fi numărul de

eoziinofile în sângele periferic sau valorile FeNO, au existat scăderi mai ample ale frecvenței exacerbărilor (tabelul 10 și tabelul 11).

Tabelul 10: Frecvența exacerbărilor severe în studiile DRI12544 și QUEST (valorile inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l)

| Tratament | Valori inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic | | | | | | | |
|---|--|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | ≥ 150 celule/ μ l | | | | ≥ 300 celule/ μ l | | | |
| | Exacerbări pe an | | | Scădere exprimată procentual | Exacerbări pe an | | | Scădere exprimată procentual |
| | N | Frecvență (Î 95%) | Indice de frecvență (Î 95%) | | N | Frecvență (Î 95%) | Indice de frecvență (Î 95%) | |
| Total exacerbări severe | | | | | | | | |
| Studiul DRI12544 | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | | |
| Studiul QUEST | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | | |

^avaloare p = 0,0003, ^bvaloare p = 0,0001, ^cvaloare p = 0,0116, ^dvaloare p = 0,0024, ^evaloare p < 0,0001 (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), ^fvaloare nominală p < 0,0001

Tabelul 11: Frecvența exacerbărilor severe în studiul QUEST, definită pe baza valorii inițiale a FeNO în subgrupuri

| Tratament | Exacerbări pe an | | | Scădere exprimată % |
|---|------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) | |
| FeNO ≥ 25 ppb | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 310 | 0,43 (0,35; 0,54) | 0,39 (0,28; 0,54) ^a | 61% |
| Placebo | 172 | 1,12 (0,88; 1,43) | | |
| FeNO ≥ 50 ppb | | | | |
| Dupilumab 200 mg la 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 124 | 0,39 (0,27; 0,558) | 0,31 (0,19; 0,49) ^a | 69% |
| Placebo | 75 | 1,27 (0,90; 1,80) | | |

^avaloare nominală p < 0,0001

În analiza datelor agregate din studiile clinice DRI12544 și QUEST, frecvența spitalizărilor și/sau a prezentărilor la camera de gardă din cauza exacerbărilor severe a scăzut cu 25,5% și cu 46,9% la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg și, respectiv, 300 mg la interval de 2 săptămâni.

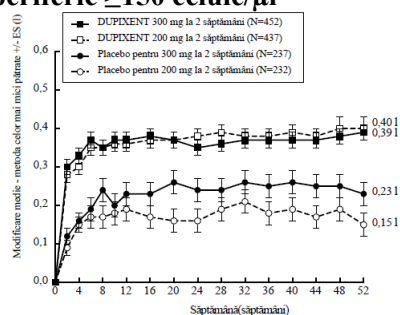
Funcție pulmonară

În studiile clinice DRI12544 și QUEST, au fost observate creșteri semnificative clinic ale VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12. La subiecții cu valori inițiale mai mari ale biomarkerilor inflamatori de tip 2, cum ar fi eozinofile în sângele periferic sau FeNO au fost observate îmbunătățiri mai ample ale VEMS (tabelul 12 și tabelul 13).

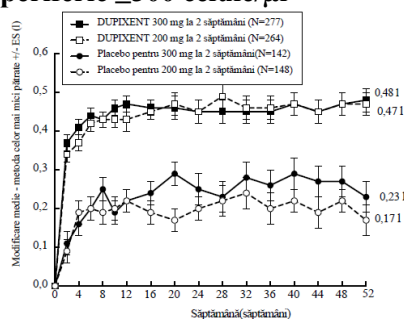
Au fost observate ameliorări semnificative ale VEMS încă din săptămâna 2, după administrarea primei doze de dupilumab, atât pentru concentrația de 200 mg, cât și pentru cea de 300 mg, aceste ameliorări menținându-se până în săptămâna 24 (DRI12544) și până în săptămâna 52 în studiul clinic QUEST (vezi figura 1).

Figura 1: Modificarea medie față de momentul inițial a VEMS (l) pre-bronhodilatator, în decursul timpului (valoarea inițială a numărului de eozinofile ≥ 150 celule/μl și ≥ 300 celule/μl și FeNO ≥ 25 ppb) în studiul QUEST

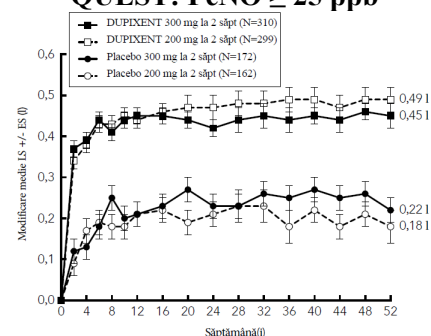
QUEST: eozinofile în sângele periferic ≥150 celule/μl



QUEST: eozinofile în sângele periferic ≥300 celule/μl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



Tabelul 12: Modificarea medie a VEMS pre-bronhodilatator față de valoarea inițială la săptămâna 12, în studiile DRI12544 și QUEST (valoarea inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l)

| Tratament | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic | | | | | |
|---|---|--|---|----------------------------|--|---|
| | ≥ 150 celule/ μ l | | | ≥ 300 celule/ μ l | | |
| | N | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (II 95%) | N | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (II 95%) |
| Studiul DRI12544 | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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) | |
| Studiul QUEST | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 452 | 0,37 (25,3) | 0,15 ^c (0,09; 0,21) | 277 | 0,47 (32,5) | 0,24 ^e (0,16; 0,32) |
| Placebo | 237 | 0,22 (14,2) | | 142 | 0,22 (14,4) | |

^avaloare $p < 0,0001$, ^bvaloare $p = 0,0004$, ^cvaloare $p = 0,0008$, ^dvaloare $p = 0,0063$, ^evaloare $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), ^fvaloare nominală $p < 0,0001$

Tabelul 13: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 și săptămâna 52, din perspectiva subgroupurilor definite pe baza valorii inițiale a FeNO, în studiul QUEST

| Tratament | N | La săptămâna 12 | | La săptămâna 52 | |
|---|-----|---|--|---|--|
| | | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo (ÎI 95%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial, I (%) | Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo (ÎI 95%) |
| FeNO ≥ 25 ppb | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 295 | 0,45 (29,8%) | 0,24 (0,16; 0,31) ^a | 0,45 (30,5%) | 0,23 (0,15; 0,31) ^a |
| Placebo | 167 | 0,21 (13,7%) | | 0,22 (13,6%) | |
| FeNO ≥ 50 ppb | | | | | |
| Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 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 la interval de 2 săptămâni | 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%) | |

^avaloare nominală p < 0,0001

Calitatea vieții/Rezultatele raportate de pacienți cu astm bronșic

Valorile ratei de răspuns potrivit ACQ-5 și AQLQ(S) pentru criteriul final secundar de evaluare pre-specificat au fost analizate la săptămâna 24 (DRI12544 și VENTURE) și la săptămâna 52 (QUEST, tabelul 14). Rata de răspuns a fost definită ca fiind o ameliorare a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei 0-6 pentru ACQ-5 și 1-7 pentru AQLQ(S)). Ameliorări ale ACQ-5 și AQLQ(S) au fost observate încă din săptămâna 2 și s-au menținut timp de 24 de săptămâni în studiul DRI12544 și timp de 52 de săptămâni în studiul QUEST. Rezultate similare au fost observate în studiul VENTURE.

Tabelul 14: Rate de răspuns potrivit ACQ-5 și AQLQ(S) în săptămâna 52 din studiul QUEST

| PRO | Tratament | EOS ≥ 150 celule/μl | | EOS ≥ 300 celule/μl | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|---------|---|------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | | N | Rată de răspuns % | N | Rată de răspuns (%) | N | Rată de răspuns (%) |
| ACQ-5 | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 395 | 72,9 | 239 | 74,5 | 262 | 74,4 |
| | Placebo | 201 | 64,2 | 124 | 66,9 | 141 | 65,2 |
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | 408 | 70,1 | 248 | 71,0 | 277 | 75,8 |
| | Placebo | 217 | 64,5 | 129 | 64,3 | 159 | 64,2 |
| AQLQ(S) | Dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni | 395 | 66,6 | 239 | 71,1 | 262 | 67,6 |
| | Placebo | 201 | 53,2 | 124 | 54,8 | 141 | 54,6 |
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni | 408 | 62,0 | 248 | 64,5 | 277 | 65,3 |

| | | | | | | | |
|--|---------|-----|------|-----|------|-----|------|
| | Placebo | 217 | 53,9 | 129 | 55,0 | 159 | 58,5 |
|--|---------|-----|------|-----|------|-----|------|

Studiu privind scăderea dozelor de corticosteroizi orali (VENTURE)

VENTURE a evaluat efectul dupilumab asupra scăderii dozelor de corticosteroizi orali utilizați ca tratament de întreținere. Caracteristicile demografice la momentul inițial sunt prezentate în tabelul 9. Toți pacienții au beneficiat de corticoterapie orală timp de minimum 6 luni înainte de inițierea studiului. Doza medie de corticosteroizi orali utilizată la momentul inițial a fost de 11,75 mg în grupul cărui i s-a administrat placebo și de 10,75 mg în grupul de tratament cu dupilumab.

În acest studiu cu durata de 24 de săptămâni, exacerbările astmului bronșic (definite ca fiind creșterea temporară a dozei de corticosteroizi orali, timp de minimum 3 zile) au scăzut cu 59% la subiecții cărora li s-a administrat dupilumab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (rată anualizată 0,65 și 1,60 pentru grupurile în care s-a administrat dupilumab și respectiv placebo; indice de frecvență 0,41 [ÎI 95% 0,26; 0,63]), iar ameliorarea VEMS pre-bronhodilatator în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost mai importantă la subiecții cărora li s-a administrat dupilumab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate de 0,22 l pentru dupilumab față de placebo [ÎI 95%: 0,09 până la 0,34 l]). Efectele asupra funcției pulmonare, asupra corticosteroizilor orali și asupra scăderii exacerbărilor au fost similare, indiferent de valorile inițiale ale biomarkerilor inflamatori de tip 2 (de exemplu numărul de eozinofile în sângele periferic, valorile FeNO). ACQ și AQLQ(S) au fost, de asemenea, evaluate în studiul VENTURE și au demonstrat îmbunătățiri similare cu cele observate în studiul QUEST.

Rezultatele studiului VENTURE pentru valorile inițiale ale biomarkerilor sunt prezentate în tabelul 15.

Tabelul 15: Efectul dupilumab asupra scăderii dozei de CSO, în studiul VENTURE (valori inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μ l și FeNO ≥ 25 ppb)

| | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l | | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 300 celule/ μ l | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|---|--|--------------|--|--------------|--|--------------|
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=81 | Placebo N=69 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=48 | Placebo N=41 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=57 | Placebo N=57 |
| Criteriu final principal de evaluare (săptămâna 24) | | | | | | |
| Scădere procentuală a dozei de CSO față de valoarea inițială | | | | | | |
| Scădere medie totală, exprimată procentual, față de valoarea inițială (%) | 75,91 | 46,51 | 79,54 | 42,71 | 77,46 | 42,93 |
| Diferență (% [ÎI 95%]) (Dupilumab vs placebo) | 29,39 ^b (15,67; 43,12) | | 36,83 ^b (18,94; 54,71) | | 34,53 ^b (19,08; 49,97) | |
| Scădere mediană, exprimată procentual, a dozei zilnice de CSO față de valoarea inițială | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| Scădere exprimată procentual față de valoarea inițială | 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 |
| $\geq 90\%$ | 72,8 | 44,9 | 77,1 | 41,5 | 73,7 | 36,8 |
| $\geq 75\%$ | 82,7 | 55,1 | 85,4 | 53,7 | 86,0 | 50,9 |
| $\geq 50\%$ | 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 |
| Fără scădere sau creștere a dozei de CSO oral sau renunțare la participarea în studiu | | | | | | |

| | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 celule/ μ l | | Valoare inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 300 celule/ μ l | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|--|--|-----------------|--|-----------------|---|-----------------|
| | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=81 | Placebo N=69 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=48 | Placebo N=41 | Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni N=57 | Placebo N=57 |
| Criteriu final secundar de evaluare (săptămâna 24)^a | | | | | | |
| Proporția pacienților care obțin o scădere a dozei de CSO la < 5 mg/zi | 77 | 44 | 84 | 40 | 79 | 34 |
| Odds ratio (ÎI 95%) | 4,29 ^c (2,04; 9,04) | | 8,04 ^d (2,71; 23,82) | | 7,21 ^b (2,69; 19,28) | |

^a estimări pentru model de regresie logistică, ^bvaloare nominală $p < 0,0001$, ^cvaloare nominală $p = 0,0001$,

^dvaloare nominală $p = 0,0002$

Studiu de extensie de lungă durată (TRVERSE)

Siguranța pe termen lung a dupilumab la 2193 adulți și 89 adolescenți cu astm bronșic moderat până la sever, inclusiv 185 adulți cu astm bronșic dependent de corticosteroizi cu administrare orală, care au participat în studii clinice anterioare, efectuate cu dupilumab (DRI12544, QUEST și VENTURE), a fost evaluată în cadrul unui studiu de extensie, deschis (TRVERSE) (vezi pct. 4.8). Eficacitatea a fost determinată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost similară rezultatelor observate în studiile pivot și s-a menținut pe o durată de până la 96 săptămâni. La adulții cu astm bronșic dependent de corticosteroizi cu administrare orală, au existat o scădere susținută a acutizărilor și o ameliorare a funcției pulmonare în perioada de până la 96 săptămâni, în ciuda scăderii dozei sau a întreruperii administrării orale de corticosteroid.

Studiu la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani; VOYAGE)

Eficacitatea și siguranța dupilumab la copii au fost evaluate într-un studiu placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 52 săptămâni (VOYAGE), efectuat la 408 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, tratați cu CSI în doză medie sau mare și încă un medicament pentru control sau numai CSI în doză mare. Pacienții au fost randomizați la dupilumab (N=273) sau placebo corespunzător (N=135) administrate la interval de două săptămâni, în funcție de greutatea corporală ≤ 30 kg sau, respectiv, > 30 kg. Eficacitatea a fost evaluată la populații cu inflamație de tip 2 definită ca valori ale eozinofilelor în sânge ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb.

Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența anualizată a evenimentelor de exacerbare severă din timpul perioadei placebo-controlate, cu durata de 52 săptămâni, iar criteriul final secundar de evaluare cheie a fost modificarea față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator procentual prezisă în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare suplimentare au inclus modificarea medie față de momentul inițial și ratele de răspuns la scorurile ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA.

Datele demografice și caracteristicile inițiale pentru VOYAGE sunt furnizate în tabelul 16 de mai jos.

Tabelul 16: Date demografice și caracteristici inițiale pentru VOYAGE

| Parametru | Eozinofile ≥ 150 celule/μl sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350) | Eozinofile ≥ 300 celule/μl (N = 259) |
|--|---|--|
| Vârsta medie (ani) (DS) | 8,9 (1,6) | 9,0 (1,6) |
| Subiecți de sex feminin, % | 34,3 | 32,8 |
| Subiecți caucazieni, % | 88,6 | 87,3 |
| Greutate corporală medie (kg) | 36,09 | 35,94 |
| Număr mediu de exacerbări în anul anterior (± DS) | 2,47 (2,30) | 2,64 (2,58) |
| Doza de CSI (%) | | |
| Medie | 55,7 | 54,4 |
| Mare | 43,4 | 44,4 |
| VEF ₁ (l) înainte de administrare, la momentul inițial (± DS) | 1,49 (0,41) | 1,47 (0,42) |
| VEF ₁ procentual prezisă medie (%) (±DS) | 77,89 (14,40) | 76,85 (14,78) |
| Reversibilitate % medie (± DS) | 27,79 (19,34) | 22,59 (20,78) |
| Valoare medie scor ACQ-7-IA (± DS) | 2,14 (0,72) | 2,16 (0,75) |
| Valoare medie scor PAQLQ(S)-IA (± DS) | 4,94 (1,10) | 4,93 (1,12) |
| Antecedente medicale de atopie % total (DA %, RA %) | 94 (38,9, 82,6) | 96,5 (44,4, 85,7) |
| Valoare mediană a IgE totale exprimată în UI/ml (± DS) | 905,52 (1140,41) | 1077,00 (1230,83) |
| Valoare medie a FeNO exprimată în ppb (± DS) | 30,71 (24,42) | 33,50 (25,11) |
| % pacienți cu FeNO ≥ 20 ppb | 58 | 64,1 |
| Numărul de eozinofile mediu la momentul inițial (± DS) exprimat în celule/μl | 570 (380) | 710 (360) |
| % pacienți cu eozinofile ≥ 150 celule/μl ≥ 300 celule/μl | 94,6 74 | 0 100 |

CSI = corticosteroid inhalator; VEF₁ = volum expirator forțat într-o secundă; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*; DA = dermatită atopică; RA = rinită alergică; Eozinofile = eozinofile sanguine; FeNO = fracția de oxid nitric în aerul expirat

Dupilumab a redus semnificativ rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă a astmului în timpul perioadei de tratament cu durata de 52 săptămâni, comparativ cu placebo, la populația cu inflamație de tip 2 și la populația definită prin număr de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/μl la momentul inițial sau prin valoarea FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial. În săptămâna 12, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale VEF₁ pre-bronhodilatator procentual prezisă. S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în săptămâna 24, care au fost susținute în săptămâna 52. În săptămâna 24, s-au observat rate mai mari de răspuns pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA, comparativ cu placebo. Rezultatele privind eficacitatea pentru VOYAGE sunt prezentate în tabelul 17.

