

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.

Excipienti cu efect cunoscut

Acest medicament conține 4 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 300 mg (2 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție sterilă, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbui, 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 vârstă de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 11 ani

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârstă 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 vârstă de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însotit 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 vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupixent este indicat la copii cu vârstă 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 sistemică 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 terapie sistemică.

Esofagită eozinofilică (EE)

Dupixent este indicat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 1 an și peste, cu o greutate de cel puțin 15 kg, care sunt controlați inadecvat de, sunt intoleranți la sau care nu sunt candidați pentru terapie medicamentoasă convențională (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Dupixent este indicat la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat (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 initială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.

Adolescenți (vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

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

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

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrate 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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

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

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vîrstă 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 vîrstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani

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

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vîrstă 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 utilizati inhibitori de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum față, 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 unterior 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 vîrstă de 12 ani și peste) este:

- 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 concomitantă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitantă, însotită 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 aprobată, trebuie urmată doza recomandată din tabelul 2.

În cazul pacienților care utilizează concomitant 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 îintreruperea 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 îintreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru PN.

Esofagită eozinofilică (EE)

Doza recomandată de dupilumab la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 1 an și peste este specificată în tabelul 5.

Tabelul 5: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste, având EE

Greutate corporală a pacientului	Doze
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)
30 kg până la mai puțin de 40 kg	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)
40 kg sau peste	300 mg în fiecare săptămână (QW)

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 300 mg, administrată la interval de două săptămâni.

Dupilumab este destinat tratamentului pe termen lung. Administrarea tratamentului pentru mai mult de 52 de săptămâni nu a fost studiată. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 52 de săptămâni de tratament pentru BPOC.

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

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (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, RSCcPN, PN sau BPOC (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

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

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

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vîrstă sub 1 an sau cu o greutate corporală < 15 kg, diagnosticați cu EE, nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vîrstă sub 18 ani diagnosticați cu BPOC 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 vîrstă de 2 ani și peste. Seringa preumplută de dupilumab este destinată utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vîrstă de 6 luni și peste. Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vîrstă 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 indicațiile care necesită o doză initială de 600 mg (vezi Posologie la pct. 4.2), trebuie administrate două injecții de 300 mg consecutiv, în locuri de injectare 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 adekvat. 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 vîrstă de 12 ani și peste, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copiii cu vîrstă 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 sau BPOC

Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul simptomelor acute sau al exacerbărilor acute ale astmului bronșic sau BPOC. 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 sistémice ale sindromului de întrerupere și/sau poate demasca afecțiuni suprimate anterior de tratamentul cu corticosteroizi sistémici.

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 însotite 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 însotită de poliangeită (GEPA). La pacienți adulți cu astm bronșic concomitant, 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 însotită 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 infestează în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării. La copiii cu vîrstă 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 conjunctivitate 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 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 adekvat (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu astm bronșic concomitant

Pacienții tratați cu dupilumab care au astm bronșic concomitant nu trebuie să ajusteze dozele sau să opreasă administrarea tratamentelor pentru astm bronșic fără a se adresa în prealabil medicului lor. Pacienții cu astm bronșic concomitant trebuie monitorizați cu atenție după intreruperea 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 doza de 300 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80 (E433)

Acest medicament conține 4 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 300 mg (2 ml). Polisorbați pot determina reacții alergice.

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 acelular) (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 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 populatională, 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 capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dupilumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacitatei 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 (includ eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Ca reacție adversă suplimentară în EE și BPOC, au fost raportate echimoze la locul de administrare a injecției. În BPOC au fost raportate suplimentar reacții adverse la locul de administrare a injecției, cum ar fi indurație, eruptie cutanată și dermatită. 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 6 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 6 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: 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 limfaticice</i>	Frecvente	Eozinofilie
<i>Tulburări ale sitemului 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 (includ 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 similară cu cele din brațul cu dupilumab, provenite din studiile placebo-controlate efectuate în dermatita atopică. La pacienții cu astm bronșic și BPOC, 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 topicală, 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 topicală și la 1,9% dintre pacienții din grupul în care a fost utilizat placebo + corticosteroizi cu administrare topicală. 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, RSCcPN și BPOC. 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 în EE și în cadrul studiului (BOREAS și NOTUS) în BPOC.

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; BOREAS și NOTUS).

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 siguranță, 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 durată 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 durată 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, infecțiile 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 de 24 săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE. Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare la pacienții cărora li s-a administrat placebo (41,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (35,8%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. În grupul de siguranță de 24 de săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE, au fost raportate infecții grave la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Nu au fost raportate infecții grave în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. Infecțiile tractului respirator superior compuse din mai mulți termeni, inclusiv, dar fără a se limita la, COVID-19, sinuzită și infecția tractului respirator superior, au fost numeric mai mari în cazul pacienților cărora li s-a administrat dupilumab (17,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (10,3%) în studiul TREET (Părțile A și B) pentru EE și la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (26,9%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (20,6%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE.

Nu s-a observat nicio creștere a incidenței generale a infecțiilor la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo în grupul de siguranță din studiile clinice BPOC. Infecțiile grave au fost raportate la 4,9% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 4,8% 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 neutralizați. Rezultate similare au fost observate la adulții diagnosticati cu PN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni timp de 24 de săptămâni, copii (vârstă 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 (vârstă 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 adulții 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 neutralizați.

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 neutralizați.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu vârstă de 1 an și peste cu EE cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW (≥ 40 kg), 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 30 până la <60 kg), 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 15 până la <30 kg) sau 100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 5 până la <15 kg), timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; răspunsurile AAM nu au fost nici persistente, nici neutralizante.

Aproximativ 8% dintre pacienții cu BPOC cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și aproximativ 3% au prezentat anticorpi neutralizați.

Indiferent de grupa de vârstă sau populația de pacienți, până la 7% dintre pacienții din grupurile în care s-a administrat placebo au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-dupilumab; până la 3% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și până la 2% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în scheme de tratament aprobată 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 vârstă 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 durata 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 durata 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 \geq 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 eozinofylie 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

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

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 adulții.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 11 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu la 101 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani cu EE (KIDS Partea A pentru EE). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță observat la pacienții adulții și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu EE.

Un total de 98 pacienți care finalizau Partea A au primit opțiunea de a se înrola într-o perioadă de extensie cu tratament activ de 36 de săptămâni (KIDS Partea B pentru EE). Profilul de siguranță al dupilumab până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16.

Siguranță pe termen lung

Dermatită atopică

Profilul de siguranță al dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică (CHRONOS) la pacienții adulții 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 pacienții 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 repetitive de dupilumab a fost evaluată la 2677 adulții 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 broșic 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.

Esofagita eozinofilică

Profilul de siguranță al tratamentului cu dupilumab până în săptămâna 52 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (TREET Partea C) și copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 11 ani (KIDS Partea B pentru EE) a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24 în studiul TREET Părțile A și B și în săptămâna 16 în studiul KIDS Partea A pentru EE.

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-4Ra/γc), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4Ra/IL-13Ra). 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, EE și BPOC. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numerosi 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 plasmaticice a lactat dehidrogenazei (LDH), un biomarker asociat cu activitatea bolii și severitatea dermatitei atopice.

La pacienții adolescenți și adulții 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 (vârstă 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 plasmaticice 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.

La pacienții cu BPOC, tratamentul cu dupilumab, comparativ cu placebo, a scăzut biomarkerii de tip 2, care au inclus FeNO și IgE totală. S-au observat scăderi ale FeNO până în săptămâna 4. Aceste efecte asupra biomarkerilor de tip 2 au fost susținute pe tot parcursul tratamentului cu dupilumab.

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 vârstă 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 suprafetei 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 injectare 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 sistemiche) 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 7.

Caracteristici initiale

În toate grupele de tratament din studiile cu monoterapie (SOLO 1 și SOLO 2), vârstă 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 sistemiche. 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, vîrsta 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 sistemiche. 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 7).

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 7).

Rezultatele privind eficacitatea pentru obiectivele co-primare, secundare cheie și alte obiective secundare relevante clinic pentru toate cele trei studii sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: 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 \geq 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

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

^bsetul complet de date pentru analiza populațională (*Full Analysis Set*, FAS) include toti pacienții randomizați.

^c responsiv 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 toti pacienții randomizați. FAS din săptămâna 52 include toti pacienții randomizați cu minimum un an înainte de data limită a analizei primare a datelor.

ⁱ valoare nominală $p = 0,0005$

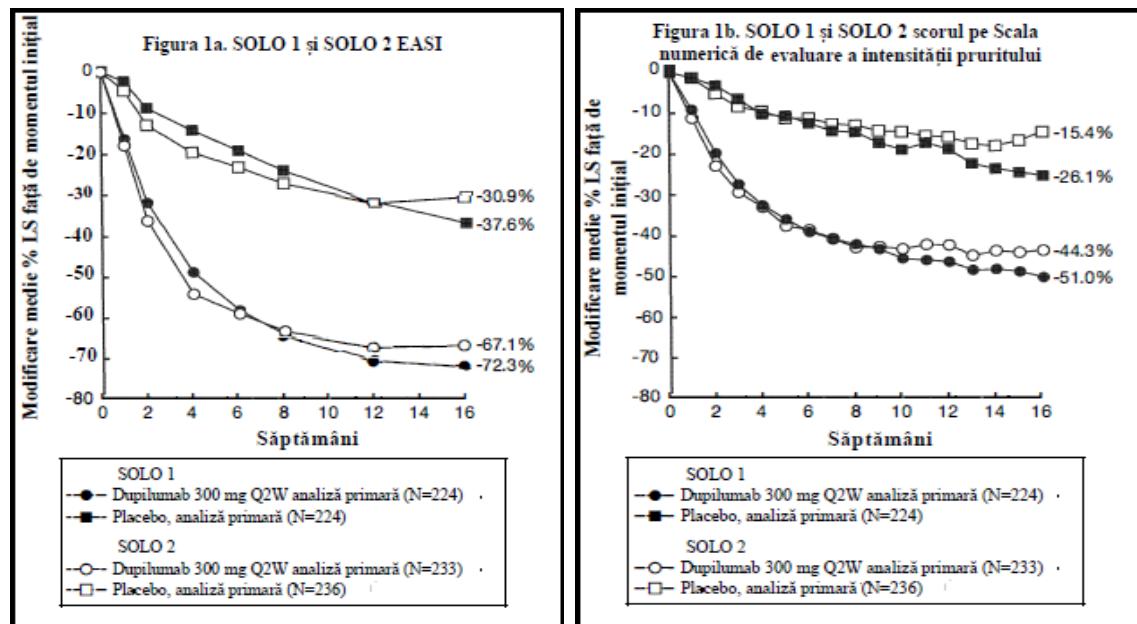
^j valoare nominală $p < 0,0001$

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

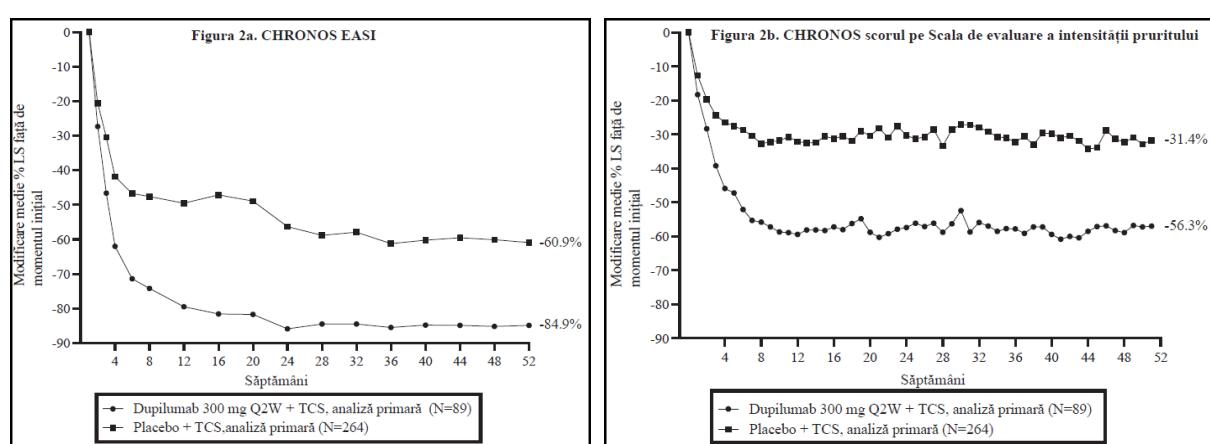


LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate

^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 (studiu 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 durată 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 suprafetei 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 8.

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

	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 initial (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 durată 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 procentuală 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 durată de 36 săptămâni, totalizând astfel o perioadă de tratament cu durată 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 9.

Tabelul 9: Rezultatele criteriilor finale principale și secundare de evaluare în studiu SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	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 corroborate				
Modificarea medie LS (ES) de la momentul inițial la săptămâna 36 a scorului EASI, exprimată procentual, față de valoarea inițială din studiu 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 $p < 0,001$; *** $P \leq 0,0001$ (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

În studiu SOLO CONTINUE, a fost observată o tendință de creștere a pozitivității anticorpilor anti-medicament apărând la administrarea tratamentului odată cu creșterea intervalelor dintre administrările dozelor. Anticorpi anti-medicament apărând 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 10).

Similar în studiul cu tratament asociat cu corticosteroid cu administrare topică (CHRONOS), dupilumab 300 mg administrat la interval de 2 săptămâni + corticosteroizi cu administrare topică și dupilumab 300 mg administrat la interval de o săptămână + corticosteroizi 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 + corticosteroizi cu administrare topică (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Alte rezultate privind criteriile finale secundare de evaluare a tratamentului cu dupilumab administrat în monoterapie și dupilumab asociat cu corticosteroizi cu administrare topică (TCS) în săptămânilor 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 ^e (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, ^b valoare p < 0,001, ^c valoare p < 0,05 (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^d număr 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.

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

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 suprafetei corporale a fost 56,5%, iar 42,4% dintre pacienți beneficiaseră anterior de imunosupresoare sistémice. 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 11.

Tabelul 11: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în studiu 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% ^e
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% ^e

^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 intacte”), însotit de o scădere a scorului de ≥ 2 puncte pe scara 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 sistemicе 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 vârstă 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 vârstă 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), și unui scor EASI \geq 21 (scala de la 0 la 72) și o afectare minimă a ariei suprafetei 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; \geq 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 \geq 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 caucaziene, 16,9% au fost de rasă neagră și 7,6% asiatici. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafetei corporale interesată a fost de 57,6%, iar 16,9% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemicе 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 rinita 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 12 prezintă rezultatele stratificate în funcție de greutatea corporală inițială pentru schemele de administrare aprobate.

Tabelul 12: 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 populatională (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

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

Copii (cu vîrstă 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 vîrstă 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, vîrstă 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 caucidiană, 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 sistemică 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-primer 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 13.

Tabelul 13: 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% (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% (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 vîrstă cuprinsă între 4 ani și 5 ani) și IDQOL (la 77 de pacienți cu vîrstă 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 supravegheati 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 vîrstă 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 caucasană, 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 (diferență între tratamente 23,6, I² 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 (diferență între tratamente 38,6, I² 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 vârstă 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/ μl 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/ μl și valorile FeNO ≥ 25 și ≥ 50 ppb.

DRI12544 a fost un studiu cu durată de 24 de săptămâni, de stabilire a dozelor, care a inclus 776 pacienți (cu vârstă 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 pe parcursul perioadei de tratament controlat cu placebo, cu durată 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 durată de 52 de săptămâni, care a inclus 1902 pacienți (cu vârstă 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 durată 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 săptămânilor 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 14 de mai jos.

Tabelul 14: Caracteristici demografice și la momentul inițial în studiile clinice efectuate pentru astm bronșic

Parametru	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vârstă 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 caucaziieni, %	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 15 și tabelul 16).

Tabelul 15: Frecvența exacerbărilor severe în studiile DRI12544 și QUEST (valorile inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic ≥ 150 și ≥ 300 celule/ μl)

Tratament	Valori inițiale ale numărului de eozinofile în sângele periferic									
	≥ 150 celule/ μl				≥ 300 celule/ μl					
	Exacerbări pe an			Scădere exprimată procentual	Exacerbări pe an			Scădere exprimată procentual		
	N	Frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 95%)	Indice de frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 95%)		N	Frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 95%)	Indice de frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 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 16: Frecvența exacerbărilor severe în studiul QUEST, definită pe baza valorii inițiale a FeNO în subgrupuri

Tratament	Exacerbări pe an			Scădere exprimată %
	N	Frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 95%)	Indice de frecvență (I $\bar{\text{I}}$ 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

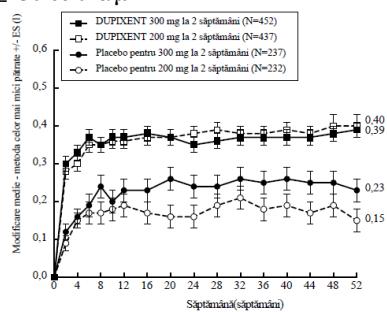
În studiile clinice DRI12544 și QUEST, au fost observate creșteri semnificative clinic ale VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12. La subiecții cu valori initiale mai mari ale biomarkerilor inflamatori de tip 2, cum ar fi eozinofile în sângele periferic sau FeNO au fost observate îmbunătățiri mai ample ale VEMS (tabelul 17 și tabelul 18).

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 initială a numărului de eozinofile ≥ 150 celule/ μ l și ≥ 300 celule/ μ l și FeNO ≥ 25 ppb) în studiul QUEST

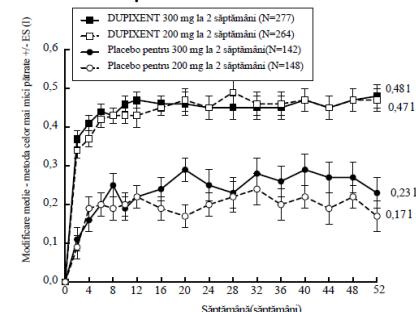
QUEST: Eozinofile în sângele periferic

≥ 150 celule/ μ l

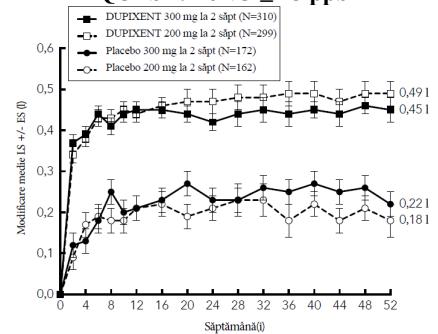


QUEST: Eozinofile în sângele periferic

≥ 300 celule/ μ l



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



Tabelul 17: Modificarea medie a VEMS pre-bronchodilatator față de valoarea inițială la săptămâna 12, în studiile DRII2544 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 placebo (I \hat{I} 95%)	Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (I \hat{I} 95%)	N	Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (I \hat{I} 95%)	Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (I \hat{I} 95%)	Diferență medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate vs placebo (I \hat{I} 95%)
Studiul DRII2544						
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 18: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 și săptămâna 52, din perspectiva subgrupurilor 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 (Î 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 (Î 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 19). 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 19: 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 utilizati ca tratament de întreținere. Caracteristicile demografice la momentul inițial sunt prezentate în tabelul 14. 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 căruia 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 [Ī 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 [Ī 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 20.

Tabelul 20: Efectul dupilumab asupra scăderii dozei de CSO, în studiu 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 (%) [I ² 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						
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 (I ² 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 (TRAVERSE)

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 (TRAVERSE) (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 intreruperii administrării orale de corticosteroizi.

Studiu la copii (cu vârstă 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 vârstă 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-bronchodilatator 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 initiale pentru VOYAGE sunt furnizate în tabelul 21 de mai jos.

Tabelul 21: Date demografice și caracteristici initiale pentru VOYAGE

Parametru	Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l (N = 259)
Vârstă 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 ≥ 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 = fractia 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 22.

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 (I^{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 (I^{95%}: 0,09, 0,24).

În populația definită de valori initiale 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 (I^{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 (I^{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 22.

Tabelul 22: 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 (I ^{95%})	Indice de frecvență (I ^{95%})
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 ^b (0,274, 0,605)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)	0,665 (0,467, 0,949)

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 (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 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 (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 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 (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 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 (IÎ 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (IÎ 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (IÎ 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 (I \hat{I} 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (I \hat{I} 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (I \hat{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))

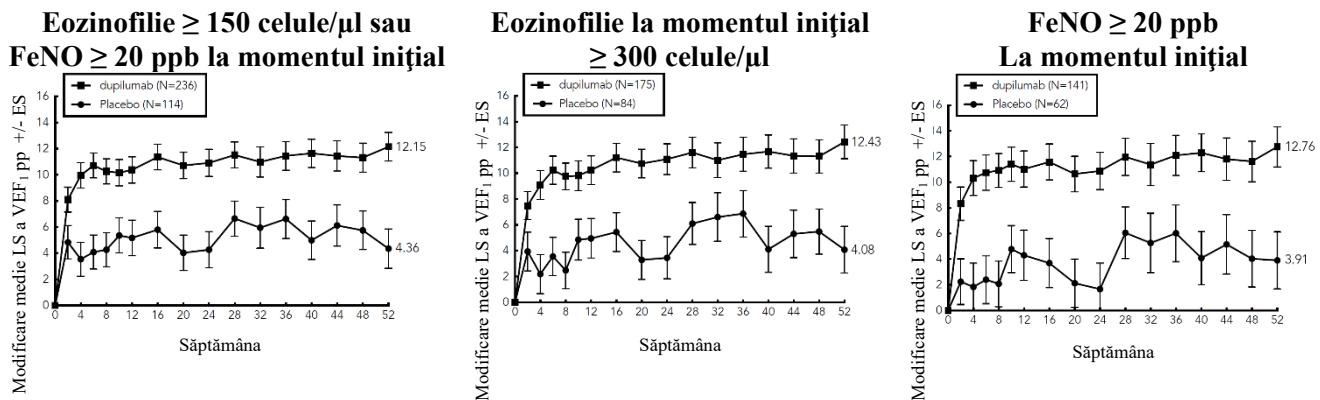
^bvaloare p < 0,0001, ^cvaloare p < 0,001, ^dvaloare p < 0,01, (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate)

^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 4.

Figura 4: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEF₁ (I) 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 (I \hat{I} 95%: 0,256, 0,477) față de 0,860 (I \hat{I} 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 (I \hat{I} 95%: 0,188, 0,399) față de 0,806 (I \hat{I} 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 (I \hat{I} 95%: 1,18, 8,28) și, respectiv, de 3,38 (I \hat{I} 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 pacenților 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/ μ l; diferența medie prin metoda celor

mai mici pătrate față de placebo a fost de 0,47 (\hat{I}^2 95%: 0,22, 0,72) și, respectiv, de 0,50 (\hat{I}^2 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 vârstă 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 urgenți 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 $VEF_1 > 80\%$ 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 vârstă 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 opaciere sinusală potrivit scorului Lund MacKay (LMK) sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la tomografie computerizată, iar 73% până la 90% dintre pacienți au prezentat opacierea tuturor sinusurilor. Pacienții au fost stratificați pe baza antecedentelor de intervenție chirurgicală anterioară și astm bronșic/boală respiratorie exacerbată de antiinflamatoare nonsteroidiene (BRE-AINS) concomitant(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 fiecarei narine au fost evaluați cu ajutorul unei scale nominale (categoriale) (0=fără polipi; 1=polipi de dimensiuni mici în meatus mijlociu, care nu ating în plan descendant marginea inferioară a cornetului mijlociu; 2=polipi care ating în plan descendant 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 (categoriale) de la 0 la 3 (0=fără simptome; 1=simptome ușoare; 2=simptome moderate; 3=simptome severe).

În tabelul 23 de mai jos sunt prezentate caracteristicile demografice și inițiale ale acestor două studii.

Tabelul 23: 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 \geq 1 intervenție chirurgicală anteroioară (%)	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 (boala 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 = dimineață; 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 = Boala respiratorie exacerbată de acid acetilsalicilic/antiinflamatoare nesteroidiene.

Răspuns clinic (SINUS-24 și SINUS-52)

În tabelul 24 sunt prezentate rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare în studiile privind RSCcPN.

Tabelul 24: 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 (I ^H 95%)		Placebo (n=153)	Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295)	Diferență medie LS vs placebo (I ^H 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
SPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18
CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46
	SINUS -24				SINUS -52			
	Placebo (n=133)	Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=143)	Diferență medie LS vs. placebo (I ^H 95%)		Placebo (n=153)	Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295)	Diferență medie LS vs placebo (I ^H 95%)	
Criterii finale secundare cheie de evaluare în săptămâna 24								
Scoruri	Valoare medie inițială	Modifica- re medie LS	Valoare medie inițială	Modifica- re medie LS		Valoare medie inițială	Modifi- care medie LS	Valoare medie inițială
Scor sinusal LMK pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12
Scor total al simptomelor	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30
TIMUP	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53
Anosmie	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02
SVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01

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/posteroară.

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 miroșurilor 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 25 sunt prezentate rezultatele studiului SINUS-52 în săptămâna 52.

Tabelul 25: 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 ($\bar{I} \bar{I}$ 95%)	Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni-la 4 săptămâni (n=145)		Diferență medie LS vs placebo ($\bar{I} \bar{I}$ 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/posteroară.

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 miroșurilor 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 (^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 relevantă 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

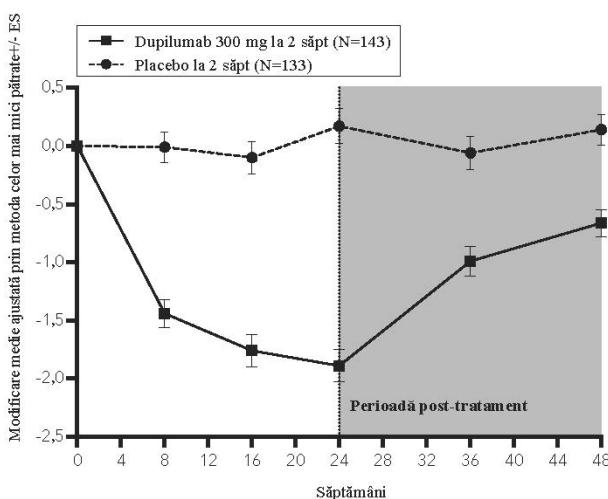
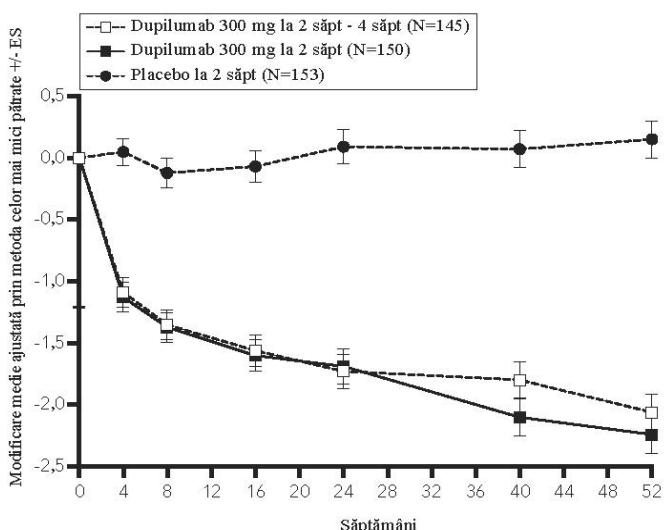


Figura 5b. SINUS-52



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 (I_{95%}: -0,52, -0,30) în cadrul studiului SINUS-24 și -0,37 (I_{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 (I_{95%}: -0,44, -0,25) în cadrul studiului SINUS-24 și -0,31 (I_{95%}: -0,41, -0,22) în cadrul studiului SINUS-52.

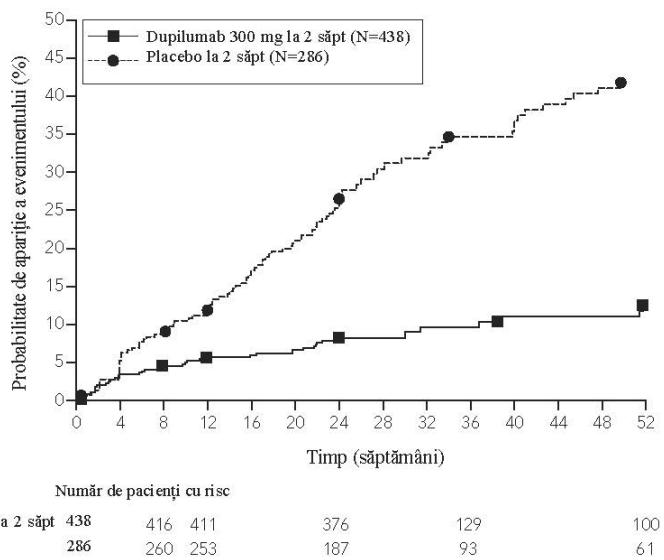
În studiile SINUS-24 și SINUS-52 a fost observată scăderea proporției de pacienți cu anosmie. La momentul inițial, 74% până la 79% dintre pacienți au prezentat anosmie, proporție care a fost redusă în săptămâna 24 la 24% în cadrul studiului SINUS-24 și la 30% în cadrul studiului SINUS-52, comparativ 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 (I_{95%}: 30,4; 50,4) și respectiv 36,6 l/min (I_{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 proporție 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 multiplicitatea 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; I_{95%}: 0,17; 0,35) (vezi figura 6). Proportia pacienților care au necesitat corticosteroizi sistemici a fost redusă cu 74% (Indice de risc 0,26; I_{95%}: 0,18; 0,38).

Numărul total anual de cure de corticosteroizi sistemici a fost redus cu 75% (Risc relativ 0,25; I_{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 [53,1,3] mg comparativ cu 209,5 [497,2] mg). Proportia pacienților care au necesitat o intervenție chirurgicală a fost redusă cu 83% (Indice de risc 0,17; I_{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]



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 ($\hat{I} 95\%: 0,13; 0,29$). În plus, s-au observat îmbunătățiri ale VEMS de la prima evaluare ulterioară momentului inițial, în săptămâna 8 din studiu SINUS-24 și în săptămâna 4 din studiu 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 ($\hat{I} 95\%: -1,00$ până la -0,51) în studiu SINUS-24 și -0,94 ($\hat{I} 95\%: -1,19; -0,69$) în studiu SINUS-52.

În săptămâna 24 din studiu 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; $\hat{I} 95\%: 1,65; 6,09$). În studiu 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; $\hat{I} 95\%: 3,10; 15,90$).

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 vârstă de 18 ani și peste, diagnosticați cu PN moderat până la sever, definit ca prurit sever ($WI-NRS \geq 7$ 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 caucaziene, 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 administare 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 evaluateze intensitatea celui mai sever prurit (mâncărime) din ultimele 24 de ore folosind această scală. IGA PN-S este o scală care măsoară cu aproximativ 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 26 și Figurile 7 și 8.

Tabelul 26: 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% II) pentru Dupilumab vs. Placebo	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=78)	Diferența (95% II) 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)

Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul initial până în Săptămâna 24 și IGA PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24 ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)
Modificarea procentuală a WI-NRS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81, -12,51)
Modificarea DLQI față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34, -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42, -4,36)
Modificarea durerii cutanate-NRS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
Modificarea HADS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE) ^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52, -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73, -1,19)

^aNeajustat pentru multiplicitate în PRIME.

^bSubiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau la care datele au lipsit au fost considerați non-responsivi.

^cSubiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau care l-au întrerupt din cauza lipsei eficacității au fost imputați utilizând cea mai proastă observație efectuată; alte date lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă.

SE = criteriu secundar de evaluare

Debutul acțiunii în modificarea WI-NRS față de momentul inițial, definit ca primul moment în timp în care diferența față de placebo a fost și a rămas semnificativă (nominal $p<0,05$) în media săptămânală a WI-NRS zilnic, a fost observat chiar de la Săptămâna 3 în studiul PRIME (Figura 7a) și Săptămâna 4 în studiul PRIME2 (Figura 7b).

Figura 7. Modificarea medie procentuală față de momentul inițial în WI-NRS în PRIME și PRIME2 până la săptămâna 24

Fig 7a. PRIME

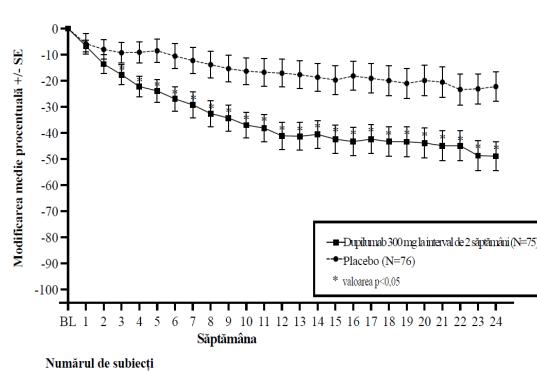
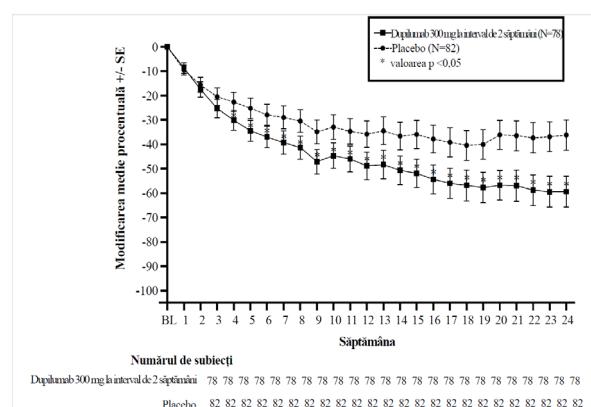


Fig 7b. PRIME2



O proporție mai mare de pacienți a prezentat îmbunătățiri al scorului WI-NRS de ≥ 4 puncte față de momentul inițial până în Săptămâniile 4 și 11 în grupul cu dupilumab comparativ cu grupul cu placebo în PRIME (Figura 8a nominal $p<0,007$) și respectiv PRIME2 (Figura 8b nominal $p<0,013$), iar această diferență a rămas semnificativă pe parcursul perioadei de tratament.