În populația cu inflamație de tip 2, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo de 0,10 l (ÎI 95%: 0,04, 0,16). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (ÎI 95%: 0,09, 0,24).

În populația definită de valori inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/ μ l, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF₁ pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo de 0,10 l (ÎI 95%: 0,03, 0,17). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (ÎI 95%: 0,09, 0,26).

La ambele populații pentru eficacitatea primară, a existat o îmbunătățire rapidă a FEF25-75% și a VEF₁/CVF (instalarea unei diferențe a fost observată încă din săptămâna 2), care a fost susținută pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, vezi tabelul 17.

Tabelul 17: Frecvența exacerbărilor severe, modificare medie față de momentul inițial a ratelor de răspuns pentru VEF₁, ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în VOYAGE

| Tratament | Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb | | | Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l | | | FeNO ≥ 20 ppb | | |
|---|--|--|--|---------------------------------------|--|--|--------------------|--|--|
| Frecvența anualizată a exacerbărilor severe pe parcursul a 52 săptămâni | | | | | | | | | |
| | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) | N | Frecvență (ÎI 95%) | Indice de frecvență (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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) | |
| Modificare medie față de momentul inițial a VEF₁ procentual prezisă la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 30 kg) | 229 | 10,53 | 5,21 ^c (2,14, 8,27) | 168 | 10,15 | 5,32 ^c (1,76, 8,88) | 141 | 11,36 | 6,74 ^d (2,54, 10,93) |
| Placebo | 110 | 5,32 | | 80 | 4,83 | | 62 | 4,62 | |
| Modificare medie față de momentul inițial a FEF 25-75% procentual prezisă la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) |

| Tratament | Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb | | | Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l | | | FeNO ≥ 20 ppb | | |
|--|--|--|---|---------------------------------------|--|---|--------------------|--|---|
| | N | Medie | Interval (I \bar{I} 95%) | N | Medie | Interval (I \bar{I} 95%) | N | Medie | Interval (I \bar{I} 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 | |
| Modificare medie față de momentul inițial a VEF₁/CVF % la săptămâna 12 | | | | | | | | | |
| | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I \bar{I} 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I \bar{I} 95%) | N | Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate | Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I \bar{I} 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 la săptămâna 24^a | | | | | | | | | |
| | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 la săptămâna 24^a | | | | | | | | | |
| | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) | N | Rata de răspuns % | OR față de placebo (I \bar{I} 95%) |
| Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥ 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 | |

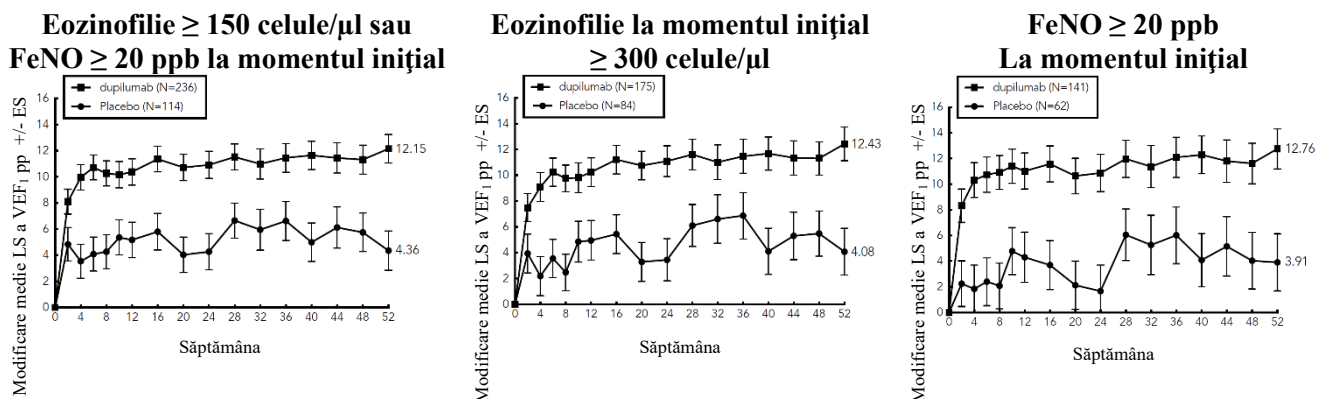
^arata de răspuns a fost definită ca o îmbunătățire a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei de 0-6 pentru ACQ-7-IA și de 1-7 pentru PAQLQ(S))

^bvaloare $p < 0,0001$, ^cvaloare $p < 0,001$, ^dvaloare $p < 0,01$ (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), ^evaloare nominală $p < 0,0001$, ^fvaloare nominală $p < 0,01$, ^gvaloare nominală $p < 0,05$

În studiul VOYAGE, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale VEF₁ procentual prezise începând încă din săptămâna 2, care s-au menținut până în săptămâna 52.

Îmbunătățirile VEF₁ procentual prezise în timp din VOYAGE sunt prezentate în figura 2.

Figura 2: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEF₁ (l) pre-bronhodilatator procentual prezise în timp din VOYAGE (eozinofile sanguine ≥ 150 celule/μl sau FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial, eozinofile la momentul inițial ≥ 300 celule/μl și FeNO la momentul inițial ≥ 20 ppb)



În VOYAGE, la populația cu inflamație de tip 2, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 59,3% față de placebo [0,350 (ÎI 95%: 0,256, 0,477) față de 0,860 (ÎI 95%: 0,616, 1,200)]. În populația definită prin valorile inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/μl, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 66,0% față de placebo [0,274 (ÎI 95%: 0,188, 0,399) față de 0,806 (ÎI 95%: 0,563, 1,54)].

La săptămâna 52, dupilumab a îmbunătățit starea generală de sănătate măsurată cu Scala vizuală analogă europeană cu 5 dimensiuni privind calitatea vieții pentru tineri (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS) atât la populația cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/μl; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 4,73 (ÎI 95%: 1,18, 8,28) și, respectiv, de 3,38 (ÎI 95%: -0,66, 7,43).

La săptămâna 52, dupilumab a diminuat impactul astmului la copii asupra calității vieții persoanei care îi îngrijește, măsurată prin Chestionarul pentru evaluarea calității vieții pacienților pediatrici cu astm (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, PACQLQ), atât la populația cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/μl; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 0,47 (ÎI 95%: 0,22, 0,72) și, respectiv, de 0,50 (ÎI 95%: 0,21, 0,79).

Studiu de extensie de lungă durată (EXCURSION)

Eficacitatea dupilumab, măsurată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost evaluată la 365 de copii cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) în studiul de extensie de lungă durată (EXCURSION). Au existat reduceri susținute ale exacerbărilor care au necesitat spitalizare și/sau vizite la unitatea de primiri urgente și o reducere a expunerii la corticosteroizi orali sistemici. Au fost observate ameliorări susținute ale funcției pulmonare în cadrul mai multor parametri, inclusiv procentul de VEF₁ prezis, procentul de CVF prezis, raportul VEF₁/ CVF și procentul de FEF 25-75% prezis. Mai mult, 75% dintre pacienți au obținut și/sau au menținut o funcție pulmonară normală cu procentajul pre-bronhodilatator preconizat VEF₁ > 80% până la finalul studiului EXCURSION. Eficacitatea a fost susținută pe o durată cumulată a tratamentului de până la 104 săptămâni (VOYAGE și EXCURSION).

Copii și adolescenți

Dermitită atopică

Siguranța și eficacitatea dupilumab au fost stabilite la copii cu vârsta de 6 luni și peste cu dermitită atopică. Utilizarea dupilumab la această grupă de vârstă este susținută de studiul AD-1526, care a inclus 251 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani cu dermitită atopică moderată până la severă, în studiul AD-1652, care a inclus 367 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având

dermatită atopică severă și studiul AD-1539 care a inclus 162 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică moderată până la severă (dintre care 125 au avut dermatită atopică severă). Utilizarea pe termen lung este susținută de studiul AD-1434, care a înrolat 823 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani, inclusiv 275 adolescenți, 368 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și 180 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani. Siguranța și eficacitatea au fost în general consecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, între 6 ani și 11 ani, adolescenți (12 ani până la 17 ani) și adulți cu dermatită atopică (vezi pct. 4.8). Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta < 6 luni având dermatită atopică nu au fost stabilite.

Astm bronșic

În studiul QUEST au fost înrolați în total 107 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, cărora li s-a administrat fie dupilumab 200 mg (N=21), fie dupilumab 300 mg (N=18) (sau placebo administrat conform unei scheme similare, fie 200 mg [N=34], fie 300 mg [N=34]), la interval de 2 săptămâni. A fost observată eficacitatea în raport cu exacerbările astmului bronșic și cu funcția pulmonară atât la adolescenți, cât și la adulți. În cazul ambelor doze, de 200 mg și 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale VEMS (modificarea medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială la săptămâna 12) (0,36 l și respectiv 0,27 l). În cazul dozei de 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni, pacienții au prezentat o reducere a ratei de exacerbări severe care era în concordanță cu reducerea constatată la adulți. Profilul de siguranță la adolescenți a fost, în general, similar cu cel al adulților.

Un total de 89 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, au fost înrolați în studiul pe termen lung, deschis (TRVERSE). În acest studiu, eficacitatea a fost determinată ca un criteriu final secundar de evaluare, a fost similară cu rezultatele observate în studiile pivot și s-a menținut până la 96 săptămâni.

Un total de 408 copii cu astm moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani a fost înrolat în studiul VOYAGE, care a evaluat doze de 100 mg administrate la interval de 2 săptămâni și de 200 mg administrate la interval de 2 săptămâni. Eficacitatea dupilumab administrat în doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este extrapolată din eficacitatea dozelor de 100 mg și 200 mg administrate la interval de 2 săptămâni în VOYAGE și a celor de 200 mg și 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni la adulți și adolescenți (QUEST). Pacienții care au finalizat perioada de tratament a studiului VOYAGE au putut participa la studiul de extensie în regim deschis (EXCURSION). Optsprezece pacienți (între ≥ 15 kg și < 30 kg) din 365 pacienți au fost expuși la doza de 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni în acest studiu, iar profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în VOYAGE. Siguranța și eficacitatea la copiii cu astm și vârsta < 6 ani nu au fost stabilite.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dupilumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în astmul bronșic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Obligațiile legate de planurile de investigații pediatrice pentru dermatita atopică au fost îndeplinite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dupilumab este similară la pacienții cu dermatită atopică și la cei cu astm bronșic.

Absorbție

După administrarea subcutanată (s.c.) la adulți a unei doze unice de dupilumab 75-600 mg, valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) a fost de 3-7 zile. Biodisponibilitatea absolută a dupilumab după administrarea subcutanată a unei doze este similară la pacienții cu dermatită atopică și la cei cu astm bronșic, variind între 61% și 64%, potrivit analizei farmacocinetice (FC) populaționale.

Valorile concentrației plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în săptămâna 16 după administrarea dozei inițiale de 600 mg și a dozei de 300 mg la interval de 2 săptămâni. În studiile clinice, valoarea medie \pm DS a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 69.2 ± 36.9 μ g/ml la 80.2 ± 35.3 μ g/ml în cazul dozei de 300 mg și de la 29.2 ± 18.7 la 36.5 ± 22.2 μ g/l în cazul dozei de 200 mg, administrate la interval de 2 săptămâni la adulți.

Distribuție

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat că volumul de distribuție pentru dupilumab este de aproximativ 4,6 l, indicând faptul că dupilumab este distribuit în principal la nivelul sistemului vascular.

Metabolizare

Nu au fost efectuate studii specifice asupra metabolizării, întrucât dupilumab este o proteină. Este de așteptat ca dupilumab să se descompună în peptide cu greutate moleculară mică și aminoacizi individuali.

Eliminare

Eliminarea dupilumab se realizează prin intermediul unor căi care funcționează în paralel, urmând o cinetică liniară și non-liniară. La concentrații plasmatice mai mari, eliminarea dupilumab se realizează în principal prin intermediul unei căi proteolitice nesaturabile, în timp ce la concentrații plasmatice mai scăzute predomină eliminarea non-liniară saturabilă a IL-4R α mediată de ținta farmacologică. După atingerea stării de echilibru corespunzătoare administrării ultimei doze de dupilumab de 300 mg administrată în fiecare săptămână QW, 300 mg administrată la interval de 2 săptămâni Q2W, 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni Q2W, 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni Q4W sau 200 mg administrată la interval de 4 săptămâni Q4W, valoarea mediană a intervalului de timp în care concentrațiile plasmatice de dupilumab scad sub limita inferioară de detecție, interval estimat prin analiză farmacocinetică populațională, a variat între 9-13 săptămâni la adulți și adolescenți și sunt de aproximativ 1,5 ori și 2,5 ori mai lungi la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și, respectiv, la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Liniaritate/non-liniaritate

Datorită clearance-ului non-liniar, expunerea la dupilumab, cuantificată cu ajutorul ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, crește în paralel cu doza, într-o manieră mai mult decât proporțională, după administrarea subcutanată a unor doze unice, care variază de la 75 la 600 mg.

Grupe speciale de pacienți

Sex

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că sexul a fost asociat cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab.

Vârșnici

Dintre cei 1539 de pacienți cu dermatită atopică, care includ pacienții cu dermatită atopică a mâinilor și picioarelor expuși la administrarea dupilumab în cadrul unui studiu de faza 2 pentru stabilirea dozelor sau în studii clinice de faza 3 controlate cu placebo, un număr total de 71 pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult. Deși nu au fost observate diferențe din perspectiva siguranței sau a eficacității între pacienții adulți mai vârstnici și cei mai tineri cu dermatită atopică, numărul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit la tratament, comparativ cu pacienții mai tineri.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că vârsta a fost asociată cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab. Totuși, în această analiză au fost incluși doar 61 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Dintre cei 1977 pacienți cu astm bronșic expuși la dupilumab, un număr total de 240 pacienți au avut vârsta de 65 de ani și peste și 39 de pacienți au avut vârsta de 75 de ani și peste. Eficacitatea și siguranța la această grupă de vârstă au fost similare cu cele ale populației totale cuprinse în studiu.

Rasă

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, nu s-a constatat că rasa a fost asociată cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemice la dupilumab.

Insuficiență hepatică

Nu este de așteptat ca dupilumab, în calitate de anticorp monoclonal, să se elimine pe cale hepatică într-o proporție semnificativă. Nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dupilumab.

Insuficiență renală

Nu este de așteptat ca dupilumab, în calitate de anticorp monoclonal, să se elimine pe cale renală într-o proporție semnificativă. Nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii dupilumab. Analiza farmacocinetică populațională nu a identificat nicio influență clinic relevantă a insuficienței renale ușoare sau moderate asupra expunerii sistemice la dupilumab. La pacienții cu insuficiență renală severă sunt disponibile date foarte limitate.

Greutate corporală

Concentrațiile plasmatice minime ale dupilumab au fost inferioare la subiecții cu greutate corporală mai mare, fără ca aceasta să influențeze în mod relevant eficacitatea.

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta nu a afectat clearance-ul dupilumab la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, clearance-ul a crescut odată cu vârsta, dar este ajustat prin regimul de doză recomandat.

Farmacocinetica dupilumab la copii (cu vârsta sub 6 luni) sau greutate corporală < 5 kg, având dermatită atopică, nu a fost studiată.

La adolescenți cu dermatită atopică și vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cărora li se administrează la interval de 2 săptămâni fie o doză de 200 mg (< 60 kg), fie o doză de 300 mg (\geq 60 kg), valoarea medie \pm DS a concentrației plasmatice minime a dupilumab la starea de echilibru a fost $54,5 \pm 27,0$ μ g/ml.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (\geq 15 kg) în AD-1652, valoarea medie \pm DS a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost de $76,3 \pm 37,2$ μ g/ml. La săptămâna 16, în studiul AD-1434, în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani care au început administrarea cu o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (\geq 15 kg) și cărora li s-a crescut doza la 200 mg (\geq 15 kg și < 60 kg) sau 300 mg (\geq 60 kg), administrată la interval de 2 săptămâni, valoarea medie \pm SD a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost $108 \pm 53,8$ μ g/ml. Pe baza simulărilor farmacocineticii, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani tratați cu 300 mg la interval de 4 săptămâni, dozele inițiale de 300 mg, administrate în Ziua 1 și Ziua 15, au determinat expuneri similare la starea de echilibru precum o doză inițială de 600 mg administrată în Ziua 1.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg (\geq 15 kg până la < 30 kg) sau 200 mg (\geq 5 kg până la < 15 kg) la interval de 4 săptămâni (Q4W), valoarea medie \pm SD a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru a fost de $110 \pm 42,8$ μ g/ml și, respectiv, $109 \pm 50,8$ μ g/ml.

Astm bronșic

La copiii (cu vârsta mai mică de 6 ani) cu astm, nu a fost studiată farmacocinetica dupilumab.

În studiul QUEST au fost înrolați în total 107 adolescenți cu astm bronșic și vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani. Concentrațiile medii \pm DS la starea de echilibru pentru dupilumab au fost de $107 \pm 51,6$ μ g/ml și, respectiv $46,7 \pm 26,9$ μ g/ml, pentru doza de 300 mg sau respectiv 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni. Nu au fost observate diferențe farmacocinetice legate de vârstă la pacienții adolescenți, după corecția pentru greutatea corporală.