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

Fig 8a. PRIME

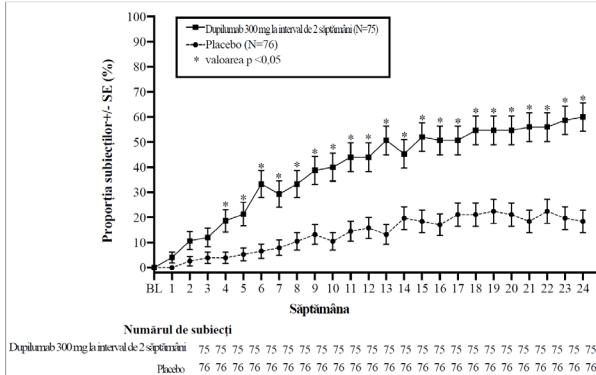
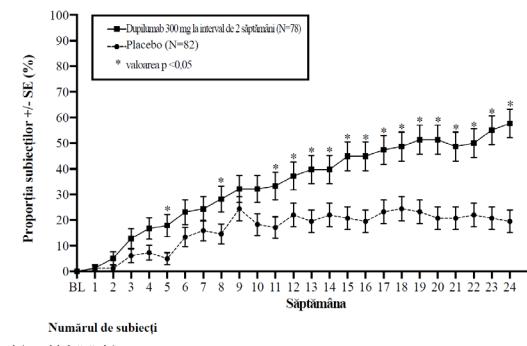


Fig 8b. PRIME2



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)

Adulți și copii cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani cu EE

Programul de dezvoltare a esofagitei eozinofilice (EE) a inclus un protocol din trei părți de până la 52 de săptămâni (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) urmate de un studiu de extensie cu tratament activ cu o durată de 28 de săptămâni (TREET Partea C) la pacienți adulți și copii cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani, excludând pacienții cu greutatea <40 kg. Toți pacienții înscriși în TREET Părțile A și B au eşuat 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 perioada 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 vîrstei la momentul vizitei de screening (cu vîrstă 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 vîrstă 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 vîrstă 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 corticosteroizi sistemic 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-ERESFS) 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 27.

Tabelul 27: Caracteristicile demografice și de referință (TREET Părțile A și B)

Parametru	TREET Partea A (N=81)	TREET Partea B (N=240)
Vârstă 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)
Durată 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 28.

Tabelul 28: 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% IJ) ^d	Dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW N=80	Placebo N=79	Diferențe vs. placebo (95% IJ) ^d
Criterii finale co-primare de evaluare						
Proportia 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 bisăptămâna 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 anomaliei 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.

Proportia de pacienti 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 medii 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 vîrstă de 12 ani și peste (TREET Partea A și C)

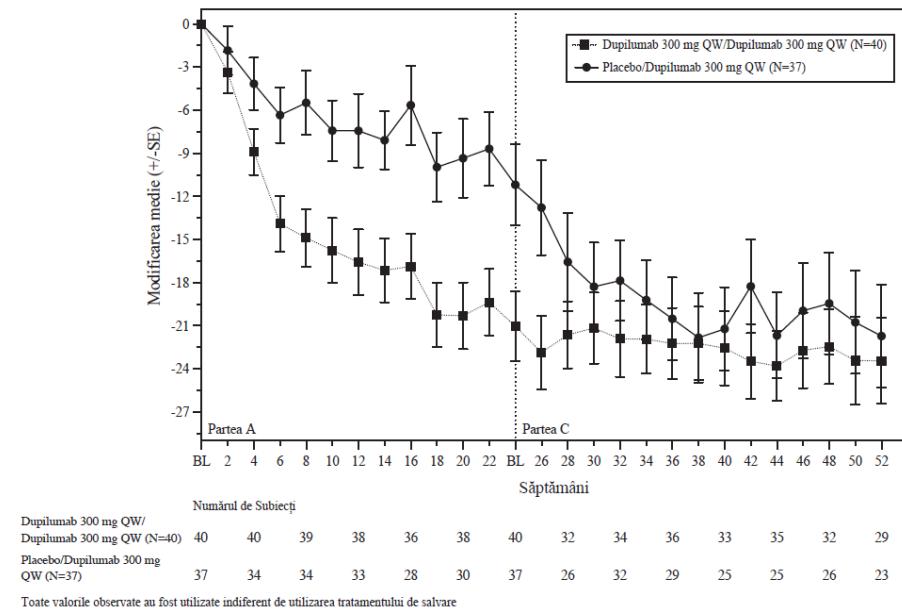
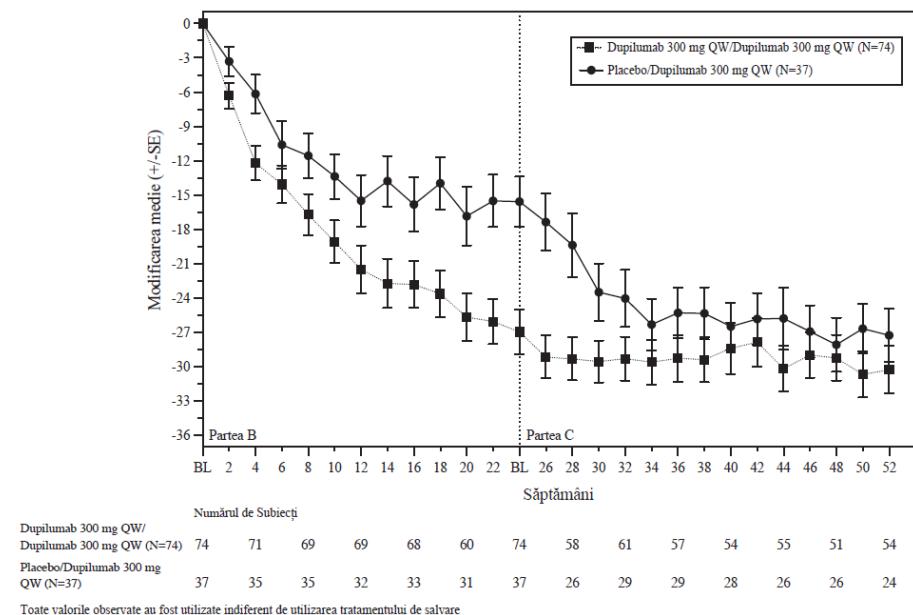


Figura 10. Modificarea medie față de valoarea inițială a scorului DSQ în timp la pacienții diagnosticați cu EE cu vîrstă de 12 ani și peste (TREET Părțile B și C)



În concordanță cu îmbunătățirea scorului total DSQ în TREET Părțile A și B, au fost observate îmbunătățiri semnificative nominal 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 cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE

Eficacitatea și siguranța dupilumab au fost evaluate la copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE, într-un studiu cu două părți, cu durata de până la 52 de săptămâni (KIDS Partea A și Partea B pentru EE). Toți pacienții înscriși au esuat în terapia medicamentoasă convențională (inhibitori ai pompei de protoni), 77,5% au fost tratați cu o altă terapie medicamentoasă convențională (corticosteroizi topici administrați prin înghițire) înainte de includere și 53,5% dintre pacienți au fost controlați inadecvat, nu au tolerat sau au avut contraindicații pentru tratamentul topic cu corticosteroizi administrați prin înghițire. Pacienții eligibili au avut ≥ 15 eozinofile intraepiteliale per câmp de mare putere (eos/hpf) în poftida unei scheme de tratament cu un inhibitor al pompei de protoni (IPP), fie înainte, fie în timpul perioadei de selecție și antecedente de semne și simptome ale EE. Partea A a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentric, controlat cu placebo, cu durată de 16 săptămâni. Partea B a fost o perioadă de extensie a tratamentului activ, care a evaluat schemele de tratament cu dupilumab timp de încă 36 de săptămâni.

Partea A a evaluat dupilumab comparativ cu placebo corespunzător la schemele de dozare bazate pe greutatea corporală (≥ 5 până la < 15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥ 15 până la < 30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥ 30 până la < 60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W). Schemele de dozare recomandate pentru dupilumab au fost selectate pentru copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani, cu greutatea ≥ 40 kg (300 mg în fiecare săptămână QW) pe baza simulărilor cu un model farmacocinetice populațional pentru a corespunde expunerilor la pacienți adulți și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani cu EE care au administrat 300 mg în fiecare săptămână QW, pentru care s-a observat eficacitate histologică și simptomatică [vezi pct. 5.1 și pct. 5.2].

În Partea A au fost înrolați în total 71 de pacienți. Vârsta medie a fost de 7 ani (interval între 1 an și 11 ani), greutatea mediană a fost de 24,8 kg, 74,6% dintre pacienți au fost de sex masculin, 87,3% au fost caucazieni, 9,9% au fost de rasă neagră și 1,4% au fost asiatici. Un total de 55 de pacienți din Partea A au continuat în Partea B.

Criteriul primar de evaluare privind eficacitatea în Partea A a fost proporția de pacienți care au obținut remisiunea histologică, definită ca un număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤ 6 eos/hpf în săptămâna 16. Criteriile secundare de evaluare au inclus proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene de < 15 eos/hpf și modificarea față de intrarea în studiu a următoarelor: numărul 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 al etapei din EoEHSS și modificarea absolută a scorului de referință EE-Endoscopic (EoE-EREFs). Impactul asupra semnelor de EE a fost măsurat utilizând rezultatele raportate de observator; Chestionarul pediatric privind semnele/simptomele EE – pentru persoana care îngrijește pacientul (PESQ-C) a evaluat proporția de zile cu unul sau mai multe semne de EE și Scorul pediatric al simptomelor de esofagită eozinofilică (PEESS) a evaluat frecvența și severitatea semnelor de EE. Rezultatele privind eficacitatea dupilumab din studiul KIDS Partea A sunt prezentate în tabelul 29 și mai jos.

Tabelul 29: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în săptămâna 16 la pacienții diagnosticați cu EE cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani (KIDS Partea A pentru EE)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Diferențe vs. placebo (95% IJ)
Criteriu primar de evaluare			
Proporția pacienților care obțin remisie histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Diferențe vs. placebo (95% IJ)
Criterii secundare de evaluare			
Proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile esofagiene intraepiteliale <15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Valoarea medie LS a modificării procentuale față de valoarea inițială a numărului maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene (eos/hpf) (ES) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de grad din EoEHSS (0-3 ^d) (ES)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de etapă din EoEHSS (0-3 ^d) (ES)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială din EoE-EREFS (0-18 ^e) (ES)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^aDUPIXENT a fost evaluat la scheme de dozare în funcție de greutatea corporală: ≥5 până la <15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥15 până la <30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥30 până la <60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W).

^bPentru remisiunea histologică, diferența procentajelor este estimată utilizând metoda Mantel-Haenszel, cu ajustări pentru grupul de greutate inițial (≥5 până la <15 kg, ≥15 până la <30 kg și ≥30 până la <60 kg).

^cDiferența în ceea ce privește modificarea absolută sau modificarea procentuală este estimată utilizând modelul ANCOVA cu măsurătoarea inițială drept covariată și tratamentul, grupurile de greutate inițială (≥5 până la <15 kg, ≥15 până la <30 kg și ≥30 până la <60 kg) ca factori fixi.

^dScorurile EoEHSS variază de la 0 la 3; scorurile mai mari indică o mai mare severitate și amplitudine a anomaliei histologice.

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

O proporție mai mare de pacienți randomizați la dupilumab a obținut remisiune histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤6 eos/hpf) comparativ cu placebo în Partea A. Proporția subiecților cu remisiune histologică observată după 16 săptămâni de tratament în Partea A a fost menținută timp de 52 de săptămâni în Partea B.

Ameliorarea numerică a proporției de zile cu unul sau mai multe semne de EE (PESQ-C) a fost observată după 16 săptămâni de tratament cu dupilumab în Partea A și a fost menținută timp de 52 de săptămâni în Partea B.

Ameliorarea semnificativă nominală a frecvenței și severității semnelor de EE (Scorul pediatric al simptomelor de esofagă eozinofilică (PEESS-C)) a fost observată după 16 săptămâni de tratament în Partea A. Scorul PEESS-C nu a fost măsurat în Partea B.

Eficacitatea clinică în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Programul pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) a inclus două studii randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, cu grupuri paralele, controlate cu placebo (BOREAS și NOTUS) cu durată tratamentului de 52 de săptămâni, care au înrolat în total 1874 de pacienți adulți cu BPOC pentru a evalua dupilumab ca terapie adăugată de întreținere.

Ambele studii au înrolat pacienți cu un diagnostic de BPOC cu limitare moderată până la severă a fluxului de aer (raportul VEMS(1)/FVC post-bronchodilatator <0,7 și VEMS(1) post-bronchodilatator de 30% până la 70%), tuse productivă cronică timp de cel puțin 3 luni în ultimul an și un număr minim de eozinofile în sânge de 300 celule/ μ l la screening. Pacienții erau inadecvat controlați având un scor pentru dispnee al Consiliului de Cercetare Medicală (CMR) ≥ 2 (interval 0-4) și un istoric de exacerbări de cel puțin 2 exacerbări moderate sau 1 severă în anul precedent, în pofida administrării terapiei triple de întreținere, constând dintr-un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA), beta-agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și corticosteroid inhalator (CSI). Pacienților li s-a permis să primească terapie de întreținere constând dintr-un LAMA și un LABA, dacă un CSI nu a fost adecvat. Exacerbările au fost definite ca severitate moderată, dacă a fost necesar tratament cu corticosteroizi sistemici și/sau antibiotice sau severe, dacă acestea au dus la spitalizare sau supraveghere timp de peste 24 de ore într-o secție de urgențe sau unitate de îngrijiri de urgență.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni sau placebo, în plus față de tratamentul de întreținere de fond, timp de 52 de săptămâni.

În ambele studii, criteriul principal de evaluare a fost rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC în timpul perioadei de tratament de 52 de săptămâni. Criteriile de evaluare secundare au inclus modificarea față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronchodilatator în populația generală și în subgrupul de pacienți cu FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial în săptămânilile 12 și 52, modificarea față de momentul inițial a scorului total din Chestionarul St. George privind funcția respiratorie (SGRQ) în săptămâna 52 și rata anualizată de exacerbări moderate sau severe ale BPOC în subgrupul de pacienți cu FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial în timpul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Datele demografice și caracteristicile la momentul inițial ale studiilor BOREAS și NOTUS sunt furnizate în tabelul 30.

Tabelul 30: Date demografice și caracteristici la momentul inițial (BOREAS și NOTUS)

Parametru	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Vârstă medie (ani) (\pm DS)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Subiecți de sex masculin (%)	66,0	67,6
Subiecți de rasă caucaziană (%) ^c	84,1	89,6
Media istoricului de fumători (pachet-ani) (\pm DS)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Fumători actuali (%)	30	29,5
Emfizem (%)	32,6	30,4
Durata medie a BPOC (ani) (\pm DS)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Numărul mediu de exacerbări moderate ^a sau severe ^b în anul precedent (\pm DS)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Numărul mediu al exacerbărilor severe ^b în anul precedent (\pm DS)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Medicații de fond pentru BPOC la randomizare: CSI/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Valoare medie a raportului VEMS(1)/CVF post-bronchodilator (\pm DS)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Valoare medie VEMS(1) pre-bronchodilator (l) (\pm DS)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Valoare medie VEMS(1) post-bronchodilator (l) (\pm DS)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
VEMS(1) post-bronchodilatator prezis, valoare medie exprimată procentual (%) (\pm DS)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
VEMS(1) post-bronchodilatator prezis <50%, valoare medie exprimată procentual (%) (\pm DS)	467 (49,7)	478 (51,3)
Valoare medie a scorului total SGRQ (\pm DS)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)

Valoare medie a scorului total E-RS:BPOC (\pm DS)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Valoare medie a scorului BODE (\pm DS)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
FeNO, valoare medie exprimată în ppb (părți pe miliard) (\pm DS)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Număr mediu de eozinofile la momentul inițial (\pm DS), celule/ μ l	401 (298)	407 (336)
Număr median de eozinofile în sânge la momentul inițial (celule/ μ l) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

CSI = corticosteroid inhalator; LAMA = antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune; LABA = agonist beta cu durată lungă de acțiune; VEMS(1) = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; CVF = capacitate vitală forțată; FeNO = fracția oxidului nitric în aerul expirat; BODE = indice de masă corporală, obstrucție a fluxului de aer, dispnee, capacitate de efort

^aExacerbări tratate fie cu corticosteroizi sistemici și/sau antibiotice

^bExacerbări care necesită spitalizare sau supraveghere timp de peste 24 de ore într-o secție de urgențe sau o unitate de primiri urgențe

^cÎn BOREAS, 0,5% dintre participanți erau de culoare și 14,3% erau asiatici. În studiul NOTUS, 1,3% dintre participanți erau de culoare și 1,1% erau asiatici.

Exacerbări

În ambele studii, dupilumab a demonstrat o reducere semnificativă statistică a ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugat la tratamentul de întreținere de fond (vezi tabelul 31).

Tabelul 31: Rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC în BOREAS și NOTUS

Studiu	Tratament (N)	Rata (exacerbări/an)	Raportul ratei vs placebo (95% I \bar{I})	Reducerea ratei de exacerbare vs placebo (%)
Criteriu de evaluare primar: Exacerbări moderate ^a sau severe ^b ale BPOC				
BOREAS	Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857) ^c	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg o dată la 2 săptămâni (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823) ^d	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Componența cumulată a criteriului de evaluare primar ^e : Exacerbări severe ^b ale BPOC				
BOREAS and NOTUS	Dupilumab 300 mg o dată la 2 săptămâni (N=938)	0,08	0,674 (0,438 to 1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

^aExacerbări tratate fie cu corticosteroizi sistemicii și/sau antibiotice

^bExacerbări care necesită spitalizare sau supraveghere timp de >24 de ore într-o secție de urgență/o unitate de îngrijiri de urgență sau care au ca rezultat decesul

^cvaloare p = 0,0005

^dvaloare p = 0,0002

^eAnaliza componentei criteriului de evaluare primar nu a fost ajustată pentru multiplicitate

În ambele studii, numărul mediu cumulat de exacerbări moderate sau severe observate pe parcursul a 52 de săptămâni a fost mai mic la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab comparativ cu placebo (vezi figura 11a și 11b).

Figura 11: Numărul mediu cumulat de exacerbări moderate sau severe ale BPOC pe parcursul a 52 de săptămâni în BOREAS și NOTUS

Fig 11a. BOREAS

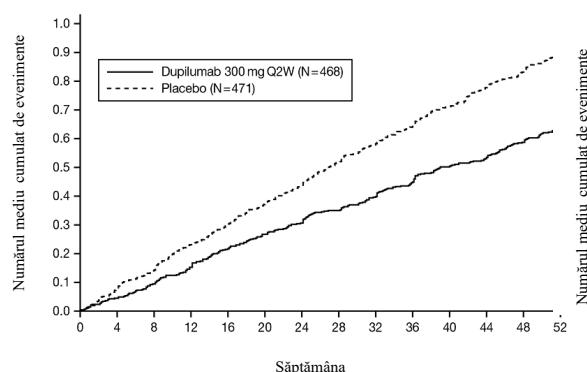
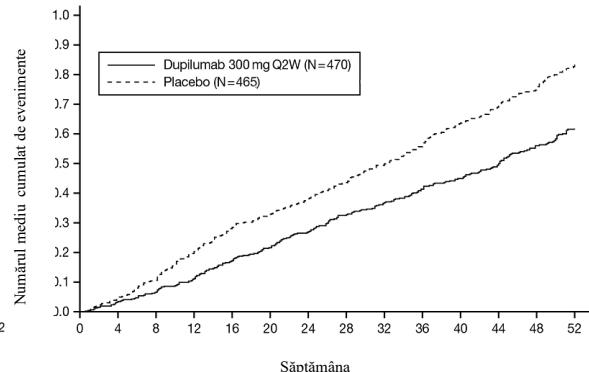


Fig 11b. NOTUS



Perioada de timp până la prima exacerbare moderată sau severă a BPOC a fost mai lungă pentru pacienții cărora li s-a administrat dupilumab comparativ cu placebo în BOREAS (Risc relativ: 0,803; I² 95%: 0,658, 0,980) și NOTUS (Risc relativ: 0,71; I² 95%: 0,57, 0,889).

În cadrul analizei subgrupurilor de pacienți cu FeNO inițial mai crescut (≥ 20 ppb) în BOREAS (N=383), tratamentul cu dupilumab a redus semnificativ statistic rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC comparativ cu placebo (Raportul cotelor: 0,625; I² 95%: 0,45, 0,869; p=0,005). În studiul NOTUS, tratamentul cu dupilumab a determinat o reducere semnificativă nominală a ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC la subgrupul de pacienți cu FeNO (≥ 20 ppb) la momentul inițial (N=355) comparativ cu placebo (Raportul cotelor: 0,471; I² 95%: 0,328, 0,675; p<0,0001).

Reducerile ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe au fost observate la toate subgrupurile predefinite, inclusiv vîrstă, sexul, rasa, statutul de fumător, numărul de eozinofile din sânge, numărul de exacerbări din anul anterior (≤ 2 , 3 și ≥ 4), CSI în doză mare la momentul inițial și VEMS(1) (<50%, $\geq 50\%$). La pacienții cu emfizem, reducerea ratei exacerbărilor moderate sau severe a fost în concordanță cu populația generală.

Funcția pulmonară

În ambele studii, dupilumab a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămânilor 12 și 52, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugat la terapia de întreținere de fond (vezi tabelul 32). S-au observat ameliorări mai mari ale funcției pulmonare (modificarea medie a LS față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator) la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo, începând chiar de la săptămâna 2 (BOREAS) (prima evaluare) și săptămâna 4 (NOTUS) și au fost susținute în săptămâna 52 (a se vedea figurele 12a și 12b).

În BOREAS, s-au observat ameliorări rapide ale VEMS(1) post-bronhodilatator, ale raportului VEMS(1) post-bronhodilatator/CVF și ale CVF pre-bronhodilatator în cazul tratamentului cu dupilumab, comparativ cu placebo, începând chiar din săptămâna 2 (prima evaluare) și până în

săptămâna 52. În studiul NOTUS, s-au observat îmbunătățiri rapide ale VEMS(1) post-bronhodilatator și ale raportului post-bronhodilatator VEMS(1)/CVF în cazul tratamentului cu dupilumab, comparativ cu placebo, începând chiar de la săptămâna 8 și respectiv săptămâna 2, și s-au menținut până în săptămâna 52.

Tabelul 32: Modificarea medie față de momentul inițial a criteriilor de evaluare privind funcția pulmonară în BOREAS și NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=468)	Placebo (N=471)	Diferența (95% II) pentru Dupilumab vs. Placebo	Dupilumab (N=470)	Placebo (N=465)	Diferența (95% II) pentru Dupilumab vs. Placebo
Modificarea VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 12 față de momentul inițial, media LS (ES)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 to 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 to 0,124) ^f
Modificarea VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 față de momentul inițial, media LS (ES) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 to 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 to 0,113) ^g
Modificarea VEMS(1) post-bronhodilatator de la intrarea în studiu până în săptămâna 12, media LS (ES)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 to 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 to 0,121) ^h
Modificarea față de momentul inițial a raportului post-bronhodilatator VEMS(1)/CVF în săptămâna 12, media LS (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 to 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 to 0,028) ⁱ
Modificarea față de momentul inițial a pre-bronhodilatator CVF în săptămâna 12, media LS (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 to 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 to 0,126) ^j

LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate; ES = eroare standard; VEMS(1) = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; CVF = capacitate vitală forțată;

^avaloare p < 0,0001, ^bvaloare p = 0,0003 (toate semnificative statistic comparativ cu placebo, cu ajustare pentru multiplicitate)

^cvaloare nominală p = 0,0010, ^dvaloare nominală p = 0,0016, ^evaloare nominală p = 0,0103

^fvaloare p = 0,0001, ^gvaloare p = 0,0182 (toate semnificative statistic comparativ cu placebo, cu ajustare pentru multiplicitate)

^hvaloare nominală p = 0,0042, ⁱvaloare nominală p = 0,0020, ^jvaloare nominală p = 0,0327

^kRezultatele privind eficacitatea pentru modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 sunt prezentate pentru 721 din 935 de pacienți care au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni sau au întrerupt studiul la momentul analizei datelor.

Figura 12: Modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator (I) în timp la BOREAS și NOTUS^a

Fig12a. BOREAS

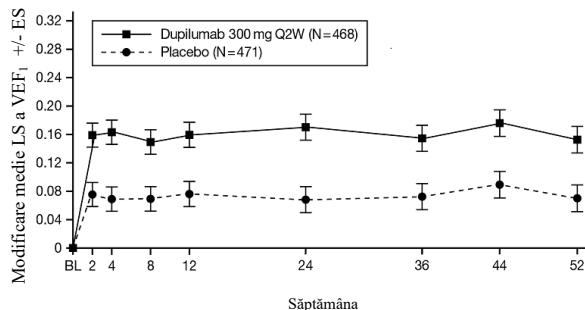
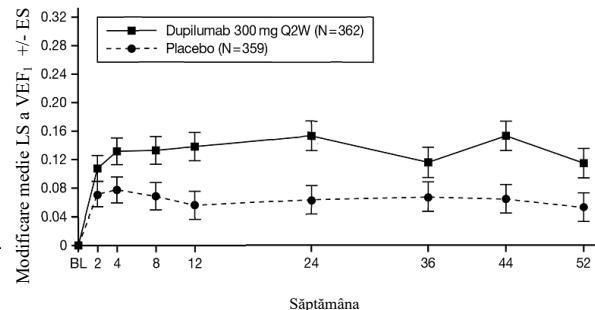


Fig12b. NOTUS



^aRezultatele privind eficacitatea pentru modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 sunt prezentate pentru 721 din 935 de pacienți care au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni sau au întrerupt studiul la momentul analizei datelor.

În analiza subgrupului de pacienți cu FeNO la momentul inițial mai mare (≥ 20 ppb) în BOREAS (N=383), tratamentul cu dupilumab a îmbunătățit semnificativ statistic VEMS(1) pre-bronhodilatator față de momentul inițial în săptămâna 12 (modificare medie LS: 0,232 dupilumab față de 0,108 placebo; diferență medie LS: 0,124 [I \hat{I} 95%: 0,045, 0,203]; p=0,002) și săptămâna 52 (modificare medie LS: 0,247 dupilumab față de 0,120 placebo; diferență medie LS: 0,127 [I \hat{I} 95%: 0,042, 0,212]; p=0,003) comparativ cu placebo. În studiul NOTUS, s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic față de momentul inițial la subgrupul de pacienți cu FeNO la momentul inițial mai mare (≥ 20 ppb) în săptămâna 12 (N=355; modificare medie LS: 0,221 dupilumab față de 0,081 placebo; diferență medie LS: 0,141 [I \hat{I} 95%: 0,058, 0,223]; p=0,001). Tratamentul cu dupilumab a îmbunătățit VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 la subgrupul de pacienți cu FeNO inițial mai crescut (≥ 20 ppb) comparativ cu placebo în NOTUS (N=264; modificare medie LS: 0,176 dupilumab față de 0,095 placebo; diferență medie LS: 0,081[I \hat{I} 95%: -0,019, 0,181]), dar nu a îndeplinit semnificația statistică.

S-au observat îmbunătățiri ale funcției pulmonare, măsurate prin VEMS(1) pre-bronhodilatator, la toate subgrupurile predefinite, inclusiv vârstă, sexul, rasa, statutul de fumător, numărul de eozinofile din sânge, numărul de exacerbări din anul anterior (≤ 2 , 3 și ≥ 4), valoarea CSI în doză mare la momentul inițial și valoarea VEMS(1) post-bronhodilatator preconizată la momentul inițial (<50%, $\geq 50\%$). La pacienții cu emfizem, îmbunătățirea funcției pulmonare măsurată prin VEMS(1) pre-bronhodilatator a fost consecventă cu populația generală.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

În BOREAS, s-a observat o ameliorare semnificativă statistic a scorului total SGRQ la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo (modificarea medie a LS: -9,73 dupilumab față de -6,37 placebo; diferență medie a LS: -3,36 [I \hat{I} 95%: -5,46, -1,27]; p=0,0017). În studiul NOTUS, dupilumab a îmbunătățit nominal scorul total SGRQ în săptămâna 52 comparativ cu placebo (modificarea medie a

LS: -9,82 dupilumab față de -6,44 placebo; diferența medie a LS: -3,37; I² 95%: -5,81, -0,93]; p=0,007).

Pacienți cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70%

Pacienții cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70% la selecție au fost excluși din BOREAS și NOTUS. Cu toate acestea, sunt disponibile date limitate la pacienții cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70% la momentul inițial.

Copii și adolescenti

Dermatită atopică

Siguranța și eficacitatea dupilumab au fost stabilite la copii cu vârstă 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 adolescenti cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, în studiul AD-1652, care a inclus 367 copii cu vârstă 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 adolescenti cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 17 ani, inclusiv 275 adolescenti, 368 copii cu vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani și 180 copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani. Siguranța și eficacitatea au fost în general consecvente la copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani, între 6 ani și 11 ani, adolescenti (12 ani până la 17 ani) și adulți cu dermatită atopică (vezi pct. 4.8). Siguranța și eficacitatea la copii cu vârstă < 6 luni cu dermatită atopică nu au fost stabilite.

Astm bronșic

În studiul QUEST au fost înrolați în total 107 adolescenti cu vârstă 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 adolescenti, 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 adolescenti a fost, în general, similar cu cel al adulților.

Un total de 89 adolescenti cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, au fost înrolați în studiul pe termen lung, deschis (TRAVERSE). 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 vârstă 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 vârstă 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 adolescenti (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 vârstă < 6 ani nu au fost stabilite.

Esofagită eozinofilică

Siguranța și eficacitatea dupilumab pentru tratamentul EE au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 1 an și 17 ani. Utilizarea dupilumab la această populație este susținută de studii adecvate și bine controlate și de date farmacocinetice suplimentare. Un număr total de 72 de copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani a fost tratat cu dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW sau placebo timp de 24 de săptămâni (TREET Părțile A și B). Dintre aceștia, au existat 37 de pacienți tratați cu dupilumab în Părțile A și B; 34 au continuat tratamentul cu 300 mg în fiecare săptămână QW timp de încă 28 de săptămâni (Partea TREET C). Un total de 71 de pacienți copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani a fost tratat cu dupilumab 100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W, 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W, 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W sau placebo timp de 16 săptămâni (KIDS Partea A pentru EE). Dintre aceștia, au existat 37 de pacienți tratați cu dupilumab în Partea A, toți au continuat tratamentul cu aceste scheme de tratament cu dupilumab timp de încă 36 de săptămâni (KIDS Partea B pentru EE). Utilizarea dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW la pacienții cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE cu o greutate corporală \geq 40 kg este, de asemenea, susținută de o analiză farmacocinetică populațională [vezi pct. 5.1]. Siguranța și eficacitatea dupilumab la adulți, adolescenți și copii au fost similare [vezi pct. 4.8 și pct. 5.1].

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). 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, prurigo nodularis și bolii pulmonare obstructive cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Obligațiile legate de planurile de investigații pediatrice pentru dermatita atopică și EE au fost îndeplinite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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 plasmaticе 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, EE și BPOC variind între 61% și 64%, potrivit analizei farmacocinetice (FC) populaționale.

Valorile concentrației plasmaticе 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 plasmaticе minime la starea de echilibru a variat de la $55,3 \pm 34,3$ µg/ml la $81,5 \pm 43,9$ µg/ml în cazul dozei de 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni, de la $172 \pm 76,6$ µg/ml la $195 \pm 71,7$ µg/ml în cazul dozei de 300 mg, administrate în fiecare săptămână și de la $29,2 \pm 18,7$ la $36,5 \pm 22,2$ µg/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 plasmatic mai mari, eliminarea dupilumab se realizează în principal prin intermediul unei căi proteolitice nesaturabile, în timp ce la concentrații plasmatic mai scăzute predomină eliminarea non-liniară saturabilă a IL-4R α mediată de ținta farmacologică. După atingerea stării de echilibru corespunzătoare administrației 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 plasmatic 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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani și, respectiv, la copii cu vîrstă mai mică de 6 ani.

Liniaritate/non-liniaritate

Datorită clearance-ului non-liniar, expunerea la dupilumab, cuantificată cu ajutorul ariei de sub curba concentrației plasmatic în funcție de timp, crește în paralel cu doza, într-o manieră mai mult decât proporțională, după administrația 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 sistemică la dupilumab.

Vârstnici

Dintre cei 1539 de pacienți cu dermatită atopică, care includ pacienții cu dermatită atopică a mâinilor și picioarelor expuși la administrația dupilumab în cadrul unui studiu de fază 2 pentru stabilirea dozelor sau în studii clinice de fază 3 controlate cu placebo, un număr total de 71 pacienți aveau vîrstă de 65 de ani sau mai mult. Deși nu au fost observate diferențe din perspectiva siguranței sau a eficacității între pacienții adulți și cei mai tineri cu dermatită atopică, numărul pacienților cu vîrstă 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 vîrstă a fost asociată cu vreun impact clinic relevant asupra expunerii sistemică la dupilumab. Totuși, în această analiză au fost inclusi doar 61 de pacienți cu vîrstă peste 65 de ani.

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

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

Dintre cei 152 de pacienți diagnosticați cu PN expuși la dupilumab, un număr total de 37 au avut vîrstă de 65 de ani sau peste. Un total de 8 pacienți au avut vîrstă de 75 de ani sau peste. Eficacitatea și siguranța la aceste grupe de vîrstă 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.

Din cei 1872 de pacienți cu BPOC expuși la dupilumab, un total de 1071 au avut vârsta de 65 de ani și peste, inclusiv 244 de pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste. Eficacitatea și siguranța la această grupă de vârstă au fost similare cu populația totală de studiu.

Rasă

În cadrul analizei farmacocinetice populatională, 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 farmacocinetica populatională 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 plasmatici 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 populatională, 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 \pm SD a concentrației plasmatici 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 (≥ 15 kg) în AD-1652, valoarea medie \pm DS a concentrației plasmatici 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 (≥ 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 \pm SD a concentrației plasmatici minime la starea de echilibru a fost $108 \pm 53,8$ μ g/ml. Pe baza simulărilor farmacocineticei, 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 \pm SD a concentrației plasmatici 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 vârstă 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 vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani. Concentrațiile medii ±DS la starea de echilibru pentru dupilumab au fost de $107 \pm 51,6$ µg/ml și, respectiv $46,7 \pm 26,9$ 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 $58,4 \pm 28,0$ µg/ml și, respectiv, $85,1 \pm 44,9$ µg/ml. La copiii cu vârstă 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 prezise 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 vârstă 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 prezise similare cu cele demonstate ca fiind eficace 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 vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani cu esofagită eozinofilică cu o greutate ≥ 40 kg au fost înscrisi în TREET Părțile A și B, cărora li s-a administrat o doză de 300 mg în fiecare săptămână (QW). Concentrația minimă medie ± DS de dupilumab la starea de echilibru a fost de $227 \pm 95,3$ µg/ml.