În studiul VOYAGE, farmacocinetica dupilumab a fost investigată la 270 pacienți cu astm moderat până la sever, după administrarea subcutanată fie a 100 mg la interval de 2 săptămâni (pentru 91 copii cu greutatea < 30 kg), fie a 200 mg la interval de 2 săptămâni (pentru 179 copii cu greutatea \geq 30 kg). Volumul de distribuție pentru dupilumab de aproximativ 3,7 l a fost estimat prin analiza farmacocineticii în cadrul populației. Concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse până în săptămâna 12. Concentrația minimă medie \pm DS la starea de echilibru a fost de $58,4 \pm 28,0$ μ g/ml și, respectiv, $85,1 \pm 44,9$ μ g/ml. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și greutatea corporală cuprinsă între \geq 15 kg și < 30 kg și între \geq 30 kg și < 60 kg, simularea administrării subcutanate a unei doze de 300 mg la interval de 4 săptămâni a determinat concentrații minime la starea de echilibru prezise similare concentrațiilor minime observate pentru doza de 200 mg administrată la interval de 2 săptămâni (\geq 30 kg) și, respectiv, doza de 100 mg administrată la interval de 2 săptămâni (< 30 kg). În plus, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani și greutatea corporală cuprinsă între \geq 15 kg și < 60 kg, simularea administrării subcutanate a unei doze de 300 mg la interval de 4 săptămâni a determinat concentrații minime la starea de echilibru prezise similare cu cele demonstrate ca fiind eficiente la adulți și adolescenți. După ultima doză la starea de echilibru, timpul median pentru scăderea concentrațiilor de dupilumab sub limita inferioară de detecție, estimat prin analiza farmacocineticii în cadrul populației, a fost de 14 până la 18 săptămâni pentru dozele de 100 mg la interval de 2 săptămâni, 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate (incluzând criteriile finale farmacologice de evaluare a siguranței) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Potențialul mutagen al dupilumab nu a fost evaluat; în orice caz, anticorpii monoclonali nu ar trebui să modifice ADN sau cromozomii.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu dupilumab. O evaluare a dovezilor disponibile referitoare la inhibarea IL-4R α și la datele toxicologice la animale, efectuată cu ajutorul anticorpilor surogat, nu sugerează un potențial carcinogen crescut pentru dupilumab.

În cursul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la maimuțe, utilizând un anticorp surogat specific față de IL-4R α de maimuță, nu au fost observate anomalii fetale la administrarea dozelor care saturează IL-4R α .

Un studiu avansat privind dezvoltarea pre- și postnatală nu a evidențiat niciun efect nefavorabil la animalele femele sau la descendenții acestora până la 6 luni *post-partum*/postnatal.

Studiile privind fertilitatea la șoareci masculi și femele, efectuate cu ajutorul unui anticorp surogat față de IL-4R α nu au evidențiat nicio afectare a fertilității (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monoclorhidrat de L-arginină
L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial (E260)
Zaharoză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Dacă este necesar, seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut pot fi scoase din frigider și păstrate în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce sunt ferite de lumină. Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie aruncate, dacă sunt lăsate în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă au depășit data de expirare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1,14 ml soluție în seringă preumplută din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, echipată cu un scut pentru ac, prevăzută cu un ac fix, integrat în corpul seringii, fabricat din oțel inoxidabil cu perete subțire și având dimensiunea de 12,7 mm (½ inci) și calibrul 27.

Mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută
- 2 seringi preumplute
- Ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplute

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1,14 ml soluție în seringă preumplută din sticlă transparentă de tip 1 siliconată într-un stilou injector (pen) preumplut și prevăzută cu un ac fix, integrat în corpul seringii, fabricat din oțel inoxidabil cu perete subțire și având dimensiunea de 12,7 mm (½ inci) și calibrul 27.

Stiloul injector (pen) preumplut este disponibil fie cu un capac rotund și o fereastră ovală încercuită cu o săgeată sau cu un capac pătrat cu margini și o fereastră ovală de vizualizare fără săgeată.

Mărimi de ambalaj:

- 1 stilou injector (pen) preumplut

- 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
- 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
- Ambalaj multiplu care conține 6 (2 ambalaje a câte 3) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni complete pentru administrarea Dupixent seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut sunt prezente la sfârșitul prospectului.

Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Dacă soluția este tulbure, decolorată sau conține particule vizibile, soluția nu trebuie utilizată.

După scoaterea seringii preumplute sau a stiloului injector (pen-ului) preumplut a 200 mg din frigider, trebuie să se aștepte timp de 30 de minute înainte de administrarea injectabilă a Dupixent și lăsate să ajungă, de la sine, la temperatura camerei, de până la 25°C.

A nu se expune seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut la surse de căldură sau la lumina directă a soarelui și nu trebuie agitate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. După utilizare, seringă preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut se așează într-un container pentru obiecte ascuțite și se elimină, în conformitate cu reglementările locale. A nu se recicla containerul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSELAER

NEW YORK 12144

STATELE UNITE ALE AMERICII

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycummin

Raheen Business Park

Limerick

Irlanda

Genzyme Flanders

Cipalstraat 8

B-2440 Geel

Belgia

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

FRANȚA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst

65926 FRANKFURT AM MAIN

GERMANIA

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul

107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 300 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac
2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/005 1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac
EU/1/17/1229/006 2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 300 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU „CHENAR ALBASTRU“)
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/008 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 300 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ DE AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ „CHENAR ALBASTRU“)
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 300 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac

2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

Parte componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/008 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 300 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI ETICHETĂ
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dupixent 300 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****Stilou injector (pen) preumplut 300 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/017 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1229/018 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/17/1229/020 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/17/1229/026 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1229/027 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 300 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE
Stilou injector (pen) preumplut 300 mg - Ambalaj multiplu (cu „Chenar albastru“)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/028 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dupixent 300 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

Stilou injector (pen) preumplut 300 mg - Ambalaj multiplu (fără „Chenar albastru“)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/028 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 300 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ

Stilou injector (pen) preumplut 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dupixent 300 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE**

Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 200 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac
2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: _ / _ / _

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/009 1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac

EU/1/17/1229/010 2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU „CHENAR ALBASTRU”)
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 200 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINARE A MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/012 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dupixent 200 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERMEDIARĂ DE AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ „CHENAR ALBASTRU“)
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 200 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac

2 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac

Parte componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/012 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETA
Seringă preumplută echipată cu scut pentru ac 200 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Dupixent 200 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/1,14 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

Stilou injector (pen) preumplut 200 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/013 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1229/014 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/17/1229/016 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/17/1229/023 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/17/1229/024 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

Stilou injector (pen) preumplut 200 mg – Ambalaj multiplu (cu „Chenar albastru“)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/025 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

Stilou injector (pen) preumplut 200 mg – Ambalaj multiplu (fără „Chenar albastru“)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dupilumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție (175 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dupixent poate fi păstrat la temperatura camerei până la maximum 25°C pentru o perioadă de până la 14 zile când este ferit de lumină.

Utilizați în termen de 14 zile după scoaterea din frigider sau aruncați.

Data scoaterii din frigider: / /

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/025 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ
Stilou injector (pen) preumplut 200 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dupixent 200 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/1,14 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută dupilumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent
3. Cum să utilizați Dupixent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dupixent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează

Ce este Dupixent

Dupixent conține substanța activă dupilumab.

Dupilumab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care blochează acțiunea proteinelor denumite interleukine (IL)-4 și IL-13. Ambele joacă un rol major în apariția semnelor și simptomelor de dermatită atopică, astm bronșic, rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN), prurigo nodularis (PN) și esofagită eozinofilică (EE).

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică forma moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă. Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru eczemă pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat, împreună cu alte medicamente antiastmatice, pentru tratamentul de întreținere al astmului bronșic sever la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, al căror astm bronșic nu este controlat cu tratamentul lor curent (de exemplu corticosteroizi).

Dupixent este utilizat, de asemenea, împreună cu alte medicamente pentru tratamentul de întreținere al RSCcPN la adulți a căror boală nu este controlată cu medicamentele lor uzuale pentru RSCcPN. Dupixent poate, de asemenea, să scadă necesitatea de a efectua intervenție chirurgicală și de a utiliza corticosteroizi sistemici.

De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul prurigo nodularis (PN) moderat până la sever la adulți, cunoscut și sub denumirea de prurigo nodularis cronic (CNPg). Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru PN pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice (EE) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate de cel puțin 40 kg.

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua mâncărimea. De asemenea, s-a demonstrat că Dupixent ameliorează manifestări precum durere, anxietate și depresie asociate cu dermatita atopică. În plus, Dupixent ajută la ameliorarea tulburărilor de somn și a calității generale a vieții.

Dupixent ajută la prevenirea apariției crizelor severe de astm bronșic (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la scăderea dozelor pentru celelalte medicamente de care aveți nevoie în scopul de a vă controla astmul bronșic, numite corticosteroizi orali, în timp ce previne crizele severe de astm bronșic și vă ameliorează respirația.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent

Nu utilizați Dupixent

- dacă sunteți alergic la dupilumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Dupixent.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Dupixent **nu este o medicație de urgență** și nu trebuie utilizat pentru a trata o criză subită de astm bronșic.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați data și numărul lotului (care se află pe ambalaj după „Lot”) și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacții alergice

- Rar, Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice (hipersensibilitate) și reacție anafilactică și angioedem. Aceste reacții pot să apară în decurs de minute până la șapte zile după administrarea Dupixent. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor stări (adică probleme cu respirația, umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii, leșin, amețeli, senzație de amețeală (tensiune arterială scăzută), febră, senzație generală de rău, ganglioni limfatici măriți, urticarie, mâncărime, dureri articulare, erupție trecătoare pe piele) în perioada în care utilizați Dupixent. Astfel de semne sunt enumerate la pct. 4, sub „Reacții adverse grave”.
- Întrerupeți utilizarea Dupixent și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne de reacție alergică.

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

- Rareori, pacienții care folosesc medicamente pentru tratamentul astmului bronșic pot dezvolta inflamație a vaselor de sânge sau a plămânilor, din cauza creșterii numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie).
- Nu se cunoaște dacă acest fapt este determinat de Dupixent. Acest lucru se întâmplă de obicei, dar nu întotdeauna, în cazul pacienților care utilizează și un medicament corticosteroid a cărui administrare se întrerupe sau a cărui doze se scad.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare o asociere de simptome asemănătoare gripei, înțepături și furnicături sau amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor, agravare a simptomelor pulmonare și/sau erupție trecătoare pe piele.

Infestare cu paraziți (viermi intestinali)

- Dupixent poate slăbi rezistența dumneavoastră la infestările determinate de paraziți. Dacă aveți deja o infestare cu paraziți, aceasta trebuie tratată înainte de a începe tratamentul cu Dupixent.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, gaze, deranjament stomacal, scaune grase și deshidratare care ar putea fi un semn al unei infestări cu paraziți.
- Dacă locuiți într-o regiune unde aceste infestări sunt frecvente sau călătoriți într-o astfel de regiune, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta aceste aspecte.

Astm bronșic

Dacă aveți astm bronșic și luați medicamente pentru astm bronșic, nu schimbați sau nu întrerupeți administrarea medicamentului pentru astm bronșic înainte de a vă adresa medicului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea Dupixent sau dacă astmul bronșic nu este controlat sau se agravează în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tulburări la nivelul ochilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice tulburări recente sau agravate la nivelul ochilor, inclusiv dureri sau tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii și adolescenți cu RSCcPN și vârsta sub 18 ani.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați cu PN.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii cu vârsta sub 12 ani, diagnosticați cu EE.

Dupixent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea utiliza orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau trebuie să vă vaccinați.

Alte medicamente pentru astm bronșic

Nu opriți sau nu scădeți dozele medicamentelor utilizate pentru astm bronșic, decât dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră.

- Aceste medicamente (în special cele numite corticosteroizi) trebuie oprite treptat.
- Acest lucru trebuie efectuat sub directa supraveghere a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la Dupixent.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute; de aceea este preferabil să evitați administrarea Dupixent în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să îl utilizați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă alăptați sau utilizați Dupixent. Nu trebuie să utilizați Dupixent și să alăptați în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dupixent este puțin probabil să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dupixent conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru o doză de 300 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Cât Dupixent vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Dupixent potrivită pentru dumneavoastră.

Doză recomandată la adulți cu dermatită atopică

La pacienți cu dermatită atopică, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la adolescenți cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la 2 săptămâni) |
|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni* , începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni |

*Doza poate fi crescută la 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni |

Doză recomandată la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta de 12 ani și peste)

La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu

rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Pentru toți ceilalți pacienți cu astm bronșic sever, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la copii cu astm bronșic

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|--|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni |

În cazul pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic și dermatită atopică severă concomitentă, medicul va decide care este doza de Dupixent adecvată pentru dumneavoastră.

Doza recomandată la adulți cu rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

În RSCcPN, doza de Dupixent recomandată pentru prima administrare este de 300 mg, urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la adulți cu prurigo nodularis (PN)

Pentru pacienții cu prurigo nodularis, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg)
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de două săptămâni.

Doza recomandată la pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu esofagită eozinofilică (EE)

În EE doza recomandată de Dupixent este de 300 mg administrată ca injecție subcutanată în fiecare săptămână (la pacienți cu greutatea corporală de 40 kg sau peste).

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administrează injectabil sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală trebuie să decideți dacă vă veți administra singur injecția cu Dupixent.

Înainte de a vă administra injecția cu Dupixent, este necesar să fiți instruit în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. De asemenea, injecția cu Dupixent vă poate fi administrată de către o persoană care vă îngrijește, după ce a fost instruită în mod corespunzător de către un medic sau o asistentă medicală.

Fiecare seringă preumplută conține o doză de Dupixent (300 mg). Nu agitați seringă preumplută.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” incluse la sfârșitul prospectului înainte de a utiliza Dupixent.

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie sau dacă doza a fost administrată prea devreme, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Dupixent

Dacă ați uitat să vă administrați injectabil o doză de Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. În plus,

Dacă schema de administrare a dozei este **în fiecare săptămână** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de două săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză programată pentru a vi se administra injecția cu Dupixent.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de 4 săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, începeți o nouă schemă de administrare la interval de 4 săptămâni din momentul în care vă amintiți să vă administrați injecția cu Dupixent.

Dacă încetați utilizarea Dupixent

Nu încetați utilizarea Dupixent înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice rare (hipersensibilitate), care includ reacție anafilactică, boala serului, reacții asemănătoare bolii serului; semnele pot include:

- probleme cu respirația
- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- leșin, amețeli, senzație de amețeală (tensiune arterială scăzută)
- febră
- senzație generală de rău
- ganglioni inflamați
- urticarie
- mâncărime
- dureri articulare
- erupție trecătoare pe piele

Dacă aveți o reacție alergică, încetați utilizarea Dupixent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire, umflare, mâncărimi, durere, vânătăi)
- înroșire și mâncărimi la nivelul ochilor
- infecție la nivelul ochilor
- herpes (la nivelul buzelor și pielii)
- o creștere a unui anumit tip de globule albe (eozinofile)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- mâncărimi, înroșire și umflare la nivelul pleoapelor
- inflamație a suprafeței ochiului, uneori însoțită de vedere încețoșată (keratită)
- erupție trecătoare sau roșeață pe pielea de la nivelul feței
- uscăciune la nivelul ochilor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reacții alergice (de hipersensibilitate) grave
- ulcerații pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvente: oxiuri (enterobioză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dupixent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, seringă preumplută poate fi scoasă din frigider și păstrată în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce este ferită de lumină. Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Seringa preumplută trebuie aruncată, dacă este lăsată în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă a depășit data de expirare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dupixent

- Substanța activă este dupilumab.
- Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție injectabilă (injecție).
- Celelalte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Dupixent și conținutul ambalajului

Dupixent este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, furnizată într-o seringă preumplută din sticlă, echipată cu scut pentru ac.

Dupixent este disponibil în seringi preumplute a 300 mg, într-un ambalaj care conține 1 sau 2 seringi preumplute sau într-un ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

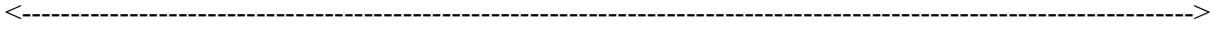
United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

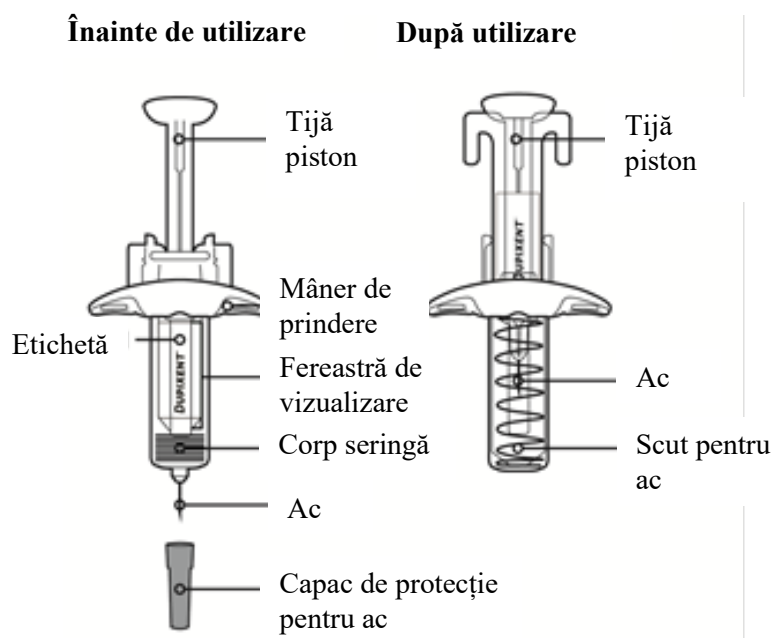
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>



Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută echipată cu scut pentru ac dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent seringă preumplută echipată cu scut pentru ac sunt prezentate în această imagine.