Într-un studiu clinic (KIDS Partea A pentru EE), farmacocinetica dupilumab a fost investigată la 36 de copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE care au fost tratați cu dupilumab [≥ 5 până la <15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥ 15 până la <30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥ 30 până la <60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W)], concentrația minimă medie ± DS de dupilumab la starea de echilibru a fost de $163 \pm 60,8$ µg/ml.

S-au efectuat simulări pentru copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani, cu un model farmacocinetice populațional pentru a prezice concentrațiile minime de dupilumab la starea de echilibru, după cum urmează: ≥ 15 până la <30 kg cărora li s-au administrat 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (170 ± 78 µg/ml); ≥ 30 până la <40 kg cărora li s-au administrat 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (158 ± 63 µg/ml); sau ≥ 40 kg cărora li s-au administrat 300 mg în fiecare săptămână QW (276 ± 99 µg/ml). Concentrațiile minime la starea de echilibru au fost, de asemenea, simulate pentru pacienții adulți și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani și pentru pacienții cu greutatea cuprinsă între ≥ 30 și <40 kg cărora li s-au administrat 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (159 ± 61 µg/ml).

BPOC

BPOC nu apare în mod normal la copii. Farmacocinetica dupilumab nu a fost studiată la pacienți copii și adolescenți (cu vârstă <18 ani) cu BPOC.

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 repetitive (inclusiv criterii 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 excipientilor

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, seringa preumplută sau stiloul injector (pen-ul) preumplut pot fi scoase din frigider și păstrate în ambalaj timp de până la 14 zile la temperatură 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 frigidului 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 congelează.

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 preumplete
- Ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplete

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

Este posibil ca nu toate mărimele 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 preumplete 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, seringa 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 PIATĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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.

Excipienti cu efect cunoscut

Acest medicament conține 2,28 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 200 mg (1,14 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție sterilă, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la slab gălbui, 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 vârstă de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 11 ani

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

Astmul bronșic

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat la adulți și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însotit 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 vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupixent este indicat la copii cu vârstă 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.

Esofagită eozinofilică (EE)

Dupixent este indicat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 1 an și peste, cu o greutate de cel puțin 15 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 initială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.

Adolescenți (vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

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

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

Greutate corporală a pacientului	Doză initială	Doze ulterioare (administrate 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 vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

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

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

Greutate corporală a pacientului	Doză initială	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 vîrstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani

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

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vîrstă 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 utilizati inhibitori de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum față, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.

Trebuie avută în vedere intreruperea 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 intreruperea 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 vîrstă 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 concomitantă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitantă, însotită 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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

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

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

Greutate corporală a pacientului	Dozele inițiale 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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobată, 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.

Esofagită eozinofilică (EE)

Doza recomandată de dupilumab la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 1 an și peste, având o greutate de cel puțin 15 kg, este specificată în tabelul 5.

Tabelul 5: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 1 an și peste, având EE

Greutate corporală a pacientului	Doze
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)
30 kg până la mai puțin de 40 kg	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)
40 kg sau peste	300 mg în fiecare săptămână (QW)

Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată.

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

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (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 vârstă 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 vârstă 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 vârstă sub 6 ani, având astm bronșic sever, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârstă sub 1 an sau cu o greutate corporală < 15 kg, 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 vârstă de 2 ani și peste. Seringa preumplută de dupilumab este destinată utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârstă de 6 luni și peste. Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârstă 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 indicațiile care necesită o doză inițială de 400 mg (vezi Posologie la pct. 4.2), se administrează consecutiv două injecții de 200 mg în locuri de injectare 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 adekvat. 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 vârstă de 12 ani și peste, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copiii cu vârstă 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 sau BPOC

Dupilumab nu trebuie utilizat pentru tratamentul simptomelor acute de astm bronșic sau al exacerbărilor acute ale astmului bronșic sau BPOC. 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 sistémice ale sindromului de întrerupere și/sau poate demasca afecțiuni suprimate anterior de tratamentul cu corticosteroizi sistémici.

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 însotite de eozinofilie

La pacienții 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 însotită de poliangeită (GEPA). La pacienții adulți cu astm bronșic concomitant, 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 însotită 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 infestează în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării. La copiii cu vîrstă 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 conjunctivitate și keratită

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

Pacienții trebuie sfătuți să raporteze medicului simptomele oculare nou instalate sau agravate. Pacienții tratați cu dupilumab, în cazul cărora apar conjunctivitate 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 concomitant

Pacienții tratați cu dupilumab pentru astm bronșic concomitent nu trebuie să ajusteze dozele sau să opreasă 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 doza de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80 (E433)

Acest medicament conține 2,28 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 200 mg (1,14 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice.

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 acelular) (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 anticipatează apariția unui efect al dupilumab asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent. Din perspectiva analizei farmacocinetice populational, 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 (includ eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Ca reacție adversă suplimentară în EE și BPOC, au fost raportate echimoze la locul de administrare a injecției. În BPOC au fost raportate suplimentar reacții adverse la locul de administrare a injecției, cum ar fi indurație, erupție cutanată și dermatită. 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 6 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 6 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravitatii.

Tabelul 6: 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 limfaticice</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	Eruption 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 (includ 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 conjunctivitate 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 conjunctivitate 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 similară cu cele din brațul cu dupilumab, provenite din studiile placebo-controlate efectuate în dermatita atopică. La pacienții cu astm bronșic și BPOC, 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 topicală, 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 topicală și la 1,9% dintre pacienții din grupul în care a fost utilizat placebo + corticosteroizi cu administrare topicală. 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, RSCcPN și BPOC. 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 în EE și BPOC (BOREAS și NOTUS).

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; BOREAS și NOTUS).

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 siguranță, 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 durată 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 durată 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 diagnosticați 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 de 24 de săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE. Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare la pacienții cărora li s-a administrat placebo (41,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (35,8%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. În grupul de siguranță de 24 de săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE, au fost raportate infecții grave la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Nu au fost raportate infecții grave în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. Infecțiile tractului respirator superior compuse din mai mulți termeni, inclusiv, dar fără a se limita la, COVID-19, sinuzită și infecția tractului respirator superior, au fost numeric mai mari în cazul pacienților cărora li s-a administrat dupilumab (17,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (10,3%) în studiul TREET (Părțile A și B) pentru EE și la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (26,9%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (20,6%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE.

Nu s-a observat nicio creștere a incidenței generale a infecțiilor la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo în grupul de siguranță din studiile clinice BPOC. Infecțiile grave au fost raportate la 4,9% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 4,8% 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 neutralizați. 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 (vârstă 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 (vârstă 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 adulții cu dermatită atopică tratați cu dupilumab timp de până la 5 ani.

Aproximativ 16% dintre pacienții adolescenti 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 neutralizați.

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 neutralizați.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu vârstă de 1 an și peste cu EE cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW, 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 30 până la <60 kg), 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 15 până la <30 kg) sau 100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 5 până la <15 kg), timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; răspunsurile AAM nu au fost nici persistente, nici neutralizante.

Aproximativ 8% dintre pacienții cu BPOC cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și aproximativ 3% au prezentat anticorpi neutralizați.

Indiferent de grupa de vârstă sau populația de pacienți, până la 7% dintre pacienții din grupurile în care s-a administrat placebo au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-dupilumab; până la 3% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și până la 2% au prezentat anticorpi neutralizați.

Mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în scheme de tratament aprobată 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 adolescenti

Dermatită atopică

Adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 250 pacienți cu vârstă 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 vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu efectuat la 367 pacienți cu vârstă 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 adolescenti cu dermatită atopică.

Copii cu vârstă 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 vârstă 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 adolescenti cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 17 ani cu dermatită atopică.

Dermatita atopică a mâinilor și picioarelor

Siguranța dupilumab a fost evaluată la 27 de adolescenti cu vârstă 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 vârstă de 6 luni și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă.

Astm bronșic

Adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Un total de 107 adolescenti cu vârste cuprinse între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic, au fost înrolați în studiul QUEST cu durata 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 adolescenti, 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 durata de până la 52 săptămâni de tratament.

Copii cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârstă 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 \geq 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

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

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.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 11 ani

Siguranța dupilumab a fost evaluată într-un studiu la 101 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani cu EE (KIDS Partea A pentru EE). Profilul de siguranță al dupilumab la acești pacienți până în săptămâna 16 a fost similar cu profilul de siguranță observat la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu EE.

Un total de 98 pacienți care finalizau Partea A au primit opțiunea de a se înrola într-o perioadă de extensie cu tratament activ de 36 de săptămâni (KIDS Partea B pentru EE). Profilul de siguranță al dupilumab până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16.

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 pacienții 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 repetitive 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 broșic cu vîrsta 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.

Esofagita eozinofilică

Profilul de siguranță al dupilumab până în săptămâna 52 la adulți, adolescenți cu vîrsta de 12 ani și peste (TREET Partea C) și la copii cu vîrsta cuprinsă între 1 an și 11 ani (KIDS Partea B pentru EE) a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24 în studiul TREET Părțile A și B și în săptămâna 16 în studiul KIDS Partea A pentru EE.

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-4Ra/γc), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4Ra/IL-13Ra). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum sunt dermatita atopică, astmul bronșic 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 plasmaticice a lactat dehidrogenazei (LDH), un biomarker asociat cu activitatea bolii și severitatea dermatitei atopice.

La pacienții adolescenți și adulții 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 plasmaticice 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, și un 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 beneficiașeră anterior de imunosupresoare sistemiche. 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 7.

Tabelul 7: 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 intacte”), însotit 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 sistemicе 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, quantificate 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 \geq 21 (scala de la 0 la 72) și o afectare minimă a ariei suprafetei 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; \geq 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 \geq 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 caucaziene, 16,9% au fost de rasă neagră și 7,6% asiatici. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafetei 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 8 prezintă rezultatele stratificate în funcție de greutatea corporală inițială pentru schemele de administrare aprobată.

Tabelul 8: 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

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

Copii (cu vîrstă 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 vîrstă 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, vîrstă 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 caucidiană, 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 sistemică 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-primer 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 9.

Tabelul 9: 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% (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% (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 vîrstă cuprinsă între 4 ani și 5 ani) și IDQOL (la 77 de pacienți cu vîrstă 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 supravegheati 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 vîrstă 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 caucasană, 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%).

Proportia 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, II 95%: 8,84, 38,42). Proportia 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, II 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 vârstă 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/ μl 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/ μl 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 vârstă 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 vârstă 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-bronchodilatator 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 săptămânele 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 10 de mai jos.

Tabelul 10: Caracteristici demografice și la momentul inițial în studiile clinice efectuate pentru astm bronșic

Parametru	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Vârstă 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

eozinofile în sângele periferic sau valorile FeNO, au existat scăderi mai ample ale frecvenței exacerbărilor (tabelul 11 și tabelul 12).

Tabelul 11: 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 (I \hat{I} 95%)	Indice de frecvență (I \hat{I} 95%)		N	Frecvență (I \hat{I} 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), ^f valoare nominală p < 0,0001

Tabelul 12: Frecvența exacerbărilor severe în studiul QUEST, definită pe baza valorii inițiale a FeNO în subgrupuri

Tratament	Exacerbări pe an			Scădere exprimată %
	N	Frecvență (I \hat{I} 95%)	Indice de frecvență (I \hat{I} 95%)	
FeNO \geq 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 \geq 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 aggregate 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.

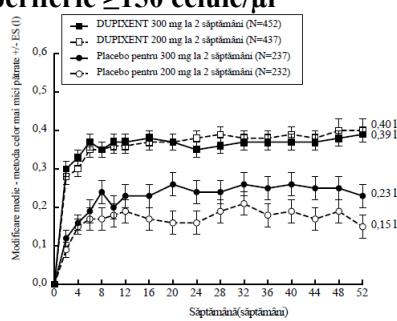
Funcție pulmonară

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 13 și tabelul 14).

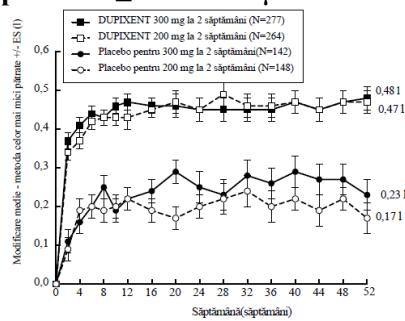
Au fost observate ameliorări semnificative ale VEMS încă din săptămâna 2, după administrarea primei doze de dupilumab, atât pentru concentrația de 200 mg, cât și pentru cea de 300 mg, aceste ameliorări menținându-se până în săptămâna 24 (DRI12544) și până în săptămâna 52 în studiul clinic QUEST (vezi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

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

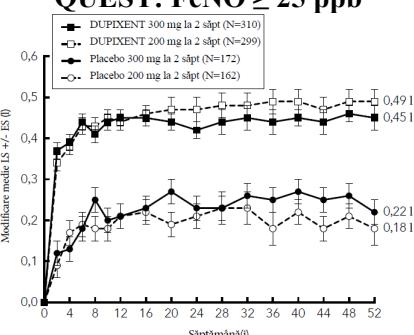
QUEST: eozinofile în sângele periferic \geq 150 celule/ μ l



QUEST: eozinofile în sângele periferic \geq 300 celule/ μ l



QUEST: FeNO \geq 25 ppb



Tabelul 13: 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 $p < 0,0001$ (semnificativ statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), ^fvaloare nominală $p < 0,0001$

Tabelul 14: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 și săptămâna 52, din perspectiva subgrupurilor 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 (I [†] 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 (I [†] 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 15). 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 15: 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 utilizati ca tratament de întreținere. Caracteristicile demografice la momentul inițial sunt prezentate în tabelul 10. 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 căruia 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 [I 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 [I 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 16.

Tabelul 16: 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 (% [I 95%]) (Dupilumab vs placebo)	75,91 29,39 ^b (15,67; 43,12)	46,51 36,83 ^b (18,94; 54,71)	79,54 42,71	42,71 34,53 ^b (19,08; 49,97)	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 100% $\geq 90\%$ $\geq 75\%$ $\geq 50\%$ $> 0\%$ Fără scădere sau creștere a dozei de CSO oral sau renunțare la participarea în studiu	54,3 58,0 72,8 82,7 87,7 12,3	33,3 34,8 44,9 55,1 66,7 33,3	60,4 66,7 77,1 85,4 85,4 14,6	31,7 34,1 41,5 53,7 63,4 36,6	52,6 54,4 73,7 86,0 89,5 10,5	28,1 29,8 36,8 50,9 66,7 33,3

	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 (I ² 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, ^b valoare nominală p < 0,0001, ^c valoare nominală p = 0,0001,

^d valoare nominală p = 0,0002

Studiu de extensie de lungă durată (TRAVERSE)

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 (TRAVERSE) (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 intreruperii administrării orale de corticosteroizi.

Studiu la copii (cu vârstă 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 vârstă 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 corespondent (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-bronchodilatator 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 17 de mai jos.

Tabelul 17: Date demografice și caracteristici inițiale pentru VOYAGE

Parametru	Eozinofile ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Eozinofile ≥ 300 celule/µl (N = 259)
Vârstă medie (ani) (DS)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Subiecți de sex feminin, %	34,3	32,8
Subiecți caucaziieni, %	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	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 18.

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 (I² 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 (I² 95%: 0,09, 0,24).

În populația definită de valori initiale 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 (I² 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 (I² 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 18.