Informații importante

Acest dispozitiv este o seringă preumplută pentru o singură utilizare. Aceasta conține Dupixent 300 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.


- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza seringă.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății pentru ca acesta să vă arate modul corect de utilizare a seringii, înainte de a administra prima injecție.
- Schimbați de fiecare dată locul de administrare a injecției.
- **Nu** utilizați seringă dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau este deteriorată.
- **Nu** utilizați seringă dacă lipsește capacul de protecție pentru ac sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** atingeți tija pistonului până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** eliminați eventualele bule de aer din seringă.
- În scopul de a preveni rănilor accidentale cu acul seringii, fiecare seringă preumplută este echipată cu un scut pentru ac, care este activat automat pentru a acoperi acul după ce ați administrat injecția.
- **Nu** trageți **niciodată** tija pistonului seringii în direcția opusă.
- **Nu** reutilizați seringă.

Cum se păstrează Dupixent

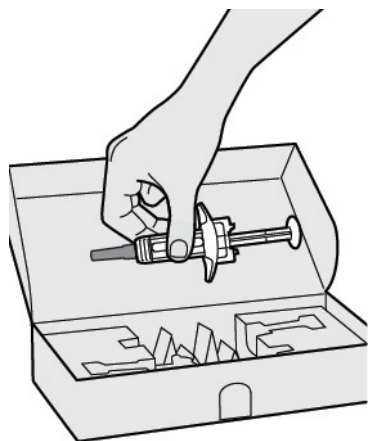
- Nu lăsați seringă/seringile la îndemâna copiilor.
- Păstrați seringile neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- Nu agitați niciodată seringă.
- Nu încălziți seringă folosind o sursă de căldură.
- Nu congelați seringă.
- Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.

Pasul 1: Scoateți seringă din cutie

Scoateți seringă din cutie ținând-o de partea din mijloc a corpului acesteia.

 **Nu scoateți capacul de protecție pentru ac până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.**

 **Nu utilizați seringă dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau a fost deteriorată.**



Pasul 2: Pregătiți administrarea injecției

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Seringă preumplută Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul 12)

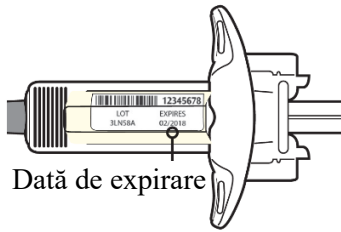
**Aceste obiecte nu sunt incluse în cutie.*

Examinați eticheta:

- Verificați data de expirare.
- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

 **Nu utilizați seringă dacă data de expirare a fost depășită.**

 **Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.**



Pasul 3: Examinați medicamentul

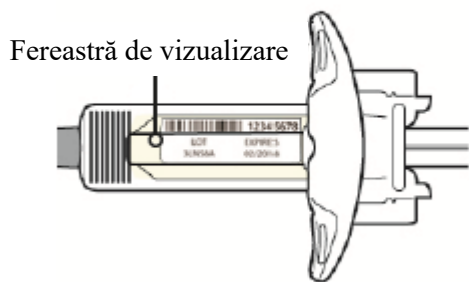
Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a seringii:

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.



Nu utilizați seringă dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.



Pasul 4: Așteptați 45 de minute

Așezați seringă pe o suprafață netedă, timp de cel puțin 45 de minute și lăsați-o să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.



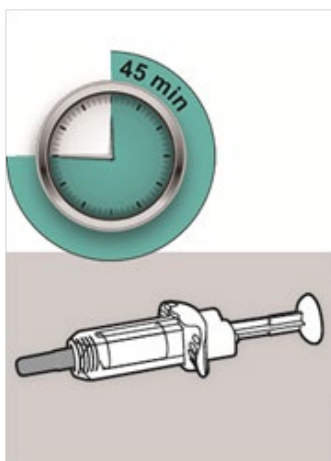
Nu încălziți seringă în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.



Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.



Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



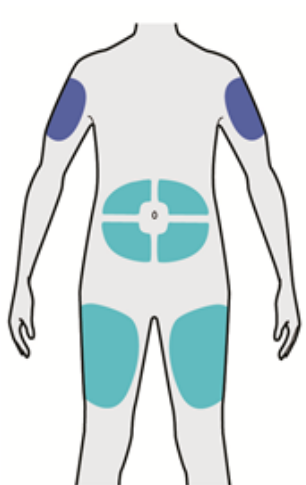
Pasul 5: Alegeți locul de administrare a injecției


Alegeți locul de administrare a injecției.


- Puteți să administrați injecția în coapsă sau în burtă (abdomen), cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul ombilicului.
- Dacă injecția vă este administrată de către o altă persoană, aceasta poate utiliza și regiunea superioară a brațului.
- Schimbați de fiecare dată locul de administrare a injecției.



Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



 Auto-administrarea injecției sau administrare de către persoana care vă îngrijește

 Administrarea injecției doar de către persoana care vă îngrijește

Pasul 6: Spălați-vă mâinile și curățați locul de administrare

Spălați-vă mâinile.

Ștergeți pielea cu un tampon umezit cu alcool medicinal.

Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.




Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



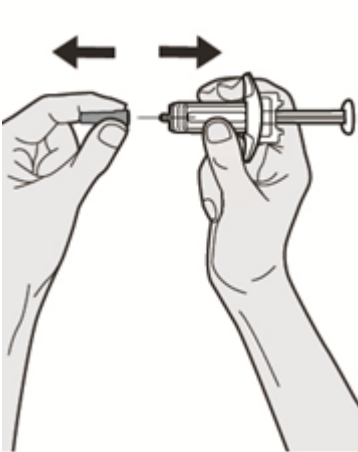
Pasul 7: Scoateți capacul de protecție pentru ac

Țineți seringă de mijlocul corpului acesteia, cu acul orientat departe de dumneavoastră și scoateți capacul de protecție pentru ac.

 **Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.**

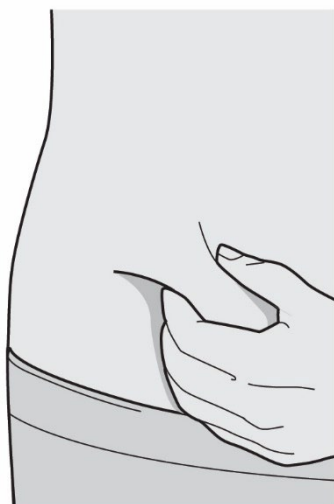
 **Nu atingeți acul.**

Administrați injectabil medicamentul imediat după ce ați scos capacul de protecție pentru ac.



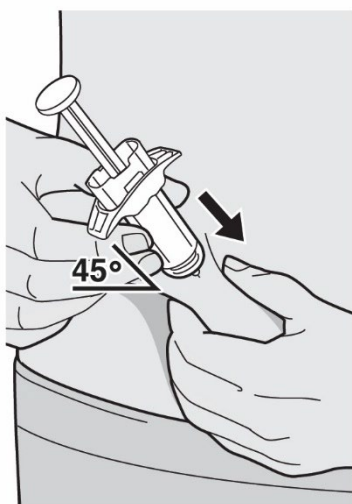
Pasul 8: Prindeți între degete un pliu al pielii

Prindeți între degete un pliu al pielii la locul de administrare a injecției, așa cum este prezentat în imagine.



Pasul 9: Introduceți acul în piele

Introduceți complet acul în pliul cutanat, în unghi de aproximativ 45°.



Pasul 10: Împingeți pistonul seringii

Relaxați pliul cutanat.

Împingeți tija pistonului încet și în mod constant până la capăt, până când seringă se golește.

Notă: Veți simți o oarecare rezistență. Acest lucru este normal.



Pasul 11: Eliberați pistonul și scoateți din piele acul

Ridicați degetul mare pentru a elibera pistonul seringii până când acul este acoperit de scutul acului și apoi îndepărtați seringă din locul în care a fost administrată injecția.

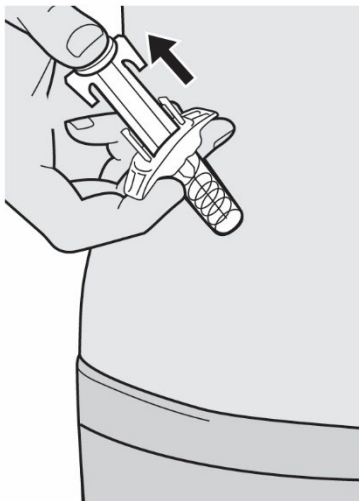
Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.



Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.



Nu frecați pielea după administrarea injecției.



Pasul 12: Aruncați seringă și capacul de protecție pentru ac

Aruncați seringă și capacul de protecție pentru ac într-un container pentru obiecte ascuțite.



Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.

Nu lăsați niciodată containerul pentru obiecte ascuțite la îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru utilizator

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dupilumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent
3. Cum să utilizați Dupixent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dupixent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează

Ce este Dupixent

Dupixent conține substanța activă dupilumab.

Dupilumab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care blochează acțiunea proteinelor denumite interleukine (IL)-4 și IL-13. Ambele joacă un rol major în apariția semnelor și simptomelor de dermatită atopică, astm bronșic, rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN), prurigo nodularis (PN) și esofagită eozinofilică (EE).

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică forma moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă (vezi Copii și adolescenți). Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru eczemă pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat, împreună cu alte medicamente antiastmatice, pentru tratamentul de întreținere al astmului bronșic sever la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, al căror astm bronșic nu este controlat cu tratamentul lor curent (de exemplu corticosteroizi).

Dupixent este utilizat, de asemenea, împreună cu alte medicamente pentru tratamentul de întreținere al RSCcPN la adulți a căror boală nu este controlată cu medicamentele lor uzuale pentru RSCcPN. Dupixent poate, de asemenea, să scadă necesitatea de a efectua intervenție chirurgicală și de a utiliza corticosteroizi sistemici.

De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul prurigo nodularis (PN) moderat până la sever la adulți, cunoscut și sub denumirea de prurigo nodularis cronic (CNPG). Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru PN pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice (EE) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate de cel puțin 40 kg.

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua mâncărimea. De asemenea, s-a demonstrat că Dupixent ameliorează manifestări precum durere, anxietate și depresie asociate cu dermatita atopică. În plus, Dupixent ajută la ameliorarea tulburărilor de somn și a calității generale a vieții.

Dupixent ajută la prevenirea apariției crizelor severe de astm bronșic (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la scăderea dozelor pentru celelalte medicamente de care aveți nevoie în scopul de a vă controla astmul bronșic, numite corticosteroizi orali, în timp ce previne crizele severe de astm bronșic și vă ameliorează respirația.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent

Nu utilizați Dupixent

- dacă sunteți alergic la dupilumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Dupixent.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Dupixent **nu este o medicație de urgență** și nu trebuie utilizat pentru a trata o criză subită de astm bronșic.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați data și numărul lotului (care se află pe ambalaj după „Lot”) și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacții alergice

- Rar, Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice (hipersensibilitate) și reacție anafilactică și angioedem. Aceste reacții pot să apară în decurs de minute până la șapte zile după administrarea Dupixent. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor stări (adică probleme cu respirația, umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii, leșin, amețeli, senzație de amețeală (tensiune arterială scăzută), febră, senzație generală de rău, ganglioni limfatici măriți, urticarie, mâncărime, dureri articulare, erupție trecătoare pe piele) în perioada în care utilizați Dupixent. Astfel de semne sunt enumerate la pct. 4, sub „Reacții adverse grave”.
- Întrerupeți utilizarea Dupixent și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne de reacție alergică.

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

- Rareori, pacienții care folosesc medicamente pentru tratamentul astmului bronșic pot dezvolta inflamație a vaselor de sânge sau a plămânilor, din cauza creșterii numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie).
- Nu se cunoaște dacă acest fapt este determinat de Dupixent. Acest lucru se întâmplă de obicei, dar nu întotdeauna, în cazul pacienților care utilizează și un medicament corticosteroid a cărui administrare se întrerupe sau a cărui doze se scad.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare o asociere de simptome asemănătoare gripei, înțepături și furnicături sau amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor, agravare a simptomelor pulmonare și/sau erupție trecătoare pe piele.

Infestare cu paraziți (viermi intestinali)

- Dupixent poate slăbi rezistența dumneavoastră la infestările determinate de paraziți. Dacă aveți deja o infestare cu paraziți, aceasta trebuie tratată înainte de a începe tratamentul cu Dupixent.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, gaze, deranjament stomacal, scaune grase și deshidratare care ar putea fi un semn al unei infestări cu paraziți.
- Dacă locuiți într-o regiune unde aceste infestări sunt frecvente sau călătoriți într-o astfel de regiune, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta aceste aspecte.

Astm bronșic

Dacă aveți astm bronșic și luați medicamente pentru astm bronșic, nu schimbați sau nu întrerupeți administrarea medicamentului pentru astm bronșic înainte de a vă adresa medicului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea Dupixent sau dacă astmul bronșic nu este controlat sau se agravează în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tulburări la nivelul ochilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice tulburări recente sau agravate la nivelul ochilor, inclusiv dureri sau tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 2 ani**.
- În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 2 ani, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va prescrie seringă preumplută adecvată de Dupixent.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.
- La copiii cu vârsta de 12 ani și adolescenți, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii și adolescenți cu RSCcPN și vârsta sub 18 ani.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați cu PN.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii cu vârsta sub 12 ani, diagnosticați cu EE.

Dupixent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea utiliza orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau trebuie să vă vaccinați.

Alte medicamente pentru astm bronșic

Nu opriți sau nu scădeți dozele medicamentelor utilizate pentru astm bronșic, decât dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră.

- Aceste medicamente (în special cele numite corticosteroizi) trebuie oprite treptat.
- Acest lucru trebuie efectuat sub directă supraveghere a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la Dupixent.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute; de aceea este preferabil să evitați administrarea Dupixent în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să îl utilizați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă alăptați sau utilizați Dupixent. Nu trebuie să utilizați Dupixent și să alăptați în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dupixent este puțin probabil să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dupixent conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru o doză de 300 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Cât Dupixent vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Dupixent potrivită pentru dumneavoastră.

Doză recomandată la adulți cu dermatită atopică

La pacienți cu dermatită atopică, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la adolescenți cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la 2 săptămâni) |
|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni* , începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni |

*Doza poate fi crescută la 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni |

Doză recomandată la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta de 12 ani și peste)

La pacienții cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienții cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Pentru toți ceilalți pacienți cu astm bronșic sever, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la copii cu astm bronșic

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|--|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni |

În cazul pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic și dermatită atopică severă concomitentă, medicul va decide care este doza de Dupixent adecvată pentru dumneavoastră.

Doza recomandată la adulți cu rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

În RSCcPN, doza de Dupixent recomandată pentru prima administrare este 300 mg, urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la adulți cu prurigo nodularis (PN)

Pentru pacienții cu prurigo nodularis, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg)
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de două săptămâni.

Doza recomandată la pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu esofagită eozinofilică (EE)

În EE doza recomandată de Dupixent este de 300 mg administrată ca injecție subcutanată în fiecare săptămână (la pacienți cu greutatea corporală de 40 kg sau peste).

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administrează injectabil sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală trebuie să decideți dacă vă veți administra singur injecția cu Dupixent.

Înainte de a vă administra injecția cu Dupixent, este necesar să fiți instruit în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. De asemenea, injecția cu Dupixent vă poate fi administrată de către o persoană care vă îngrijește, după ce a fost instruită în mod corespunzător de către un medic sau o asistentă medicală.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține o doză de Dupixent (300 mg). Nu agitați stiloul injector (pen) preumplut.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” incluse la sfârșitul prospectului înainte de a utiliza Dupixent.

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie sau dacă doza a fost administrată prea devreme, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Dupixent

Dacă ați uitat să vă administrați injectabil o doză de Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. În plus,

Dacă schema de administrare a dozei este **în fiecare săptămână** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de două săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză programată pentru a vi se administra injecția cu Dupixent.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de 4 săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, începeți o nouă schemă de administrare la interval de 4 săptămâni din momentul în care vă amintiți să vă administrați injecția cu Dupixent.

Dacă încetați utilizarea Dupixent

Nu încetați utilizarea Dupixent înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice rare (hipersensibilitate), care includ reacție anafilactică, boala serului, reacții asemănătoare bolii serului; semnele pot include:

- probleme cu respirația
- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- leșin, amețeli, senzație de amețelă (tensiune arterială scăzută)
- febră
- senzație generală de rău
- ganglioni inflamați
- urticarie
- mâncărime
- dureri articulare
- erupție trecătoare pe piele

Dacă aveți o reacție alergică, încetați utilizarea Dupixent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire, umflare, mâncărimi, durere, vânătăi)
- înroșire și mâncărimi la nivelul ochilor
- infecție la nivelul ochilor
- herpes (la nivelul buzelor și pielii)
- o creștere a unui anumit tip de globule albe (eozinofile)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- mâncărimi, înroșire și umflare la nivelul pleoapelor
- inflamație a suprafeței ochiului, uneori însoțită de vedere încețoșată (keratită)
- erupție trecătoare sau roșeață pe pielea de la nivelul feței
- uscăciune la nivelul ochilor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reacții alergice (de hipersensibilitate) grave
- ulceratii pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvente: oxiuri (enterobioză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dupixent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, stiloul injector (pen) preumplut poate fi scos din frigider și păstrat în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce este ferită de lumină. Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Stiloul injector (pen) preumplut trebuie aruncat, dacă este lăsat în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă a depășit data de expirare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dupixent

- Substanța activă este dupilumab.
- Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție injectabilă (injecție).
- Celelalte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Dupixent și conținutul ambalajului

Dupixent este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, furnizată într-un stilou injector (pen) preumplut.

Pen-ul preumplut poate avea fie un capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată, fie poate avea un capac pătrat cu margini și o fereastră de vizualizare ovală fără săgeată. Deși există diferențe minore în aspectul celor două stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, ambele funcționează la fel.

Dupixent este disponibil în stilouri injectoare (pen-uri) preumplute a 300 mg, într-un ambalaj care conține 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute sau într-un ambalaj care conține 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

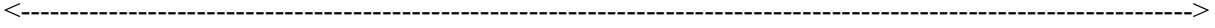
United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

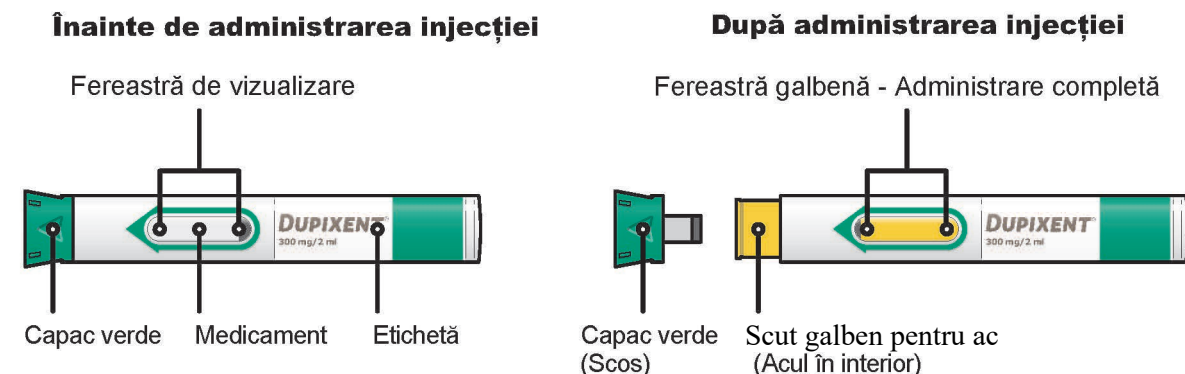


Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în această imagine.



Informații importante

Acest dispozitiv este un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare. Acesta conține Dupixent 300 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește. Dupixent stilou injector (pen) preumplut este destinat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Alegeți un loc diferit de injecție la fiecare administrare a injecției.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă acesta a fost deteriorat.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lipsește capacul verde sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** apăsați și **nu** atingeți scutul galben al acului cu degetele.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** scoateți capacul verde până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** încercați să puneți capacul verde înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Cum se păstrează Dupixent

- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul)/stilourile injectoare (pen-urile) preumplut(e) și medicamentele la îndemâna copiilor.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.
- **Nu** păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.

- Nu agitați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Nu încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut folosind o sursă de căldură.
- Nu congelați stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

A: Pregătiți administrarea injecției

A1. Colectați materialele necesare

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul D)

*Acele obiecte nu sunt incluse în cutie.

A2. Verificați eticheta

- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

Citiți eticheta



A3. Verificați data de expirare

- Verificați data de expirare.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.

Expiry Date




A4. Examinați medicamentul

Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut.

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.


 Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă fereastra este galbenă.



A5: Așteptați 45 de minute

Așezați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață netedă și lăsați-l să se încălzească de la sine până la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel puțin 45 de minute.

 Nu încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.

 Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

 Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



B. Alegeți locul de administrare a injecției

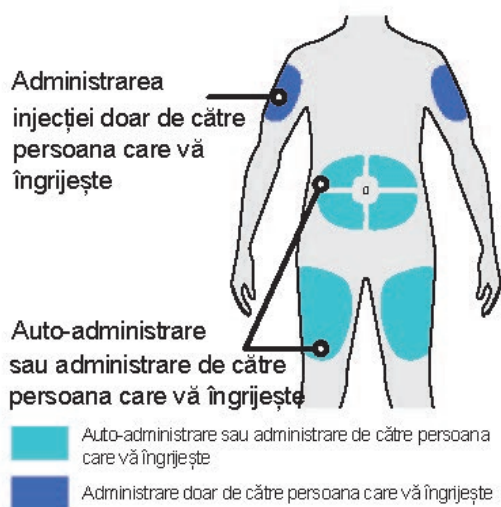
B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

- Coapsă
- **Burtă (abdomen)**, cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul buricului (ombilicului).
- **Regiunea superioară a brațului** Dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește, aceasta poate utiliza ca loc de administrare și zona laterală a regiunii superioare a brațului.

Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției cu Dupixent.

⚠ Nu administrați injecția prin haine.

⚠ Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



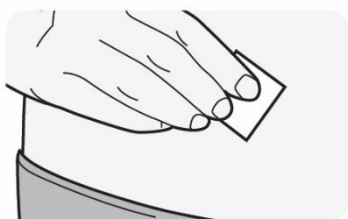
B2. Spălați-vă mâinile



B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon umezit cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.

⚠ Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



C. Administrați injecția

C1. Scoateți capacul verde

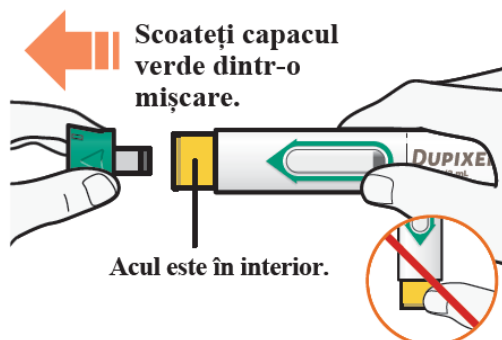
Scoateți capacul verde dintr-o mișcare.

Nu răsuciți capacul verde.

Nu scoateți capacul verde până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.

Nu apăsați și nu atingeți scutul galben al acului cu degetele. Acul se află în interior.

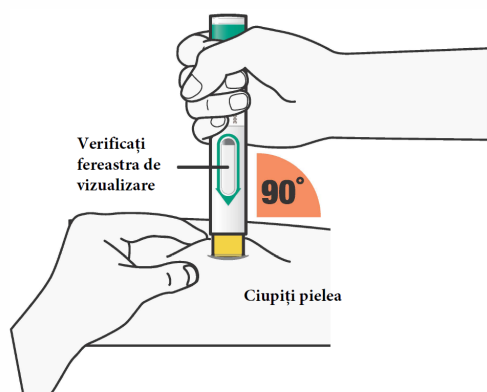
⚠ Nu puneți înapoi capacul verde pe stiloul injector (pen) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul galben pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul galben al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeți fereastra.
- Așezați scutul galben al acului pe piele la un unghi de aproximativ 90 de grade.

⚠ Nu apăsați și nu atingeți scutul galben al acului cu degetele. Acul se află în interior.

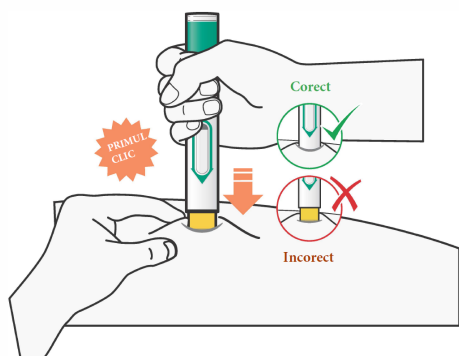


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

Apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut ferm pe piele, până când nu mai puteți vedea scutul galben al acului și țineți apăsat.

- Se va auzi un „clic” atunci când începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să se îngălbenească.

Administrarea injecției poate dura până la 20 de secunde.



Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

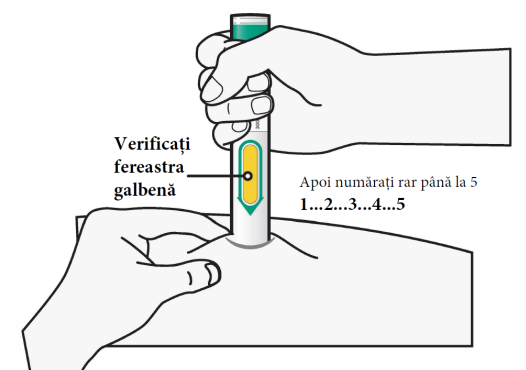
C4. Țineți apăsat

Continuați să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați dacă întreaga fereastră de vizualizare este galbenă.
- Apoi numărați rar până la 5.
- După aceea, ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele, administrarea injecției s-a încheiat.

Dacă fereastra nu este galbenă în întregime, îndepărtați stiloul injector (pen-ul) preumplut și adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății.

⚠ Nu vă administrați o a doua doză fără să vă adresați profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății.

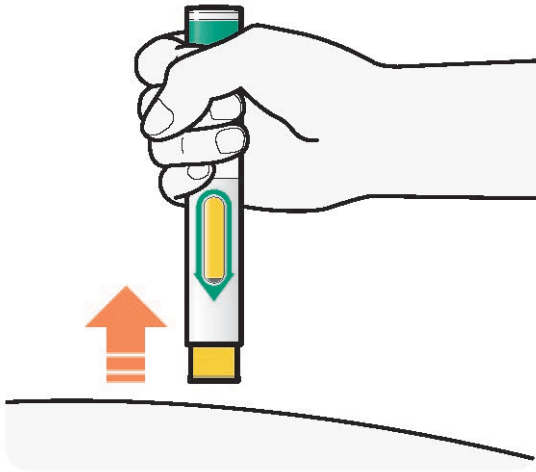


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

C5. Scoateți din piele stiloul injector (pen-ul)

- După ce ați încheiat administrarea injecției, trageți drept în sus, pentru a scoate din piele stiloul injector (pen-ul) preumplut și aruncați-l imediat, așa cum este descris la pct. D.
- Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.

⚠ Nu frecați pielea după administrarea injecției.



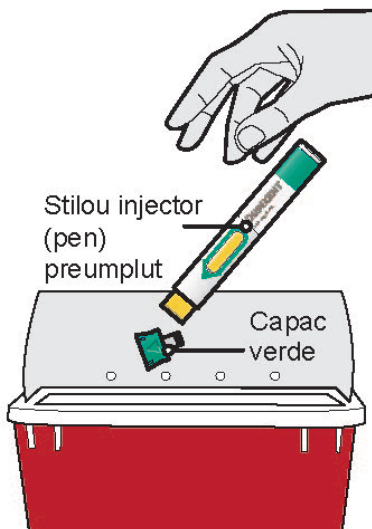
D. Aruncați

- Aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele verzi într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.

Nu aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele verzi în gunoiul menajer.



Nu puneți capacul verde înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.

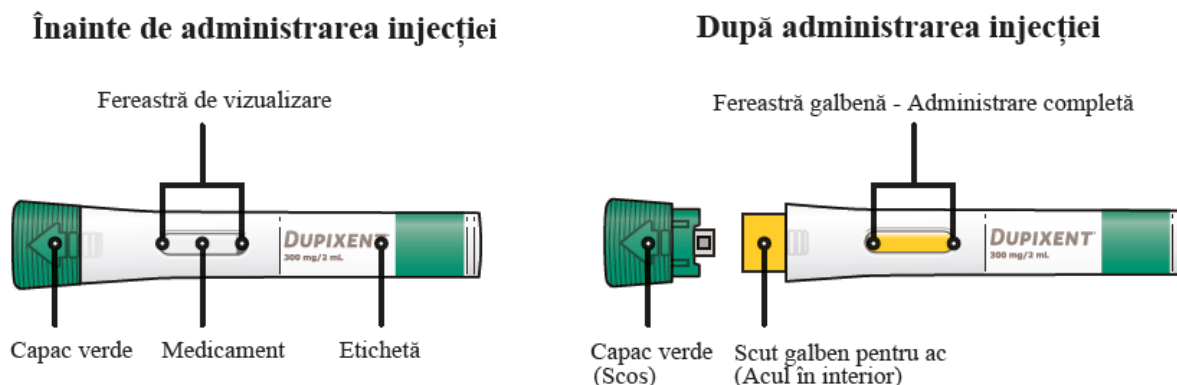


Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în această imagine.



Informații importante

Acest dispozitiv este un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare. Acesta conține Dupixent 300 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește. Dupixent stilou injector (pen) preumplut este destinat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă acesta a fost deteriorat.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lipsește capacul verde sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** apăsați și **nu** atingeți scutul galben al acului cu degetele.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** scoateți capacul verde până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** încercați să puneți capacul verde înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Cum se păstrează Dupixent

- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul)/stilourile injectoare (pen-urile) preumplut(e) și medicamentele la îndemâna copiilor.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.

- **Nu** păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- **Nu** agitați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut folosind o sursă de căldură.
- **Nu** congelați stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

A: Pregătiți administrarea injecției

A1. Colectați materialele necesare

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul D)

**Aceste obiecte nu sunt incluse în cutie.*

A2. Verificați eticheta

- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.



A3. Verificați data de expirare

- Verificați data de expirare.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.




A4. Examinați medicamentul

Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut.

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.


 Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă fereastra este galbenă.



A5: Așteptați 45 de minute

Așezați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață netedă și lăsați-l să se încălzească de la sine până la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel puțin 45 de minute.

 Nu încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.

 Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

 Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



B. Alegeți locul de administrare a injecției

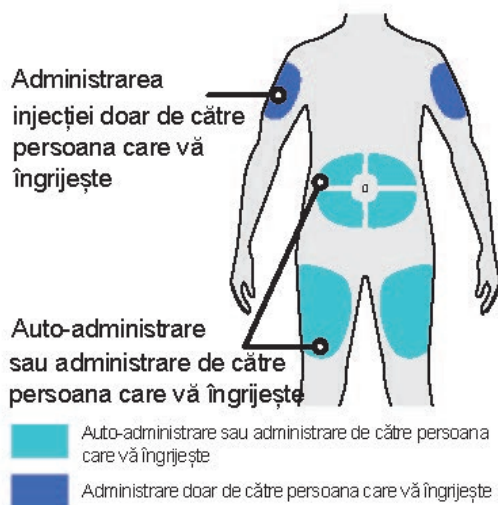
B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

- **Coapsă**
- **Burtă (abdomen)**, cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul buricului (ombilicului).
- **Regiunea superioară a brațului** Dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește, aceasta poate utiliza ca loc de administrare și zona laterală a regiunii superioare a brațului.

Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției cu Dupixent.

 Nu administrați injecția prin haine.

⚠ Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



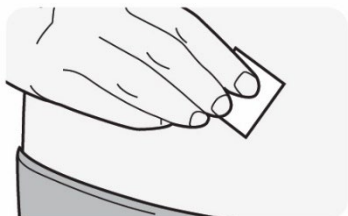
B2. Spălați-vă mâinile



B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon umezit cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.

⚠ Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



C. Administrați injecția

C1. Scoateți capacul verde

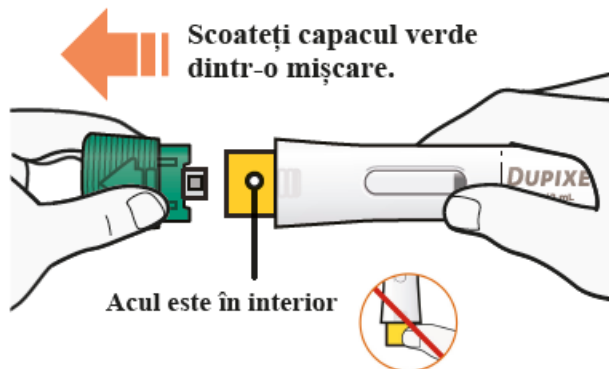
Scoateți capacul verde dintr-o mișcare.

Nu răsuciți capacul verde.

Nu scoateți capacul verde până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.

Nu apăsați și **nu atingeți** scutul galben al acului cu degetele. Acul se află în interior.

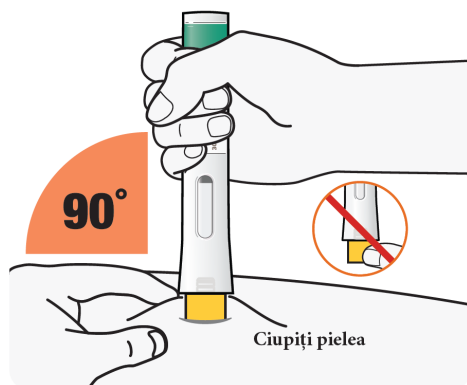
⚠ Nu puneți înapoi capacul verde pe stiloul injector (pen) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul galben pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul galben al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeți fereastra.
- Așezați scutul galben al acului pe piele la un unghi de aproximativ 90 de grade.

⚠ Nu apăsați și **nu atingeți** scutul galben al acului cu degetele. Acul se află în interior.

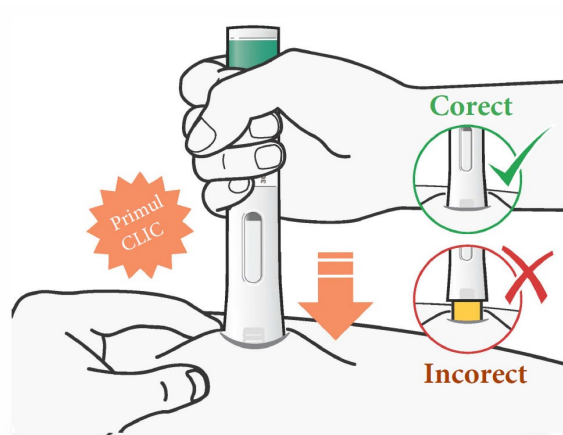


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

Apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut ferm pe piele, până când nu mai puteți vedea scutul galben al acului și țineți apăsat.