Tabelul 18: 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 (I ² 95%)	Indice de frecvență (I ² 95%)	N	Frecvență (I ² 95%)	Indice de frecvență (I ² 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)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)	
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 (I ² 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 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)
Placebo	110	5,32		80	4,83	
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 (I ² 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I ² 95%)

Tratament	Eozinofile ≥ 150 celule/ μ l sau FeNO ≥ 20 ppb			Eozinofile ≥ 300 celule/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
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 (I [†] 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I [†] 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (I [†] 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (I [†] 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate (I [†] 95%)	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (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 [†] 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (I [†] 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (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 [†] 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (I [†] 95%)	N	Rata de răspuns %	OR față de placebo (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	

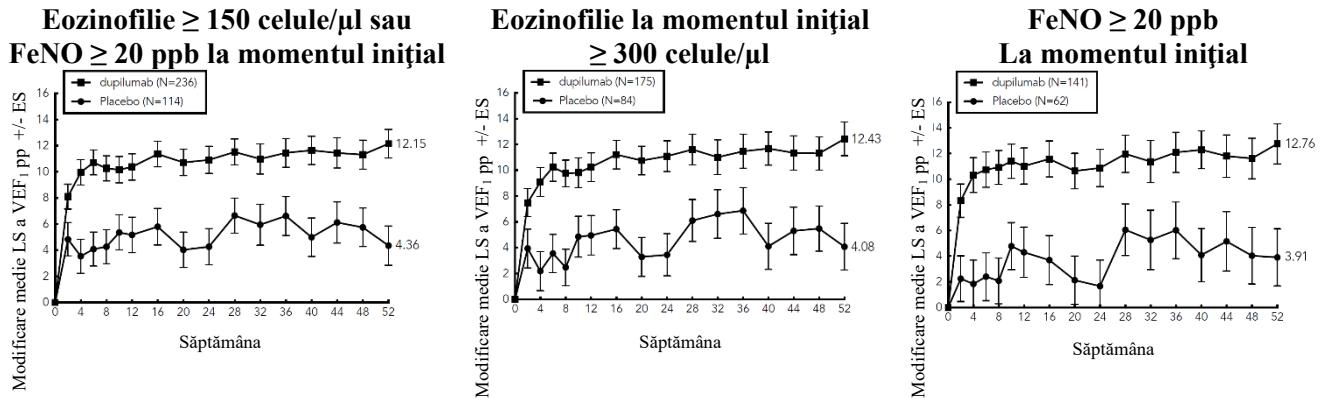
^arata de răspuns a fost definită ca o îmbunătățire a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei de 0-6 pentru ACQ-7-IA și de 1-7 pentru PAQLQ(S))

^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 (%) pre-bronchodilatator 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 (I \bar{I} 95%: 0,256, 0,477) față de 0,860 (I \bar{I} 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 (I \bar{I} 95%: 0,188, 0,399) față de 0,806 (I \bar{I} 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 (I \bar{I} 95%: 1,18, 8,28) și, respectiv, de 3,38 (I \bar{I} 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/ μ l; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 0,47 (I \bar{I} 95%: 0,22, 0,72) și, respectiv, de 0,50 (I \bar{I} 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 vârstă 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 urgențe și o reducere a expunerii la corticosteroizi orali sistemic. 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-bronchodilatator preconizat $VEF_1 > 80\%$ 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 și siguranță în esofagita eozinofilică

Copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE

Eficacitatea și siguranța dupilumab au fost evaluate la copii cu vârstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE, într-un studiu cu două părți, cu durata de până la 52 de săptămâni (KIDS Partea A și Partea B pentru EE). Toți pacienții înscrîși au eşuat în terapia medicamentoasă convențională (inhibitori ai pompei de

protoni), 77,5% au fost tratați cu o altă terapie medicamentoasă convențională (corticosteroizi topici administrați prin înghițire) înainte de includere și 53,5% dintre pacienți au fost controlați inadecvat, nu au tolerat sau au avut contraindicații pentru tratamentul topic cu corticosteroizi administrați prin înghițire. Pacienții eligibili au avut ≥ 15 eozinofile intraepiteliale per câmp de mare putere (eos/hpf) în pofida unei scheme de tratament cu un inhibitor al pompei de protoni (IPP) fie înainte, fie în timpul perioadei de selecție și antecedente de semne și simptome ale EE. Partea A a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentric, controlat cu placebo, cu durată de 16 săptămâni. Partea B a fost o perioadă de extensie a tratamentului activ, care a evaluat schemele de tratament cu dupilumab timp de încă 36 de săptămâni.

Partea A a evaluat dupilumab comparativ cu placebo corespunzător la schemele de dozare bazate pe greutatea corporală (≥ 5 până la <15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥ 15 până la <30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥ 30 până la <60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W). Schemele de dozare recomandate pentru dupilumab au fost selectate pentru copii cu vîrstă cuprinsă între 1 an și 11 ani, cu greutatea ≥ 40 kg (300 mg în fiecare săptămână QW) pe baza simulărilor cu un model farmacocinetice populațional pentru a corespunde expunerilor la pacienți adulți și adolescenți cu vîrstă cuprinsă între 12 și 17 ani cu EE care au administrat 300 mg în fiecare săptămână QW, pentru care s-a observat eficacitate histologică și simptomatică [vezi pct. 5.1 și pct. 5.2].

În Partea A au fost înrolați în total 71 de pacienți. Vîrstă medie a fost de 7 ani (interval între 1 an și 11 ani), greutatea mediană a fost de 24,8 kg, 74,6% dintre pacienți au fost de sex masculin, 87,3% au fost caucaziensi, 9,9% au fost de rasă neagră și 1,4% au fost asiatici. Un total de 55 de pacienți din Partea A au continuat în Partea B.

Criteriul primar de evaluare privind eficacitatea în Partea A a fost proporția de pacienți care au obținut remisiunea histologică, definită ca un număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤ 6 eos/hpf în săptămâna 16. Criteriile secundare de evaluare au inclus proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene de <15 eos/hpf și modificarea față de intrarea în studiu a următoarelor: numărul 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 al etapei din EoEHSS și modificarea absolută a scorului de referință EE-Endoscopic (EoE-EREFS). Impactul asupra semnelor de EE a fost măsurat utilizând rezultatele raportate de observator; Chestionarul pediatric privind semnele/simptomele EE – pentru persoana care îngrijește pacientul (PESQ-C) a evaluat proporția de zile cu unul sau mai multe semne de EE și Scorul pediatric al simptomelor de esofagită eozinofilică (PEESS) a evaluat frecvența și severitatea semnelor de EE.

Rezultatele privind eficacitatea dupilumab din studiul KIDS Partea A sunt prezentate în tabelul 19 și mai jos.

Tabelul 19: Rezultate privind eficacitatea dupilumab în săptămâna 16 la pacienții diagnosticați cu EE cu vîrstă cuprinsă între 1 an și 11 ani (KIDS Partea A pentru EE)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Diferențe vs. placebo (95% IJ)
Criteriu primar de evaluare			
Proporția pacienților care obțin remisie histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Criterii secundare de evaluare			
Proporția de pacienți care ating un număr maxim de eozinofile esofagiene intraepiteliale <15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Valoarea medie LS a modificării procentuale față de valoarea inițială a numărului maxim de	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Diferențe vs. placebo (95% II)
eozinofile intraepiteliale esofagiene (eos/hpf) (ES) ^c			
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de grad din EoEHSS (0-3 ^d) (ES)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială a scorului de etapă din EoEHSS (0-3 ^d) (ES)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Valoarea medie LS a modificării absolute față de valoarea inițială din EoE-EREFS (0-18 ^e) (ES)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

^aDUPIXENT a fost evaluat la scheme de dozare în funcție de greutatea corporală: ≥5 până la <15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥15 până la <30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥30 până la <60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W).

^bPentru remisiunea histologică, diferența procentajelor este estimată utilizând metoda Mantel-Haenszel, cu ajustări pentru grupul de greutate inițial (≥ 5 până la <15 kg, ≥ 15 până la <30 kg și ≥ 30 până la <60 kg).

^cDiferența în ceea ce privește modificarea absolută sau modificarea procentuală este estimată utilizând modelul ANCOVA cu măsurătoarea inițială drept covariată și tratamentul, grupurile de greutate inițială (≥ 5 până la <15 kg, ≥ 15 până la <30 kg și ≥ 30 până la <60 kg) ca factori fixi.

^dScorurile EoEHSS variază de la 0 la 3; scorurile mai mari indică o mai mare severitate și amplitudine a anomaliei histologice.

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

O proporție mai mare de pacienți randomizați la dupilumab a obținut remisiune histologică (număr maxim de eozinofile intraepiteliale esofagiene ≤6 eos/hpf) comparativ cu placebo în Partea A. Proporția subiecților cu remisiune histologică observată după 16 săptămâni de tratament în Partea A a fost menținută timp de 52 de săptămâni în Partea B.

Ameliorarea numerică a proporției de zile cu unul sau mai multe semne de EE (PESQ-C) a fost observată după 16 săptămâni de tratament cu dupilumab în Partea A și a fost menținută timp de 52 de săptămâni în Partea B.

Ameliorarea semnificativă nominală a frecvenței și severității semnelor de EE (Scorul pediatric al simptomelor de esofagită eozinofilică (PEESS-C)) a fost observată după 16 săptămâni de tratament în Partea A. Scorul PEESS-C nu a fost măsurat în Partea B.

Adulți și adolescenți cu esofagită eozinofilică

Pentru datele clinice la adulți și adolescenți cu esofagită eozinofilică, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru dupilumab 300 mg.

Copii și adolescenți

Dermatită atopică

Siguranța și eficacitatea dupilumab au fost stabilite la copii cu vîrstă de 6 luni și peste cu dermatită atopică. Utilizarea dupilumab la această grupă de vîrstă este susținută de studiul AD-1526, care a inclus 251 adolescenți cu vîrstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani cu dermatită atopică moderată până la severă, în studiul AD-1652, care a inclus 367 copii cu vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică severă și studiul AD-1539 care a inclus 162 de copii cu vîrstă 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 vîrstă cuprinsă între 6 luni și 17 ani, inclusiv 275 adolescenți, 368 copii cu vîrstă 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 (TRAVERSE). 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.

Esofagita eozinofilică

Siguranța și eficacitatea dupilumab pentru tratamentul EE au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani. Utilizarea dupilumab la această populație este susținută de studii adecvate și bine controlate și de date farmacocinetice suplimentare. Un număr total de 72 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a fost tratat cu dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW sau placebo timp de 24 de săptămâni (TREET Părțile A și B). Dintre aceștia, au existat 37 de pacienți tratați cu dupilumab în Părțile A și B; 34 au continuat tratamentul cu 300 mg în fiecare săptămână QW timp de încă 28 de săptămâni (Partea TREET C). Un total de 71 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 11 ani a fost tratat cu dupilumab 100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W, 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W, 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W sau placebo timp de 16 săptămâni (KIDS Partea A pentru EE). Dintre aceștia, au existat 37 de pacienți tratați cu dupilumab în Partea A, toți au continuat tratamentul cu aceste scheme de tratament cu dupilumab timp de încă 36 de săptămâni (KIDS Partea B pentru EE). Utilizarea dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE cu o greutate corporală ≥ 40 kg este, de asemenea, susținută de o analiză farmacocinetică populațională [vezi pct. 5.1]. Siguranța și eficacitatea dupilumab la adulți și copii și adolescenți au fost similare [vezi pct. 4.8 și pct. 5.1].

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 pediatricice pentru dermatita atopică și EE au fost îndeplinite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dupilumab este similară la pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic 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 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 $69,2 \pm 36,9 \mu\text{g/ml}$ la $80,2 \pm 35,3 \mu\text{g/ml}$ în cazul dozei de 300 mg și de la $29,2 \pm 18,7 \mu\text{g/ml}$ la $36,5 \pm 22,2 \mu\text{g/ml}$ 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 administrației 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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani și, respectiv, la copii cu vîrstă 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 pacienti

Sex

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

Vârstnici

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 vârstă de 65 de ani sau mai mult. Deși nu au fost observate diferențe din perspectiva siguranței sau a eficacității între pacienții adulți mai vîrstnici și cei mai tineri cu dermatită atopică, numărul pacienților cu vârstă 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 populatională, nu s-a constatat că vârstă 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 vârstă peste 65 de ani.

Dintre cei 1977 pacienți cu astm bronșic expuși la dupilumab, un număr total de 240 pacienți au avut vârstă de 65 de ani și peste și 39 de pacienți au avut vârstă 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 populatională, 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 eliminate 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 eliminate pe cale renală într-o proporție semnificativă. Nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii dupilumab. Analiza farmacocinetica populatională 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 plasmatici 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 populatională, vârstă nu a afectat clearance-ul dupilumab la adulți și la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 17 ani. La copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani, clearance-ul a crescut odată cu vârstă, dar este ajustat prin regimul de doză recomandat.

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

La adolescenți cu dermatită atopică și vârstă 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 plasmatici minime a dupilumab la starea de echilibru a fost $54,5 \pm 27,0 \mu\text{g/ml}$.

La copiii cu vârstă 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

plasmaticice minime la starea de echilibru a fost de $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. La săptămâna 16, în studiul AD-1434, în cazul copiilor cu vîrstă 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 \pm SD a concentrației plasmaticice minime la starea de echilibru a fost $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pe baza simulărilor farmacocinetice, la copiii cu vîrstă 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 vîrstă 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 \pm SD a concentrației plasmaticice minime la starea de echilibru a fost de $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ și, respectiv, $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Astm bronșic

La copiii (cu vîrstă 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 vîrstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani. Concentrațiile medii \pm DS la starea de echilibru pentru dupilumab au fost de $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ și, respectiv $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, pentru doza de 300 mg sau respectiv 200 mg, administrată la interval de 2 săptămâni. Nu au fost observate diferențe farmacocinetice legate de vîrstă 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 \pm DS la starea de echilibru a fost de $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ și, respectiv, $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. La copiii cu vîrstă 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 prezise 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 vîrstă 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 prezise similare cu cele demonstate ca fiind eficace la adulți și adolescenți. După ultima doză la starea de echilibru, timpul median pentru scădere 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.

Esofagită eozinofilică

Într-un studiu clinic (KIDS Partea A pentru EE), farmacocinetica dupilumab a fost investigată la 36 de copii cu vîrstă cuprinsă între 1 an și 11 ani cu EE care au fost tratați cu dupilumab [≥ 5 până la < 15 kg (100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W), ≥ 15 până la < 30 kg (200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W) și ≥ 30 până la < 60 kg (300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W)], concentrația minimă medie \pm DS de dupilumab la starea de echilibru a fost de $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

S-au efectuat simulări pentru copii cu vîrstă cuprinsă între 1 an și 11 ani, cu un model farmacocinetic populational pentru a prezice concentrațiile minime de dupilumab la starea de echilibru, după cum urmează: ≥ 15 până la < 30 kg cărora li s-au administrat 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (170 ± 78 $\mu\text{g}/\text{ml}$); ≥ 30 până la < 40 kg cărora li s-au administrat 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (158 ± 63 $\mu\text{g}/\text{ml}$); sau ≥ 40 kg cărora li s-au administrat 300 mg în fiecare săptămână QW (276 ± 99 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Concentrațiile minime la starea de echilibru au fost, de asemenea, simulate pentru pacienții adulți și adolescenți cu vîrstă cuprinsă între 12 și 17 ani și pentru pacienții cu greutatea cuprinsă între ≥ 30 și < 40 kg cărora li s-au administrat 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (159 ± 61 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

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 repetitive (incluzând criterii 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 excipientilor

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, seringa 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 frigidului 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 preumplete
- Ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplete

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

Este posibil ca nu toate mărurile 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 tulbere, decolorată sau conține particule vizibile, soluția nu trebuie utilizată.

După scoaterea seringii preumplete 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 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, seringa 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 REVIZUIIRII 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
RENSSELAER
NEW YORK 12144
STATELE UNITE ALE AMERICII

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycumin
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 RESTRICTIONI LA 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 farmacovigilență 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 farmacovigilență 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 ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienti: monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbat 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 serigi preumplete echipate cu scut pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici
[Codul QR care trebuie inclus]
dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 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 preumplete echipate cu scut pentru ac

13. SERIA DE FABRICATIE

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

PC
SN
NN

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 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, polisorbat 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 preumplete echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 PIATĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICАȚIE

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

PC
SN
NN

**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 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, polisorbat 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 preumplete echipate cu scut pentru ac

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 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 FABRICATIE

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

PC
SN
NN

**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 DE ADMINISTRARE

Dupixent 300 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICATIE

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 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, polisorbat 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) preumplete
- 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 PIATĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICATIE

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**

PC
SN
NN

**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 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, polisorbat 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) preumplete (2 ambalaje a câte 3)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemână copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/028 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICATIE

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

PC
SN
NN

**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 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, polisorbat 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) preumplete
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici
[Codul QR care trebuie inclus]
dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/028 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICATIE

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

PC
SN
NN

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 DE ADMINISTRARE

Dupixent 300 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

[Codul QR care trebuie inclus]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICATIE

Lot

5. CONTINUTUL 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 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, polisorbat 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 preumplete echipate cu scut pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 PIATĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/17/1229/009 1 seringă preumplută echipată cu scut pentru ac
EU/1/17/1229/010 2 seringi preumplete echipate cu scut pentru ac

13. SERIA DE FABRICATIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCTIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMATII ÎN BRAILLE**

Dupixent 200 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**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 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, polisorbat 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 preumplete echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici
[Codul QR care trebuie inclus]
dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 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 FABRICATIE

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

PC
SN

NN

**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 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, polisorbat 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 preumplete echipate cu scut pentru ac

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 PIATĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/17/1229/012 6 seringi preumplute echipate cu scut pentru ac (3 ambalaje a câte 2)

13. SERIA DE FABRICATIE

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

PC
SN
NN

**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 DE ADMINISTRARE

Dupixent 200 mg injecție
dupilumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICATIE

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 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, polisorbat 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) preumplete
- 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
A nu se agita.
Deschideți aici
[Codul QR care trebuie inclus]
dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 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 FABRICАȚIE

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

PC
SN
NN

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 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, polisorbat 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) preumplate (2 ambalaje a câte 3)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 PIATĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/17/1229/025 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICАȚIE

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

PC
SN
NN

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 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, polisorbat 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) preumplate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

A nu se agita.

Deschideți aici

[Codul QR care trebuie inclus]

dupixent.eu

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1229/025 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (2 ambalaje a câte 3)

13. SERIA DE FABRICATIE

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

PC
SN
NN

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 DE ADMINISTRARE

Dupixent 200 mg injecție

dupilumab

Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

[Codul QR care trebuie inclus]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICATIE

Lot

5. CONTINUTUL 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 recitați.
- 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 substanță 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), esofagită eozinofilică (EE) și boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescentilor cu vârstă 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 vârstă 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, adolescenti și copii cu vârstă 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 sistemicii.

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 adulții, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste, cu o greutate de cel puțin 15 kg.

Dupixent este, de asemenea, utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul de întreținere a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) la adulții cu BPOC necontrolată terapeutic.

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua măncărimea. 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.

Dupixent ajută la prevenirea crizelor moderate sau severe de BPOC (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea simptomelor generale ale BPOC.

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 (enumerate la pct. 6).

Dacă dumneavoastră credeți că ati 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 sau BPOC.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați denumirea medicamentului, data administrării 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 mariți, urticarie, măncărime, 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 semn de reacție alergică.