- Se va auzi un „clic” atunci când începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să se îngălbenească.

Administrarea injecției poate dura până la 15 secunde.



Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

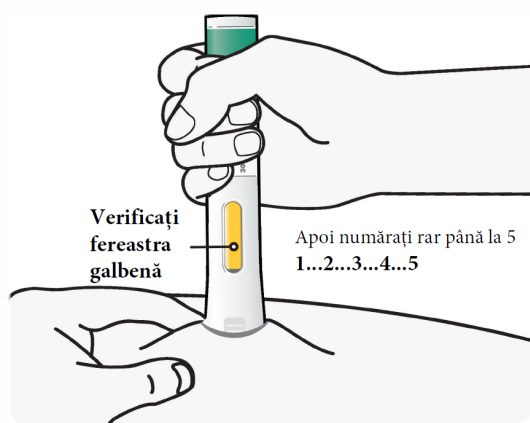
C4. Țineți apăsat

Continuați să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați dacă întreaga fereastră de vizualizare este galbenă.
- Apoi numărați rar până la 5.
- După aceea, ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele, administrarea injecției s-a încheiat.

Dacă fereastra nu este galbenă în întregime, îndepărtați stiloul injector (pen-ul) preumplut și adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății.

⚠ Nu vă administrați o a doua doză fără să vă adresați profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății.

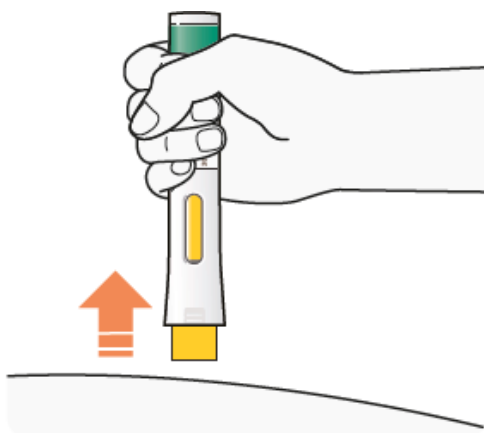


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

C5. Scoateți din piele stiloul injector (pen-ul)

- După ce ați încheiat administrarea injecției, trageți drept în sus, pentru a scoate din piele stiloul injector (pen-ul) preumplut și aruncați-l imediat, așa cum este descris la pct. D.
- Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.

⚠ Nu frecați pielea după administrarea injecției.

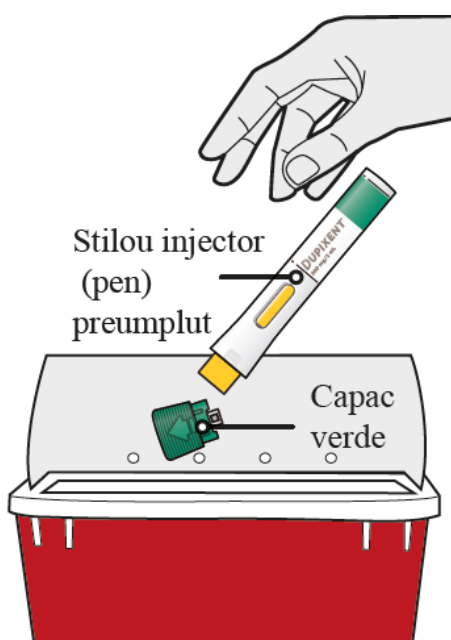


D. Aruncați

- Aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele verzi într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.

Nu aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele verzi în gunoiul menajer.

⚠ Nu puneți capacul verde înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.



Prospect: Informații pentru utilizator

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută dupilumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent
3. Cum să utilizați Dupixent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dupixent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează

Ce este Dupixent

Dupixent conține substanța activă dupilumab.

Dupilumab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care blochează acțiunea proteinelor denumite interleukine (IL)-4 și IL-13. Ambele joacă un rol major în apariția semnelor și simptomelor de dermatită atopică și astm bronșic.

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică forma moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă. Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru eczemă pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat, împreună cu alte medicamente antiastmatice, pentru tratamentul de întreținere al astmului bronșic sever la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, al căror astm bronșic nu este controlat cu tratamentul lor curent (de exemplu corticosteroizi).

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua mâncărimea. De asemenea, s-a demonstrat că Dupixent ameliorează manifestări precum durere, anxietate și depresie asociate cu dermatita atopică. În plus, Dupixent ajută la ameliorarea tulburărilor de somn și a calității generale a vieții.

Dupixent ajută la prevenirea apariției crizelor severe de astm bronșic (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la scăderea dozelor pentru celelalte medicamente de care aveți nevoie în scopul de a vă controla astmul bronșic, numite corticosteroizi orali, în timp ce previne crizele severe de astm bronșic și vă ameliorează respirația.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent

Nu utilizați Dupixent

- dacă sunteți alergic la dupilumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Dupixent.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Dupixent **nu este o medicație de urgență** și nu trebuie utilizat pentru a trata o criză subită de astm bronșic.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați data și numărul lotului (care se află pe ambalaj după „Lot”) și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacții alergice

- Rar, Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice (hipersensibilitate) și reacție anafilactică și angioedem. Aceste reacții pot să apară în decurs de minute până la șapte zile după administrarea Dupixent. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor stări (adică probleme cu respirația, umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii, leșin, amețeli, senzație de amețeală (tensiune arterială scăzută), febră, senzație generală de rău, ganglioni limfatici măriți, urticarie, mâncărime, dureri articulare, erupție trecătoare pe piele) în perioada în care utilizați Dupixent. Astfel de semne sunt enumerate la pct. 4, sub „Reacții adverse grave”.
- Întrerupeți utilizarea Dupixent și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne de reacție alergică.

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

- Rareori, pacienții care folosesc medicamente pentru tratamentul astmului bronșic pot dezvolta inflamație a vaselor de sânge sau a plămânilor, din cauza creșterii numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie).
- Nu se cunoaște dacă acest fapt este determinat de Dupixent. Acest lucru se întâmplă de obicei, dar nu întotdeauna, în cazul pacienților care utilizează și un medicament corticosteroid a cărui administrare se întrerupe sau a cărui doze se scad.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare o asociere de simptome asemănătoare gripei, înțepături și furnicături sau amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor, agravare a simptomelor pulmonare și/sau erupție trecătoare pe piele.

Infestare cu paraziți (viermi intestinali)

- Dupixent poate slăbi rezistența dumneavoastră la infestările determinate de paraziți. Dacă aveți deja o infestare cu paraziți, aceasta trebuie tratată înainte de a începe tratamentul cu Dupixent.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, gaze, deranjament stomacal, scaune grase și deshidratare care ar putea fi un semn al unei infestări cu paraziți.
- Dacă locuiți într-o regiune unde aceste infestări sunt frecvente sau călătoriți într-o astfel de regiune, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta aceste aspecte.

Astm bronșic

Dacă aveți astm bronșic și luați medicamente pentru astm bronșic, nu schimbați sau nu întrerupeți administrarea medicamentului pentru astm bronșic înainte de a vă adresa medicului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea Dupixent sau dacă astmul bronșic nu este controlat sau se agravează în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tulburări la nivelul ochilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice tulburări recente sau agravate la nivelul ochilor, inclusiv dureri sau tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copiii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copiii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic.

Dupixent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea utiliza orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau trebuie să vă vaccinați.

Alte medicamente pentru astm bronșic

Nu opriți sau nu scădeți dozele medicamentelor utilizate pentru astm bronșic, decât dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră.

- Aceste medicamente (în special cele numite corticosteroizi) trebuie oprite treptat.
- Acest lucru trebuie efectuat sub directa supraveghere a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la Dupixent.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute; de aceea este preferabil să evitați administrarea Dupixent în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să îl utilizați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă alăptați sau utilizați Dupixent. Nu trebuie să utilizați Dupixent și să alăptați în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dupixent este puțin probabil să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dupixent conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru o doză de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Cât Dupixent vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Dupixent potrivită pentru dumneavoastră.

Doză recomandată la adolescenți cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la 2 săptămâni) |
|--|----------------------------------|--|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni* , începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni |

*Doza poate fi crescută la 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni |

Doză recomandată la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta de 12 ani și peste)

La majoritatea pacienților cu astm bronșic sever, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la copii cu astm bronșic

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|-----------------------------------|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni |

În cazul pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic și dermatită atopică severă concomitentă, medicul va decide care este doza de Dupixent adecvată pentru dumneavoastră.

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administrează injectabil sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală trebuie să decideți dacă vă veți administra singur injecția cu Dupixent.

Înainte de a vă administra injecția cu Dupixent, este necesar să fiți instruit în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. De asemenea, injecția cu Dupixent vă poate fi administrată de către o persoană care vă îngrijește, după ce a fost instruită în mod corespunzător de către un medic sau o asistentă medicală.

Fiecare seringă preumplută conține o doză de Dupixent (200 mg). Nu agitați seringă preumplută.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” incluse la sfârșitul prospectului înainte de a utiliza Dupixent.

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie sau dacă doza a fost administrată prea devreme, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Dupixent

Dacă ați uitat să vă administrați injectabil o doză de Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. În plus,

Dacă schema de administrare a dozei este **în fiecare săptămână** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de două săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză programată pentru a vi se administra injecția cu Dupixent.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de 4 săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, începeți o nouă schemă de administrare la interval de 4 săptămâni din momentul în care vă amintiți să vă administrați injecția cu Dupixent.

Dacă încetați utilizarea Dupixent

Nu încetați utilizarea Dupixent înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice rare (hipersensibilitate), care includ reacție anafilactică, boala serului, reacții asemănătoare bolii serului; semnele pot include:

- probleme cu respirația
- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)

- leșin, amețeli, senzație de amețelă (tensiune arterială scăzută)
- febră
- senzație generală de rău
- ganglioni inflamați
- urticarie
- mâncărime
- dureri articulare
- erupție trecătoare pe piele

Dacă aveți o reacție alergică, încetați utilizarea Dupixent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire, umflare, mâncărime, durere, vânătăi)
- înroșire și mâncărime la nivelul ochilor
- infecție la nivelul ochilor
- herpes (la nivelul buzelor și pielii)
- o creștere a unui anumit tip de globule albe (eozinofile)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- mâncărime, înroșire și umflare la nivelul pleoapelor
- inflamație a suprafeței ochiului, uneori însoțită de vedere încețoșată (keratită)
- erupție trecătoare sau roșeață pe pielea de la nivelul feței
- uscăciune la nivelul ochilor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reacții alergice (de hipersensibilitate) grave
- ulcerații pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvente: oxiuri (enterobioză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dupixent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Dacă este necesar, seringă preumplută poate fi scoasă din frigider și păstrată în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce este ferită de lumină.

Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Seringa preumplută trebuie aruncată, dacă este lăsată în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă a depășit data de expirare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dupixent

- Substanța activă este dupilumab.
- Fiecare seringă preumplută conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție injectabilă (injecție).
- Celelalte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Dupixent și conținutul ambalajului

Dupixent este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, furnizată într-o seringă preumplută din sticlă echipată cu scut pentru ac.

Dupixent este disponibil în seringi preumplute a 200 mg, într-un ambalaj care conține 1 sau 2 seringi preumplute sau într-un ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

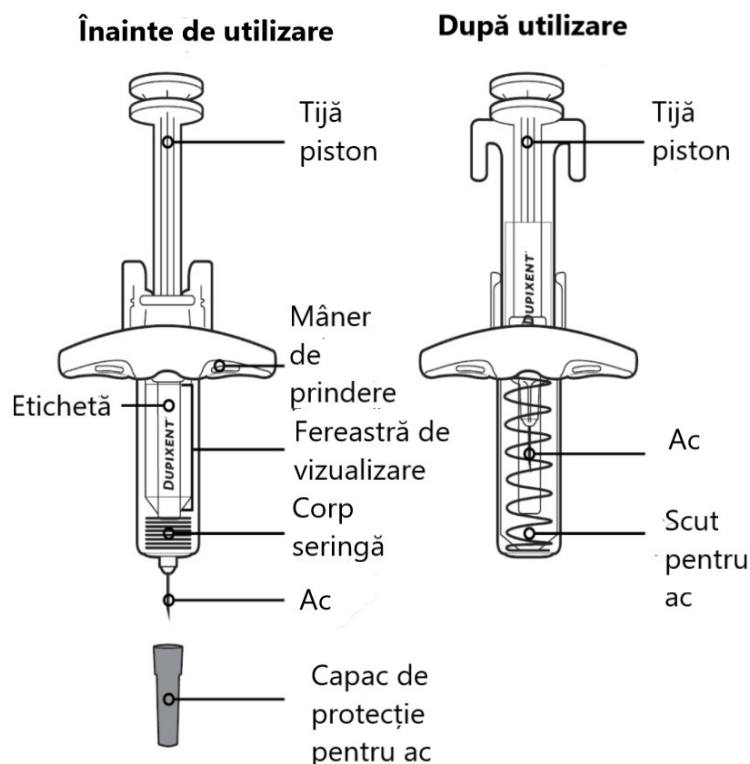
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută echipată cu scut pentru ac dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent seringă preumplută echipată cu scut pentru ac sunt prezentate în această imagine.



Informații importante

Acest dispozitiv este o seringă preumplută pentru o singură utilizare. Aceasta conține Dupixent 200 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza seringă.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Adresați-vă profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății pentru ca acesta să vă arate modul corect de utilizare a seringii, înainte de a administra prima injecție.
- Schimbați de fiecare dată locul de administrare a injecției.
- **Nu** utilizați seringă dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau este deteriorată.
- **Nu** utilizați seringă dacă lipsește capacul de protecție pentru ac sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** atingeți tija pistonului până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** eliminați eventualele bule de aer din seringă.
- În scopul de a preveni răniurile accidentale cu acul seringii, fiecare seringă preumplută este echipată cu un scut pentru ac, care este activat automat pentru a acoperi acul după ce ați administrat injecția.


- Nu trageți **niciodată** tija pistonului seringii în direcția opusă.
- Nu reutilizați seringă.


Cum se păstrează Dupixent

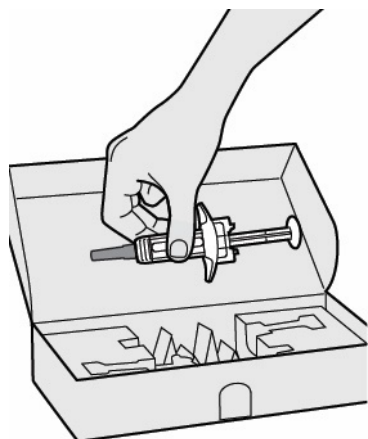
- Nu lăsați seringă/seringile la îndemâna copiilor.
- Păstrați seringile neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- Nu agitați **niciodată** seringă.
- Nu încălziți seringă folosind o sursă de căldură.
- Nu congelați seringă.
- Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.

Pasul 1: Scoateți seringă din cutie

Scoateți seringă din cutie ținând-o de partea din mijloc a corpului acesteia.

 **Nu scoateți capacul de protecție pentru ac până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.**

 **Nu utilizați seringă dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau a fost deteriorată.**



Pasul 2: Pregătiți administrarea injecției

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Seringă preumplută Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul 12)

**Acele obiecte nu sunt incluse în cutie.*

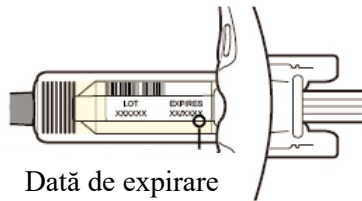
Examinați eticheta:

- Verificați data de expirare.
- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

 **Nu utilizați seringă dacă data de expirare a fost depășită.**



Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



Pasul 3: Examinați medicamentul

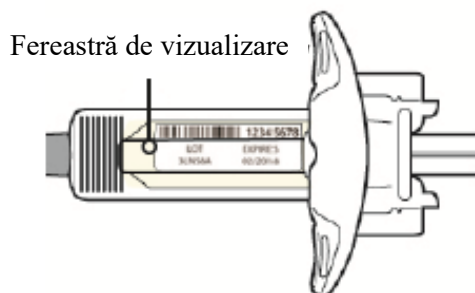
Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a seringii:

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.



Nu utilizați seringă dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.



Pasul 4: Așteptați 30 de minute

Așezați seringă pe o suprafață netedă, timp de cel puțin 30 de minute și lăsați-o să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.



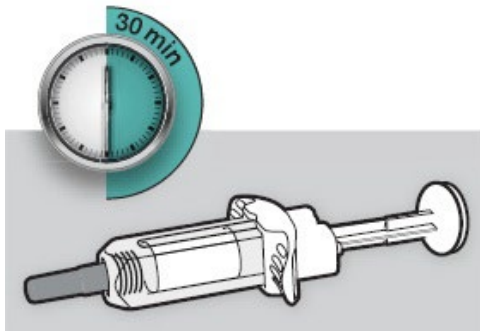
Nu încălziți seringă în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.



Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.



Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



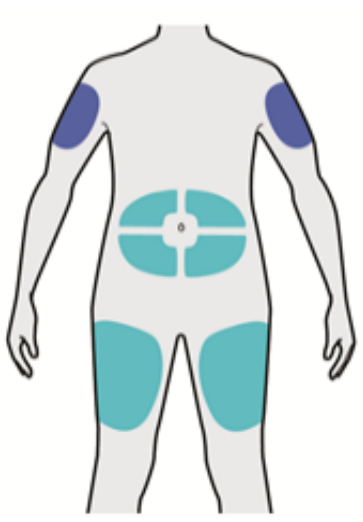
Pasul 5: Alegeți locul de administrare a injecției

Alegeți locul de administrare a injecției.