Afectiuni însotite 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 (ezoinofilie).

- 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 amorteașă 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 vîrstă sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vîrstă sub 6 ani, având astm bronșic.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii și adolescenți cu RSCcPN și vîrstă sub 18 ani.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vîrstă sub 18 ani, diagnosticați cu PN.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii cu vîrstă sub 1 an sau greutatea < 15 kg, diagnosticați cu EE.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vîrstă sub 18 ani, diagnosticați cu BPOC.

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”.

Dupixent conține polisorbat

Acest medicament conține 4 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 300 mg (2 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact aşa 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 pacienții 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 (administrate 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 vârstă 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 vârstă 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, însotită 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 (vârstă 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 vârstă 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.

Doză recomandată la adulți cu rinosinuzită cronică însotită 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, adolescenți și copii (cu vârstă de 1 an și peste) cu esofagită eozinofilică (EE)

Greutatea corporală a pacientului	Doză
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni
30 kg până la mai puțin de 40 kg	300 mg la interval de 2 săptămâni
40 kg sau peste	300 mg în fiecare săptămână

Doza recomandată la adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În BPOC, doza recomandată de Dupixent este de 300 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de două săptămâni.

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administreză 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 seringa 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

Frecvențe (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu, înroșire locală, 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 (ezinofile)
- dureri ale articulațiilor (artralgie)

Mai puțin frecvențe (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 vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvențe: 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 vedere 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, seringa 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).
- Celealte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbat 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 gălbui, furnizată într-o seringă preumplută din sticlă, echipată cu scut pentru ac.

Dupixent este disponibil în seringi preumplete a 300 mg, într-un ambalaj care conține 1 sau 2 seringi preumplete sau într-un ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplete.

Este posibil ca nu toate mărimele 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
Tel.: +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 Movonpróσωπη AEPE
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

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

Polksa
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

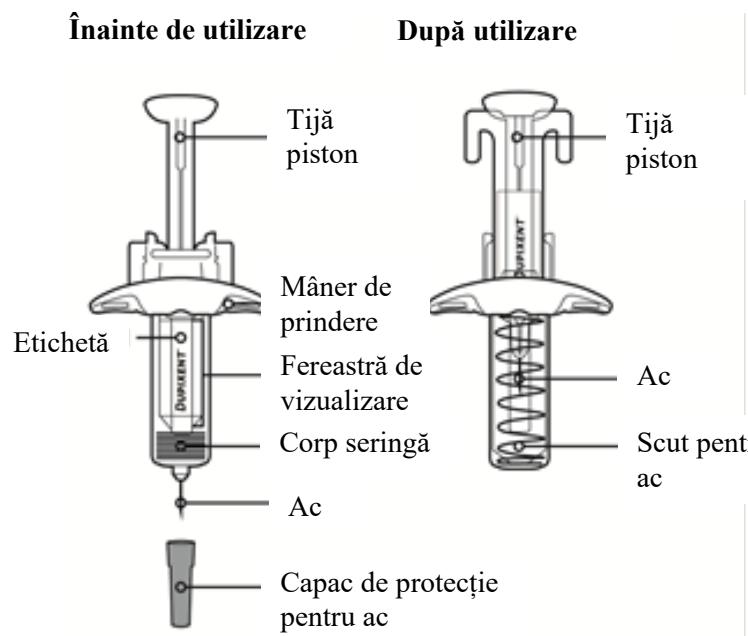
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

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 ati 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 vîrstă de 12 ani și peste. La copiii cu vîrstă sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza seringa.
- 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 seringa dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau este deteriorată.
- **Nu** utilizați seringa 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 răñirile accidentale cu acul seringii, fiecare seringă preumplută este echipată cu un scut pentru ac, care este activat automat pentru a acoperi acul după ce ati administrat injecția.
- **Nu** trageți **niciodată** tija pistonului seringii în direcția opusă.
- **Nu** reutilizați seringa.

Cum se păstrează Dupixent

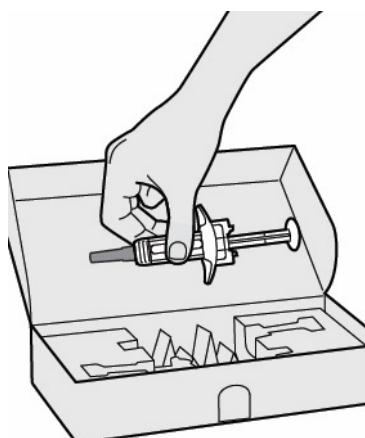
- **Nu lăsați seringa/seringile la îndemâna copiilor.**
- **Păstrați seringile neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.**
- **Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.**
- **Nu agitați niciodată seringa.**
- **Nu încălziți seringa folosind o sursă de căldură.**
- **Nu congelați seringa.**
- **Nu expuneți seringa la lumina directă a soarelui.**

Pasul 1: Scoateți seringa din cutie

Scoateți seringa 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 seringa dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau a fost deteriorată.



Pasul 2: Pregătiți administrarea injecției

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Seringa preumpită Dupixent
- 1 tampon îmbibat cu alcool medicinal*
- 1 tampon din vată de bumbac sau tifon*
- Un container pentru obiecte ascuțite* (vezi Pasul 12)

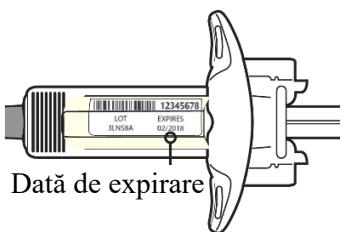
*Acesta obiecte nu sunt incluse în cutie.

Examinați eticheta:

- Verificați data de expirare.
- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

⚠ Nu utilizați seringa dacă data de expirare a fost depășită.

⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



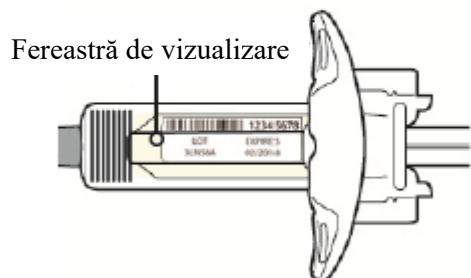
Pasul 3: Examinați medicamentul

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.

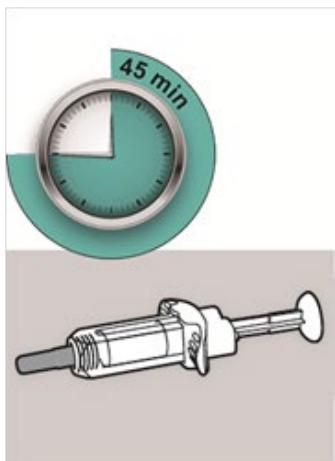
⚠ Nu utilizați seringa dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.



Pasul 4: Așteptați 45 de minute

Așezați seringa 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 seringa în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.**
- ⚠ Nu expuneți seringa la lumina directă a soarelui.**
- ⚠ Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.**



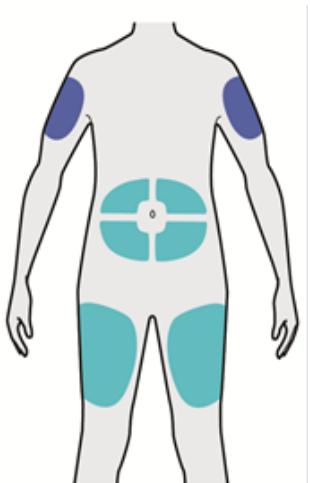
Pasul 5: Alegeți locul de administrare a injecției

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 omblicului.
- 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 curătați locul de administrare

Spălați-vă mâinile.

Ștergeți pielea cu un tampon îmbibat 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 acestaia, cu acul orientat departe de dumneavoastră și scoateți capacul de protecție pentru ac.

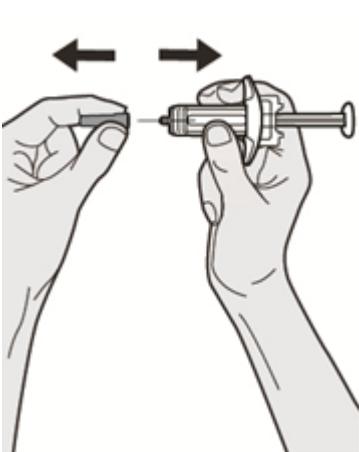


Nu punteți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.



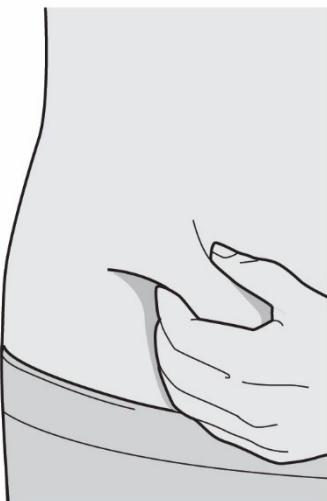
Nu atingeți acul.

Administrați injectabil medicamentul imediat după ce ați scos capacul de protecție pentru ac.



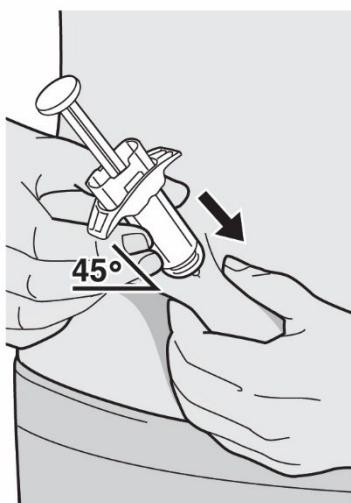
Pasul 8: Prindeți între degete un pliu al pielii

Prindeți între degete un pliu al pielii la locul de administrare a injecției, aşa 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 seringa se golește.

Notă: Veți simți o oarecare rezistență. Acest lucru este normal.



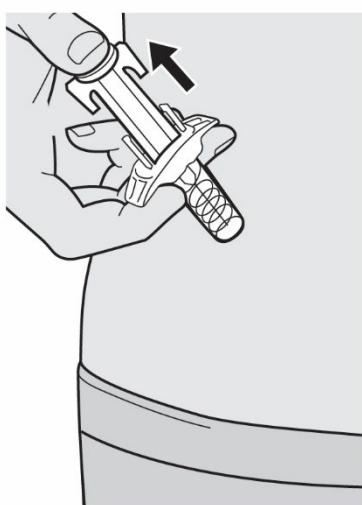
Pasul 11: Eliberați pistonul și scoateți din piele acul

Ridicați degetul mare pentru a elibera pistonul seringii până când acul este acoperit de scutul acului și apoi îndepărtați seringa 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 puneti capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.

⚠️ Nu frecăti pielea după administrarea injectiei.



Pasul 12: Aruncați seringa și capacul de protecție pentru ac

Aruncați seringa și capacul de protecție pentru ac într-un container pentru obiecte ascuțite.

⚠️ Nu puneti 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 recitați.
- 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 substanță 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), esofagită eozinofilică (EE) și boală pulmonară obstructivă cronică.

Pentru ce se utilizează Dupixent

Dupixent este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescentilor cu vârstă de 12 ani și peste, cu dermatită atopică formă moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă (vezi Copii și adolescenti). 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, adolescenti și copii cu vârstă 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, adolescenti și copii cu vârstă de 1 an și peste, cu o greutate de cel puțin 15 kg.

Dupixent este utilizat și împreună cu alte medicamente pentru tratamentul de întreținere al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) la adulții cu BPOC necontrolată terapeutic.

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.

Dupixent ajută la prevenirea crizelor moderate sau severe de BPOC (exacerbărilor) și vă poate îmbunătăți respirația. Dupixent poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea simptomelor generale ale BPOC.

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 (enumerate 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 sau BPOC.

De fiecare dată când primiți un nou ambalaj de Dupixent, este important să notați denumirea medicamentului, data administrării și numărul lotului (care se află pe ambalaj după „Lot”) și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Reacții alergice

- Rareori, 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, eruptie 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.

Afectiuni însotite 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 (ezoinofilie).
- 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 amorteașă 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 vârstă sub 2 ani**.
- În cazul copiilor cu vârstă cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 2 ani, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va prescrie seringa preumplută adecvată de Dupixent.
- La copiii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.
- La copiii cu vârstă 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 vârstă sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârstă sub 6 ani, având astm bronșic.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii și adolescenți cu RSCcPN și vârstă sub 18 ani.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vârstă sub 18 ani, diagnosticați cu PN.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii cu vârstă sub 1 an sau cu o greutate < 15 kg, diagnosticați cu EE.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute la copii cu vârstă sub 18 ani, diagnosticați cu BPOC.

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 opriate 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”.

Dupixent conține polisorbat

Acest medicament conține 4 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 300 mg (2 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact aşa 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 (administrate 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 vîrsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru copii cu vîrsta 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 vîrsta 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 concomitantă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitantă, însotită 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 (vîrsta 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 vîrsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic și dermatită atopică severă concomitantă, medicul va decide care este doza de Dupixent adecvată pentru dumneavoastră.

Doză recomandată la adulți cu rinosinuzită cronică însotită 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.

Doză 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, adolescenți și copii (cu vârsta de 1 an și peste) cu esofagită eozinofilică (EE)

Greutatea corporală a pacientului	Doză
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni
30 kg până la mai puțin de 40 kg	300 mg la interval de 2 săptămâni
40 kg sau peste	300 mg în fiecare săptămână

Doza recomandată la adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

În BPOC, doza recomandată de Dupixent este de 300 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de două săptămâni.

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administreză 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 vă 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
- gangioni 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 locală, 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
- ulcerății pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vîrstă 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, polisorbat 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 gălbui, 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) preumplete, ambele funcționează la fel.

Dupixent este disponibil în stilouri injectoare (pen-uri) preumplete a 300 mg, într-un ambalaj care conține 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete sau într-un ambalaj care conține 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete (2 ambalaje a câte 3).

Este posibil ca nu toate mărimele 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 detinătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

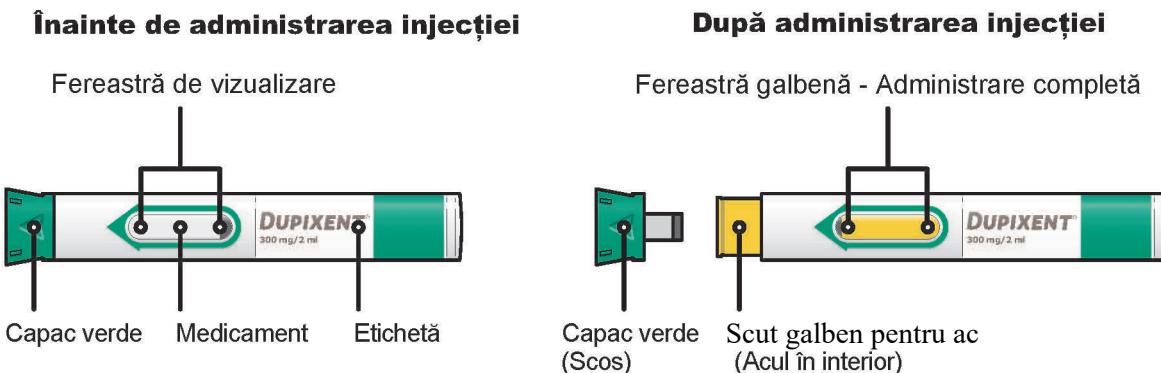
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

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 ati 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 vârstă de 12 ani și peste. La copiii cu vârstă 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 vârstă 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.
- Alegeti 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 punete 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) preumplate neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplate în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.
- **Nu** păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplate 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: Pregăti 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)

*Acesta 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 cuporul 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.



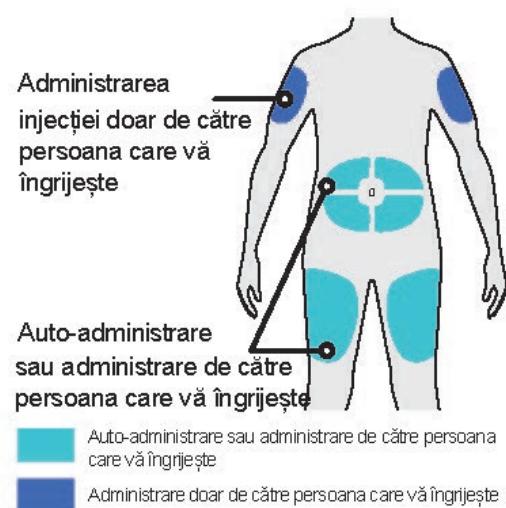
B. Alegeti locul de administrare a injecției

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.**



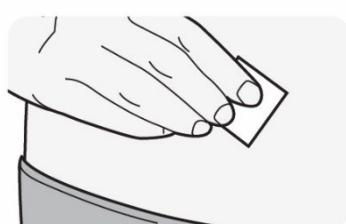
B2. Spălați-vă mâinile



B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon îmbibat 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

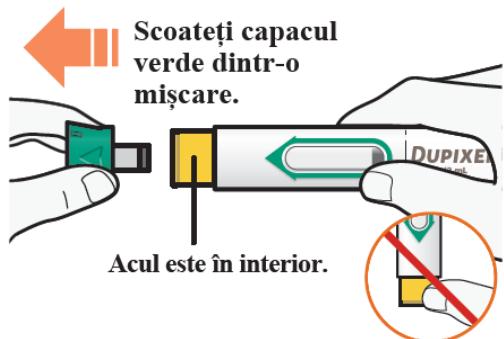
Scoateți capacul verde dintr-o mișcare.