- Puteți să administrați injecția în coapsă sau în burtă (abdomen), cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul ombilicului.
- Dacă injecția vă este administrată de către o altă persoană, aceasta poate utiliza și regiunea superioară a brațului.
- Schimbați de fiecare dată locul de administrare a injecției.



Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



Auto-administrarea injecției sau administrare de către persoana care vă îngrijește



Administrarea injecției doar de către persoana care vă îngrijește

Pasul 6: Spălați-vă mâinile și curățați locul de administrare

Spălați-vă mâinile.

Ștergeți pielea cu un tampon umezit cu alcool medicinal.

Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.



Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



Pasul 7: Scoateți capacul de protecție pentru ac

Țineți seringă de mijlocul corpului acesteia, cu acul orientat departe de dumneavoastră și scoateți capacul de protecție pentru ac.

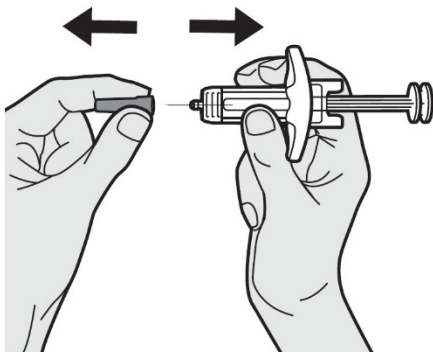


Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.



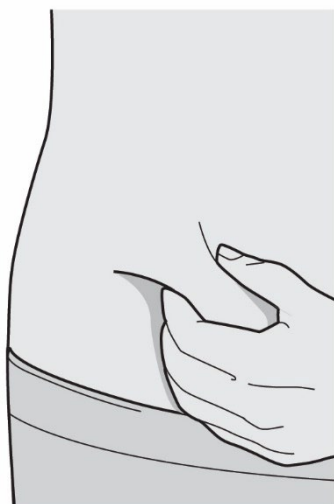
Nu atingeți acul.

Administrați injectabil medicamentul imediat după ce ați scos capacul de protecție pentru ac.



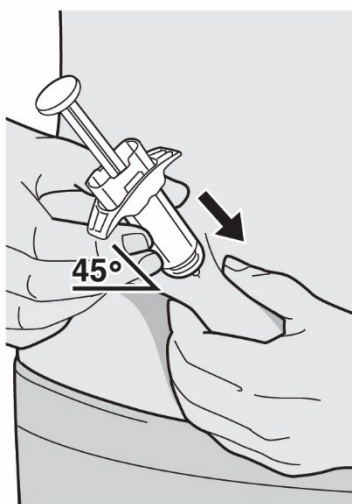
Pasul 8: Prindeți între degete un pliu al pielii

Prindeți între degete un pliu al pielii la locul de administrare a injecției, așa cum este prezentat în imagine.



Pasul 9: Introduceți acul în piele

Introduceți complet acul în pliul cutanat, în unghi de aproximativ 45°.



Pasul 10: Împingeți pistonul seringii

Relaxați pliul cutanat.

Împingeți tija pistonului încet și în mod constant până la capăt, până când seringă se golește.

Notă: Veți simți o oarecare rezistență. Acest lucru este normal.



Pasul 11: Eliberați pistonul și scoateți din piele acul

Ridicați degetul mare pentru a elibera pistonul seringii până când acul este acoperit de scutul acului și apoi îndepărtați seringă din locul în care a fost administrată injecția.

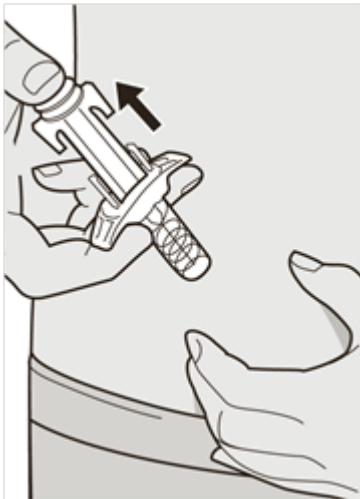
Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.



Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.



Nu frecați pielea după administrarea injecției.



Pasul 12: Aruncați seringă și capacul de protecție pentru ac

Aruncați seringă și capacul de protecție pentru ac într-un container pentru obiecte ascuțite.



Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.

Nu lăsați niciodată containerul pentru obiecte ascuțite la îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru utilizator

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dupilumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent
3. Cum să utilizați Dupixent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dupixent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dupixent și pentru ce se utilizează

Ce este Dupixent

Dupixent conține substanța activă dupilumab.

Dupilumab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care blochează acțiunea proteinelor denumite interleukine (IL)-4 și IL-13. Ambele joacă un rol major în apariția semnelor și simptomelor de dermatită atopică și astm bronșic.

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică forma moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă (vezi Copii și adolescenți). Dupixent poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru eczemă pe care le aplicați pe piele sau poate fi utilizat singur.

De asemenea, Dupixent este utilizat, împreună cu alte medicamente antiastmatice, pentru tratamentul de întreținere al astmului bronșic sever la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, al căror astm bronșic nu este controlat cu tratamentul lor curent (de exemplu corticosteroizi).

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua mâncărimea. De asemenea, s-a demonstrat că Dupixent ameliorează manifestări precum durere, anxietate și depresie asociate cu dermatita atopică. În plus, Dupixent ajută la ameliorarea tulburărilor de somn și a calității generale a vieții.

Dupixent ajută la prevenirea apariției crizelor severe de astm bronșic (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la scăderea dozelor pentru celelalte medicamente de care aveți nevoie în scopul de a vă controla astmul bronșic, numite corticosteroizi orali, în timp ce previne crizele severe de astm bronșic și vă ameliorează respirația.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dupixent

Nu utilizați Dupixent

- dacă sunteți alergic la dupilumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Dupixent.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Dupixent **nu este o medicație de urgență** și nu trebuie utilizat pentru a trata o criză subită de astm bronșic.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați data și numărul lotului (care se află pe ambalaj după „Lot”) și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacții alergice

- Rar, Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice (hipersensibilitate) și reacție anafilactică și angioedem. Aceste reacții pot să apară în decurs de minute până la șapte zile după administrarea Dupixent. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor stări (adică probleme cu respirația, umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii, leșin, amețeli, senzație de amețeală (tensiune arterială scăzută), febră, senzație generală de rău, ganglioni limfatici măriți, urticarie, mâncărime, dureri articulare, erupție trecătoare pe piele) în perioada în care utilizați Dupixent. Astfel de semne sunt enumerate la pct. 4, sub „Reacții adverse grave”.
- Întrerupeți utilizarea Dupixent și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semne de reacție alergică.

Afecțiuni însoțite de eozinofilie

- Rareori, pacienții care folosesc medicamente pentru tratamentul astmului bronșic pot dezvolta inflamație a vaselor de sânge sau a plămânilor, din cauza creșterii numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie).
- Nu se cunoaște dacă acest fapt este determinat de Dupixent. Acest lucru se întâmplă de obicei, dar nu întotdeauna, în cazul pacienților care utilizează și un medicament corticosteroid a cărui administrare se întrerupe sau a cărui doze se scad.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare o asociere de simptome asemănătoare gripei, înțepături și furnicături sau amorțeală la nivelul brațelor sau picioarelor, agravare a simptomelor pulmonare și/sau erupție trecătoare pe piele.

Infestare cu paraziți (viermi intestinali)

- Dupixent poate slăbi rezistența dumneavoastră la infestările determinate de paraziți. Dacă aveți deja o infestare cu paraziți, aceasta trebuie tratată înainte de a începe tratamentul cu Dupixent.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți diaree, gaze, deranjament stomacal, scaune grase și deshidratare care ar putea fi un semn al unei infestări cu paraziți.
- Dacă locuiți într-o regiune unde aceste infestări sunt frecvente sau călătoriți într-o astfel de regiune, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta aceste aspecte.

Astm bronșic

Dacă aveți astm bronșic și luați medicamente pentru astm bronșic, nu schimbați sau nu întrerupeți administrarea medicamentului pentru astm bronșic înainte de a vă adresa medicului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea Dupixent sau dacă astmul bronșic nu este controlat sau se agravează în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tulburări la nivelul ochilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice tulburări recente sau agravate la nivelul ochilor, inclusiv dureri sau tulburări de vedere.

Copii și adolescenți

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent nu este destinat utilizării la **copii cu vârsta sub 2 ani**.
- În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 2 ani, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va prescrie seringă preumplută adecvată de Dupixent.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.
- La copiii cu vârsta de 12 ani și adolescenți, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic.

Dupixent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea utiliza orice alte medicamente.
- dacă ați fost vaccinat recent sau trebuie să vă vaccinați.

Alte medicamente pentru astm bronșic

Nu opriți sau nu scădeți dozele medicamentelor utilizate pentru astm bronșic, decât dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră.

- Aceste medicamente (în special cele numite corticosteroizi) trebuie oprite treptat
- Acest lucru trebuie efectuat sub directă supraveghere a medicului dumneavoastră și în funcție de răspunsul dumneavoastră la Dupixent.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute; de aceea este preferabil să evitați administrarea Dupixent în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să îl utilizați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă alăptați sau utilizați Dupixent. Nu trebuie să utilizați Dupixent și să alăptați în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dupixent este puțin probabil să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dupixent conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru o doză de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Cât Dupixent vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide care este doza de Dupixent potrivită pentru dumneavoastră.

Doză recomandată la adolescenți cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrare la 2 săptămâni) |
|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|--|--|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni* , începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni |

*Doza poate fi crescută la 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

Doză recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni |

Doză recomandată la pacienți adulți și adolescenți cu astm bronșic (cu vârsta de 12 ani și peste)

La majoritatea pacienților cu astm bronșic sever, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, doza recomandată de Dupixent este:

- O doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg),
- Urmată de administrarea unei doze de 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doză recomandată la copii cu astm bronșic

Doza de Dupixent recomandată pentru copii (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic se calculează în funcție de greutatea corporală:

| Greutatea corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare |
|--|---|
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 30 kg până la mai puțin de 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni |

În cazul pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic și dermatită atopică severă concomitentă, medicul va decide care este doza de Dupixent adecvată pentru dumneavoastră.

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administrează injectabil sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală trebuie să decideți dacă vă veți administra singur injecția cu Dupixent.

Înainte de a vă administra injecția cu Dupixent, este necesar să fiți instruit în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală. De asemenea, injecția cu Dupixent vă poate fi administrată de către o persoană care vă îngrijește, după ce a fost instruită în mod corespunzător de către medic sau o asistentă medicală.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține o doză de Dupixent (200 mg). Nu agitați stiloul injector (pen) preumplut.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” incluse la sfârșitul prospectului înainte de a utiliza Dupixent.

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Dupixent decât trebuie sau dacă doza a fost administrată prea devreme, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Dupixent

Dacă ați uitat să vă administrați injectabil o doză de Dupixent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. În plus,

Dacă schema de administrare a dozei este **în fiecare săptămână** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de două săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză programată pentru a vi se administra injecția cu Dupixent.

Dacă schema de administrare a dozei este **la interval de 4 săptămâni** și omiteți o doză de Dupixent:

- administrați injecția cu Dupixent în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi continuați cu schema terapeutică inițială.
- dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, începeți o nouă schemă de administrare la interval de 4 săptămâni din momentul în care vă amintiți să vă administrați injecția cu Dupixent.

Dacă încetați utilizarea Dupixent

Nu încetați utilizarea Dupixent înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dupixent poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice rare (hipersensibilitate), care includ reacție anafilactică, boala serului, reacții asemănătoare bolii serului; semnele pot include:

- probleme cu respirația
- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- leșin, amețeli, senzație de amețală (tensiune arterială scăzută)
- febră
- senzație generală de rău
- ganglioni inflamați
- urticarie
- mâncărime
- dureri articulare
- erupție trecătoare pe piele

Dacă aveți o reacție alergică, încetați utilizarea Dupixent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire, umflare, mâncărime, durere, vânătăi)
- înroșire și mâncărime la nivelul ochilor
- infecție la nivelul ochilor
- herpes (la nivelul buzelor și pielii)
- o creștere a unui anumit tip de globule albe (eozinofile)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- umflare a feței, buzelor, gurii, gâtului sau limbii (angioedem)
- mâncărime, înroșire și umflare la nivelul pleoapelor
- inflamație a suprafeței ochiului, uneori însoțită de vedere încețoșată (keratită)
- erupție trecătoare sau roșeață pe pielea de la nivelul feței
- uscăciune la nivelul ochilor

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- reacții alergice (de hipersensibilitate) grave
- ulceratii pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvente: oxiuri (enterobioză)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa

cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dupixent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Dacă este necesar, stiloul injector (pen) preumplut poate fi scos din frigider și păstrat în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatura camerei până la 25°C, în timp ce este ferită de lumină. Data scoaterii din frigider va fi înregistrată în spațiul prevăzut pe cutie. Stiloul injector (pen) preumplut trebuie aruncat, dacă este lăsat în afara frigiderului mai mult de 14 zile sau dacă a depășit data de expirare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că medicamentul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dupixent

- Substanța activă este dupilumab.
- Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dupilumab 200 mg în 1,14 ml soluție injectabilă (injecție).
- Celelalte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80 (E433), acetat de sodiu, acid acetic glacial (E260), zaharoză, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Dupixent și conținutul ambalajului

Dupixent este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbuie, furnizată într-un stilou injector (pen) preumplut.

Pen-ul preumplut poate avea fie un capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată, fie poate avea un capac pătrat cu margini și o fereastră de vizualizare ovală fără săgeată. Deși există diferențe minore în aspectul celor două stilouri injectoare (pen-uri) preumplute, ambele funcționează la fel.

Dupixent este disponibil în stilouri injectoare (pen-uri) preumplute a 200 mg, într-un ambalaj care conține 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute sau într-un ambalaj care conține 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

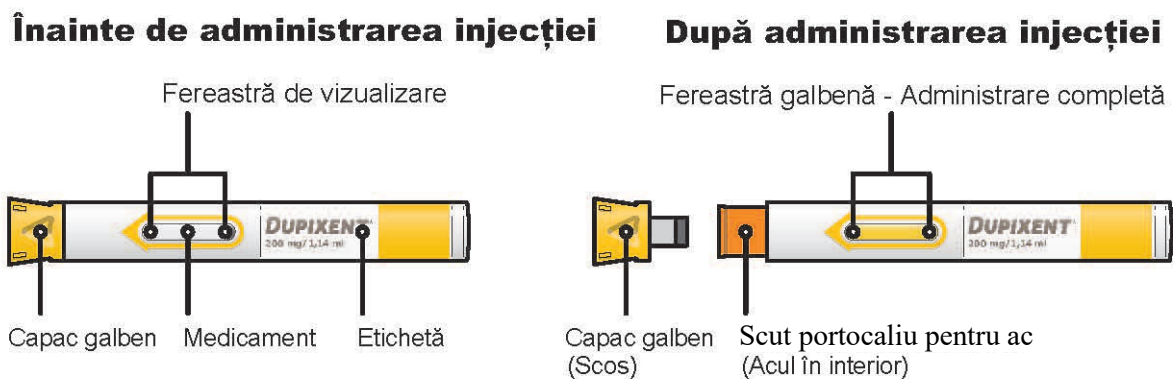
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în această imagine.



Informații importante

Acest dispozitiv este un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare. Acesta conține Dupixent 200 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește. Dupixent stilou injector (pen) preumplut este destinat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă acesta a fost deteriorat.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lipsește capacul galben sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** apăsați și **nu** atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** scoateți capacul galben până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** încercați să puneți capacul galben înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Cum se păstrează Dupixent

- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul)/stilourile injectoare (pen-urile) preumplut(e) și medicamentele la îndemâna copiilor.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.
- **Nu** păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- **Nu** agitați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- **Nu încălziți** stiloul injector (pen-ul) preumplut folosind o sursă de căldură.
- **Nu congelați** stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu expuneți** stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

A: Pregătiți administrarea injecției

A1. Colectați materialele necesare

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul D)

**Aceste obiecte nu sunt incluse în cutie.*

A2. Verificați eticheta

- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

Citiți eticheta



A3. Verificați data de expirare

- Verificați data de expirare.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.

Data de expirare



A4. Examinați medicamentul

Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut.

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este turbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.




⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă fereastra este galbenă.

**Verificați
fereastra de
vizualizare**



A5.: Așteptați 30 de minute

Așezați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață netedă și lăsați-l să se încălzească de la sine până la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel puțin 30 de minute.

-  **Nu încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.**
-  **Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.**
-  **Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.**



B.: Alegeți locul de administrare a injecției

B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

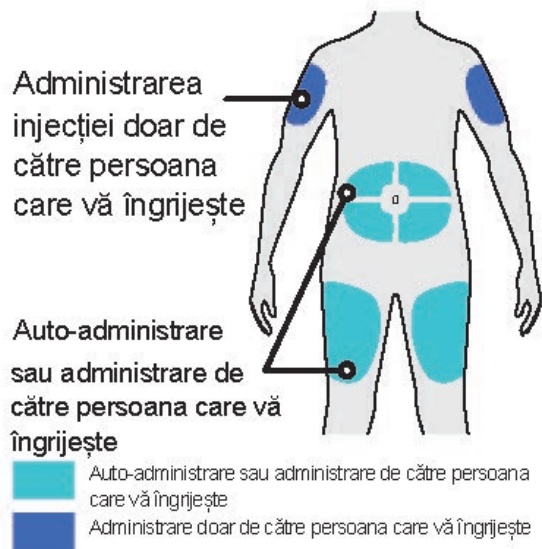
- **Coapsă**
- **Burtă (abdomen)**, cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul ombilicului.
- **Regiunea superioară a brațului** Dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește, aceasta poate utiliza ca loc de administrare și zona laterală a regiunii superioare a brațului

Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției cu Dupixent.

-  **Nu administrați injecția prin haine.**



Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



B2. Spălați-vă mâinile

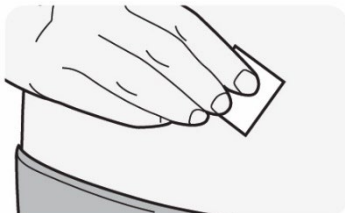


B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon umezit cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.



Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



C. Administrați injecția

C1. Scoateți capacul galben

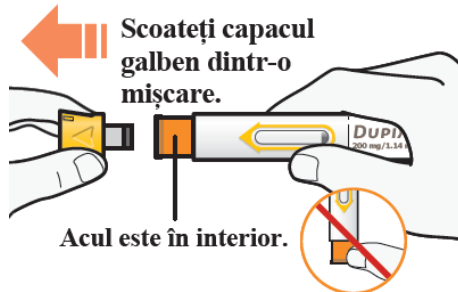
Scoateți capacul galben dintr-o mișcare.

Nu răsuciți capacul galben.

Nu scoateți capacul galben până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.

Nu apăsați și nu atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele. Acul se află în interior.

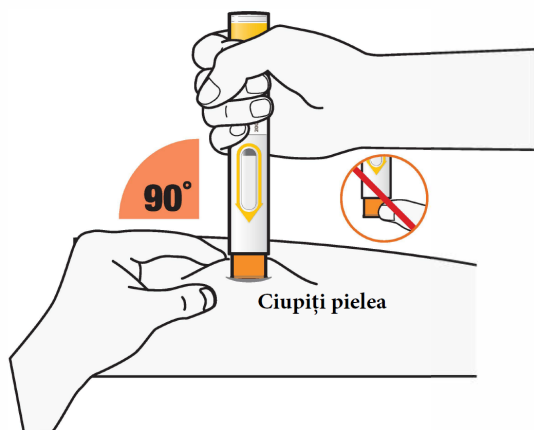
⚠ Nu puneți înapoi capacul galben pe stiloul injector (pen-ul) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul portocaliu pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul portocaliu al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeți fereastra.
- Așezați scutul portocaliu al acului pe piele la un unghi de aproximativ 90 de grade.

⚠ Nu apăsați și nu atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele. Acul se află în interior.

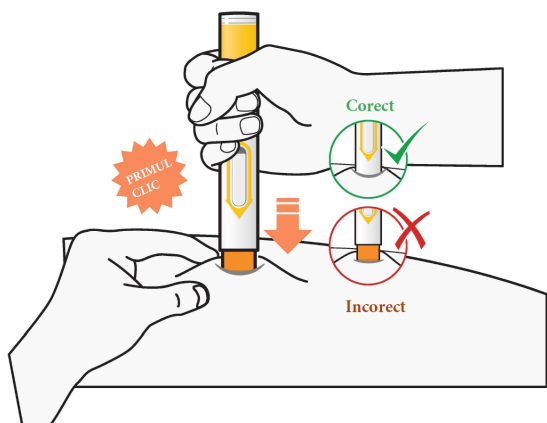


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

Apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut ferm pe piele, până când nu mai puteți vedea scutul portocaliu al acului și țineți apăsat.

- Se va auzi un „clic” atunci când începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să se îngălbenească.

Administrarea injecției poate dura până la 20 de secunde.



Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

C4. Țineți apăsat

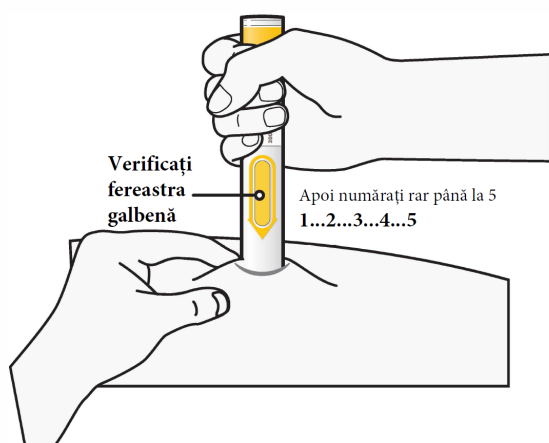
Continuați să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați dacă întreaga fereastră de vizualizare este galbenă.
- Apoi numărați rar până la 5.
- După aceea, ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele, administrarea injecției s-a încheiat.

Dacă fereastra nu este galbenă în întregime, îndepărtați stiloul injector (pen-ul) preumplut și adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății.




Nu vă administrați o a doua doză fără să vă adresați profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății.

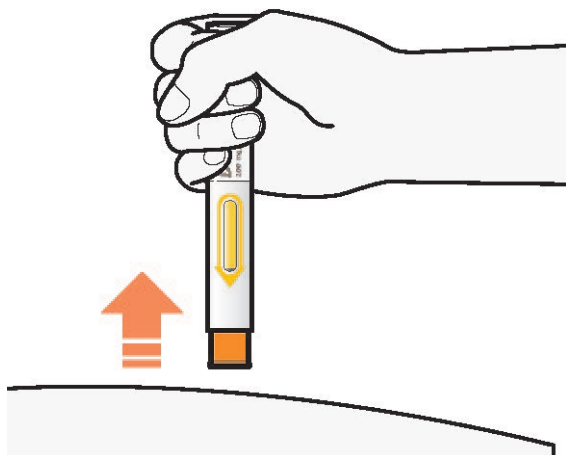


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

C5. Scoateți din piele stiloul injector (pen-ul)

- După ce ați încheiat administrarea injecției, trageți drept în sus, pentru a scoate din piele stiloul injector (pen-ul) preumplut și aruncați-l imediat, așa cum este descris la pct. D.
- Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.


 **Nu frecați pielea după administrarea injecției.**

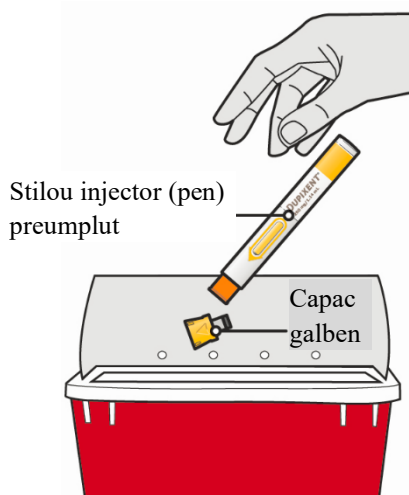


D. Aruncați

- Aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele galbene într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.

Nu aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele galbene în gunoiul dumneavoastră menajer.

 **Nu puneți capacul galben înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.**

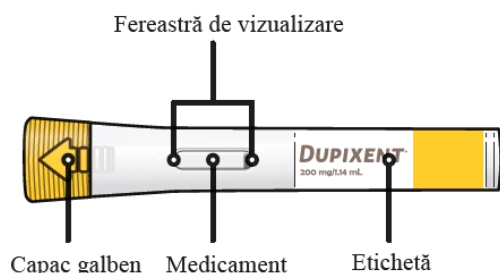


Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dupilumab

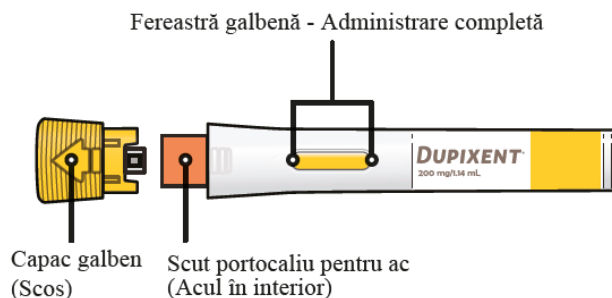
Instrucțiuni de utilizare

Componentele Dupixent stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în această imagine.

Înainte de administrarea injecției



După administrarea injecției



Informații importante

Acest dispozitiv este un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare. Acesta conține Dupixent 200 mg pentru administrare injectabilă sub piele (injecție subcutanată).

Nu trebuie să încercați să vă administrați injecția sau să o administrați unei alte persoane, dacă nu ați fost instruit de către un profesionist din domeniul sănătății. Se recomandă ca Dupixent să fie administrat de către un adult sau sub supravegherea unui adult la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. La copiii cu vârsta sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește. Dupixent stilou injector (pen) preumplut este destinat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- Verificați împreună cu profesionistul din domeniul sănătății cât de frecvent va trebui să administrați injectabil acest medicament.
- Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă acesta a fost deteriorat.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lipsește capacul galben sau dacă acesta nu este bine fixat.
- **Nu** apăsați și **nu** atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele.
- **Nu** administrați injecția prin haine.
- **Nu** scoateți capacul galben până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.
- **Nu** încercați să puneți capacul galben înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Cum se păstrează Dupixent

- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul)/stilourile injectoare (pen-urile) preumplut(e) și medicamentele la îndemâna copiilor.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.

- **Nu** păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- **Nu** agitați niciodată stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut folosind o sursă de căldură.
- **Nu** congelați stiloul injector (pen-ul) preumplut.
- **Nu** expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

A: Pregătiți administrarea injecției

A1. Colectați materialele necesare

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Stiloul injector (pen-ul) preumplut Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul D)

**Aceste obiecte nu sunt incluse în cutie.*

A2. Verificați eticheta

- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.



A3. Verificați data de expirare

- Verificați data de expirare.

⚠ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă data de expirare a fost depășită.

⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.




A4. Examinați medicamentul

Examinați medicamentul prin fereastra de vizualizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut.

Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.

 Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este turbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.


 Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă fereastra este galbenă.



A5.: Așteptați 30 de minute

Așezați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe o suprafață netedă și lăsați-l să se încălzească de la sine până la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel puțin 30 de minute.

 Nu încălziți stiloul injector (pen-ul) preumplut în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.

 Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) preumplut la lumina directă a soarelui.

 Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



B.: Alegeți locul de administrare a injecției

B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

- Coapsă
- Burtă (abdomen), cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul ombilicului.

- **Regiunea superioară a brațului** Dacă injecția vă este administrată de către o persoană care vă îngrijește, aceasta poate utiliza ca loc de administrare și zona laterală a regiunii superioare a brațului

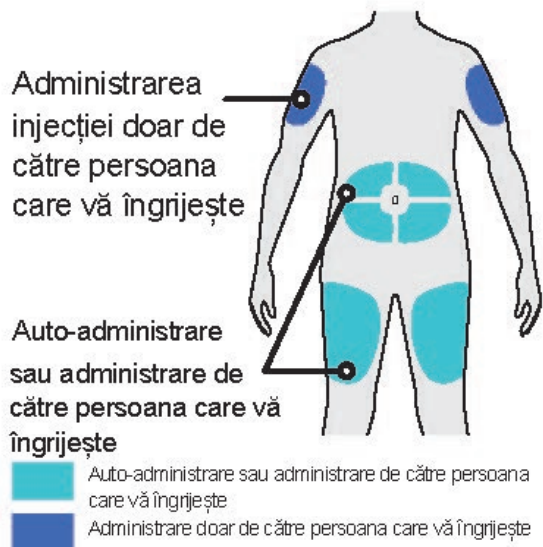
Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției cu Dupixent.



Nu administrați injecția prin haine.



Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



B2. Spălați-vă mâinile

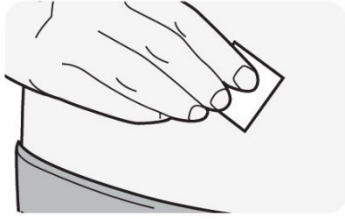


B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon umezit cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce înainte de administrarea injecției.



Nu atingeți din nou și nu suflați peste locul de administrare a injecției înainte de a administra injecția.



C. Administrați injecția

C1. Scoateți capacul galben

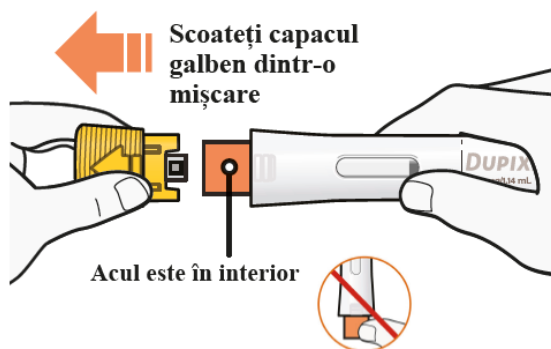
Scoateți capacul galben dintr-o mișcare.

Nu răsuciți capacul galben.

Nu scoateți capacul galben până când nu sunteți pregătit să administrați injecția.

Nu apăsați și **nu** atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele. Acul se află în interior.

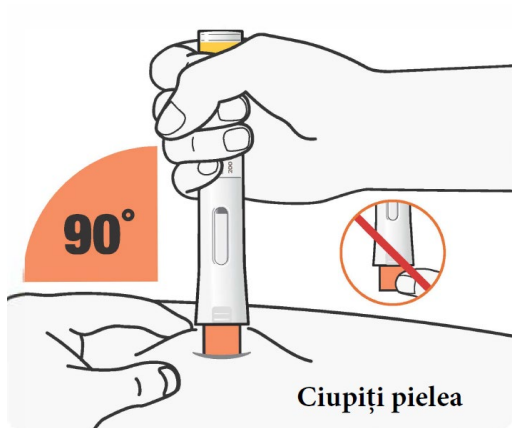
⚠ Nu puneți înapoi capacul galben pe stiloul injector (pen-ul) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți și așezați scutul portocaliu pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul portocaliu al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeți fereastra.
- Așezați scutul portocaliu al acului pe piele la un unghi de aproximativ 90 de grade.

⚠ Nu apăsați și nu atingeți scutul portocaliu al acului cu degetele. Acul se află în interior.

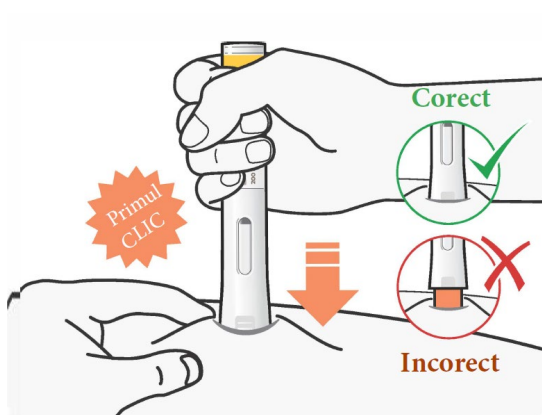


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

Apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut ferm pe piele, până când nu mai puteți vedea scutul portocaliu al acului și țineți apăsat.

- Se va auzi un „clic” atunci când începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să se îngălbenească.

Administrarea injecției poate dura până la 15 secunde.



Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

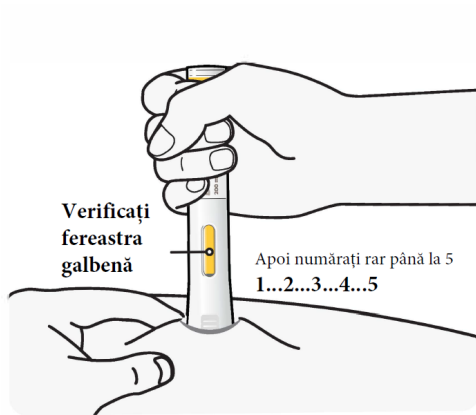
C4. Țineți apăsat

Continuați să țineți apăsat ferm pe piele stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați dacă întreaga fereastră de vizualizare este galbenă.
- Apoi numărați rar până la 5.
- După aceea, ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele, administrarea injecției s-a încheiat.

Dacă fereastra nu este galbenă în întregime, îndepărtați stiloul injector (pen-ul) preumplut și adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății.

⚠ Nu vă administrați o a doua doză fără să vă adresați profesionistului dumneavoastră din domeniul sănătății.



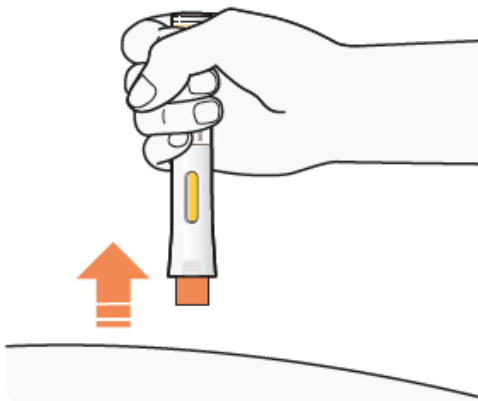
Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

C5. Scoateți din piele stiloul injector (pen-ul)

- După ce ați încheiat administrarea injecției, trageți drept în sus, pentru a scoate din piele stiloul injector (pen-ul) preumplut și aruncați-l imediat, așa cum este descris la pct. D.
- Dacă vedeți picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.



Nu frecați pielea după administrarea injecției.



D. Aruncați

- Aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele galbene într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.

Nu aruncați stilourile injectoare (pen-urile) preumplute (acele aflate în interior) și capacele galbene în gunoiul dumneavoastră menajer.



Nu puneți capacul galben înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.