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.

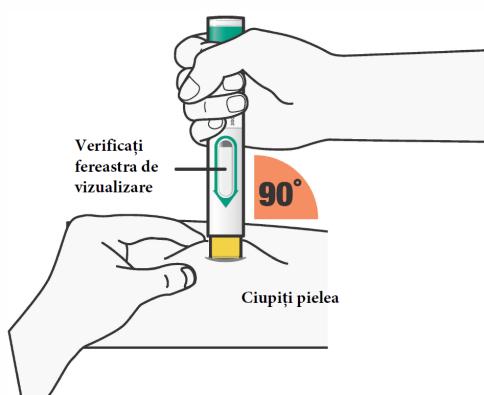
⚠️ Nu puneti înapoi capacul verde pe stiloul injector (pen) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul galben pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenti cu vârstă de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul galben al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeați 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.

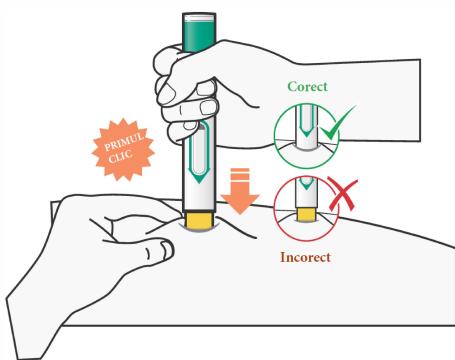


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

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 adulții și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

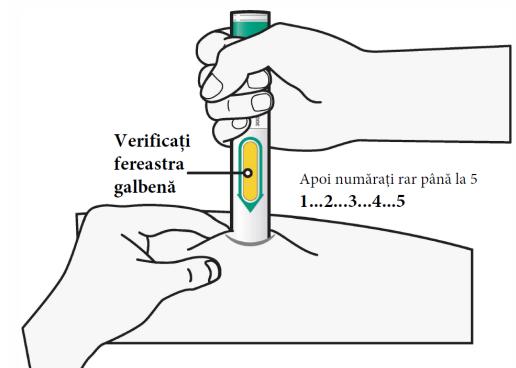
C4. Țineți apăsat

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.

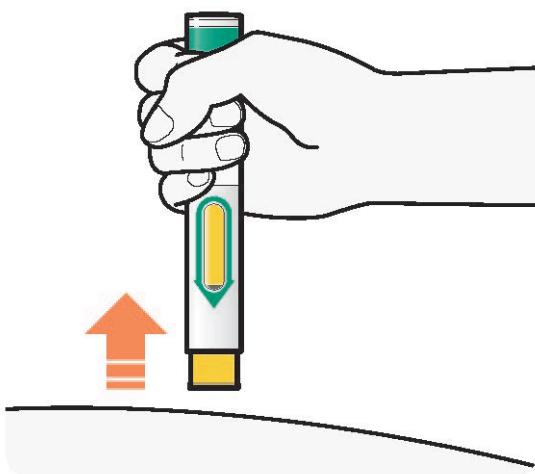


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulții și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

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, aşa 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.

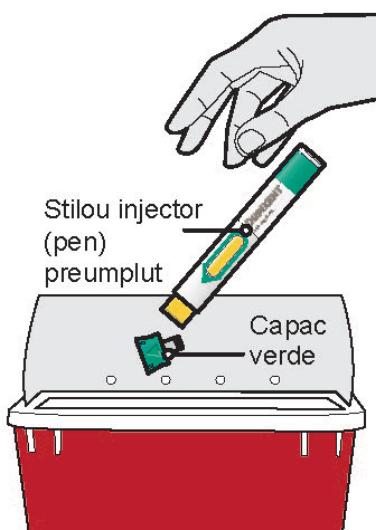


D. Aruncați

- 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 puneti capacul verde inapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.

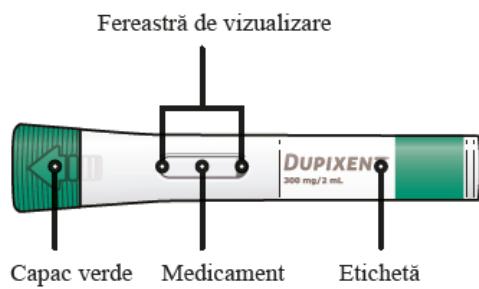


Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Dupilumab

Instrucțiuni de utilizare

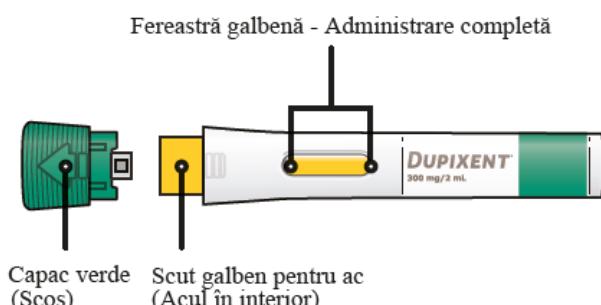
Componentele Dupixent stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în această imagine.

Înainte de administrarea injecției



Capac verde Medicament Etichetă

După administrarea injecției



Capac verde (Scos) Scut galben pentru ac (Acul în interior)

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 ati 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 vârstă de 12 ani și peste. La copiii cu vârstă 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 vârstă 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 puneti 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) preumplate neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplate 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 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

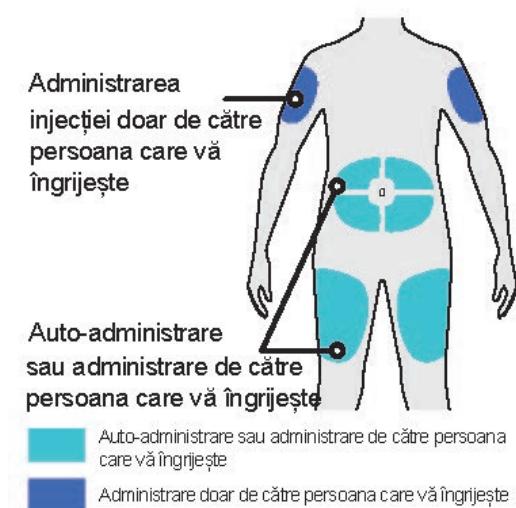
B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

- **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.



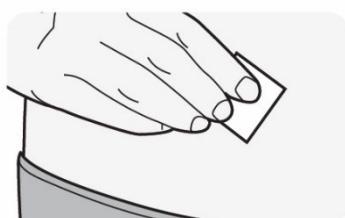
B2. Spălați-vă mâinile



B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon îmbibat 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

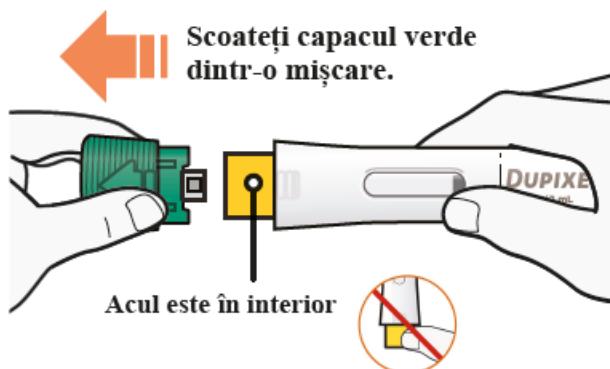
Scoateți capacul verde dintr-o mișcare.

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.

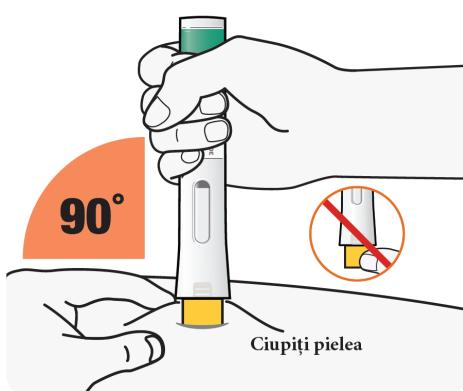
⚠️ Nu puneți înapoi capacul verde pe stiloul injector (pen) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul galben pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulții și adolescentii cu vârstă 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.

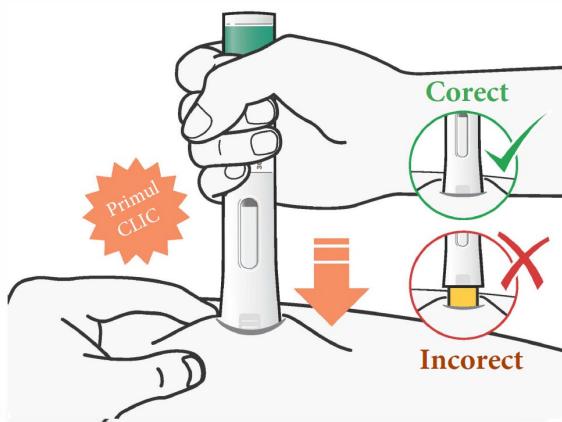


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

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 vârstă de 12 ani și peste.

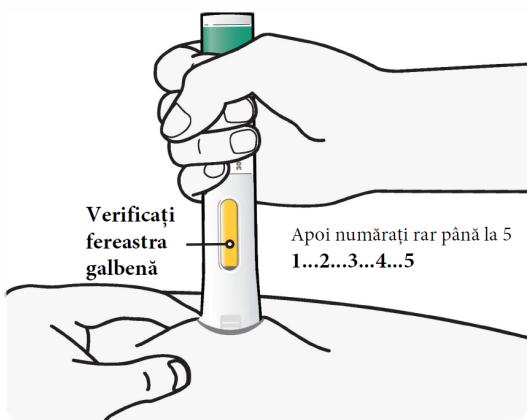
C4. Țineți apăsat

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.

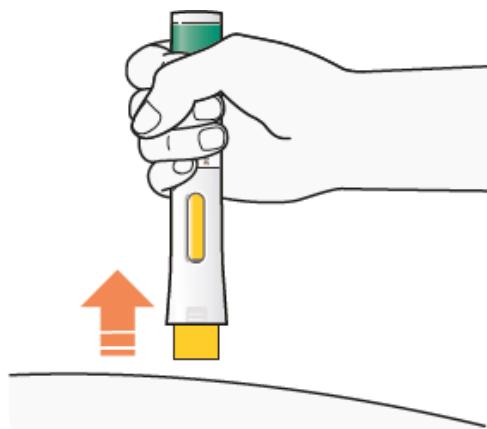


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

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, aşa 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 frecăti pielea după administrarea injecției.

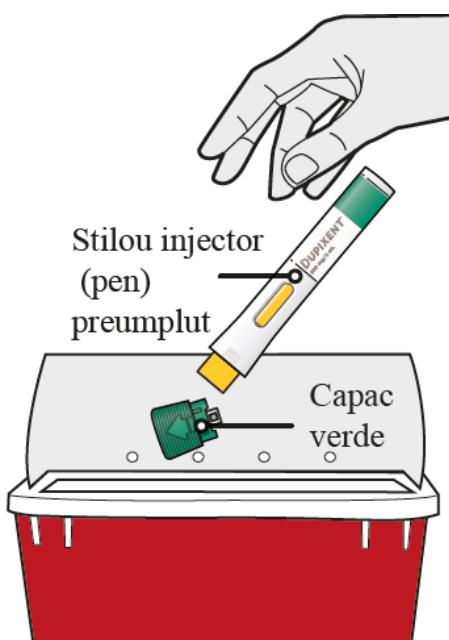


D. Aruncați

- 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 puneti capacul verde inapoi 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 recitați.
- 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 substanță 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 adolescentilor cu vârstă de 12 ani și peste, cu dermatită atopică formă moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârstă 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, adolescenti și copii cu vârstă de 6 ani și peste, al căror astm bronșic nu este controlat cu tratamentul lor curent (de exemplu corticosteroizi).

De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul esofagitei eozinofilice (EE) la adulți, adolescenti și copii cu vârstă de 1 an și peste, cu o greutate de cel puțin 15 kg.

Cum acționează Dupixent

Utilizarea Dupixent pentru dermatită atopică (eczemă atopică) poate îmbunătăți starea pielii dumneavoastră și poate diminua măncărimea. 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 (enumerate 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 denumirea medicamentului, data administrării 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, ganglii 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.

Afectiuni însotite 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 (ezoinofilie).
- 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 amorteață la nivelul brațelor sau picioarelor, agravație 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 vârstă sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vârstă sub 6 ani, având astm bronșic.
- Siguranța și beneficiile Dupixent nu sunt cunoscute încă la copii cu vârstă sub 1 an sau cu o greutate < 15 kg, 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 aşa 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”.

Dupixent conține polisorbat

Acest medicament conține 2,28 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 200 mg (1,14 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact aşa 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 adolescenti cu dermatită atopică

Doza de Dupixent recomandată pentru adolescenti (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 (administrate 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 adolescenti 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 concomitantă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitantă, însotită 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 vârstă 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 pacienți adulți, adolescenți și copii (cu vârstă de 1 an și peste) cu esofagită eozinofilică (EE)

Greutatea corporală a pacientului	Doză
15 kg până la mai puțin de 30 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni
30 kg până la mai puțin de 40 kg	300 mg la interval de 2 săptămâni
40 kg sau peste	300 mg în fiecare săptămână

Administrarea injectabilă a Dupixent

Dupixent se administreză 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 seringa 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

Frecvențe (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire locală, 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 frecvențe (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
- ulcerării pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vîrstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvențe: 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 vedere 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, seringa 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).
- Celealte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbat 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 gălbuiuie, furnizată într-o seringă preumplută din sticlă echipată cu scut pentru ac.

Dupixent este disponibil în seringi preumplate a 200 mg, într-un ambalaj care conține 1 sau 2 seringi preumplate sau într-un ambalaj multiplu care conține 6 (3 ambalaje a câte 2) seringi preumplate.

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

Detinătorul 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
Tel.: +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 Movonprósωπη AEBE
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

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

Polksa
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

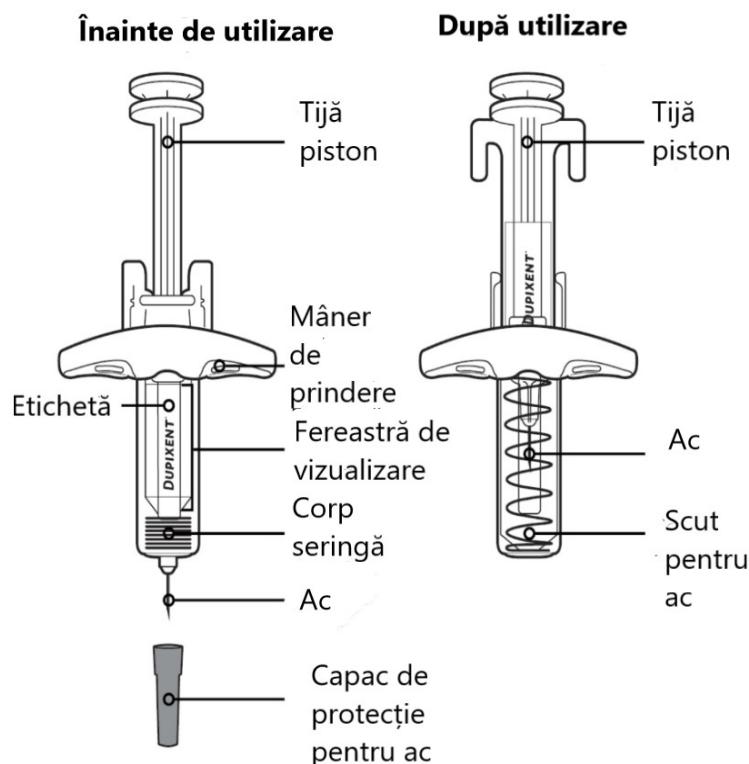
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

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 vârstă de 12 ani și peste. La copiii cu vârstă sub 12 ani, Dupixent trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.

- Citiți aceste instrucțiuni cu atenție și în întregime înainte de a utiliza seringa.
- 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 seringa dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau este deteriorată.
- **Nu** utilizați seringa 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 răñirile 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** seringa.

Cum se păstrează Dupixent

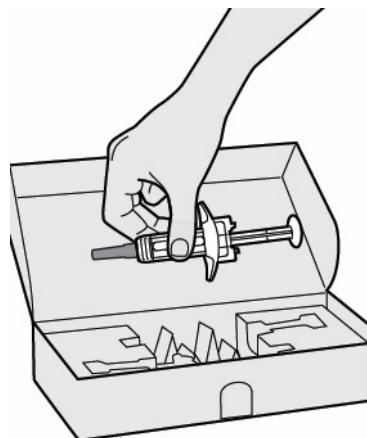
- Nu lăsați seringa/seringile la îndemâna copiilor.
- Păstrați seringile neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- **Nu păstrați** Dupixent la temperatura camerei (<25°C) mai mult de 14 zile. Dacă trebuie să scoateți definitiv ambalajul din frigider, notați data scoaterii din frigider în spațiul prevăzut pe cutie și utilizați Dupixent în decurs de 14 zile.
- **Nu agitați** niciodată seringa.
- **Nu încălziți** seringa folosind o sursă de căldură.
- **Nu congelați** seringa.
- **Nu expuneți** seringa la lumina directă a soarelui.

Pasul 1: Scoateți seringa din cutie

Scoateți seringa 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 seringa dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură sau a fost deteriorată.



Pasul 2: Pregătiți administrarea injecției

Asigurați-vă că aveți următoarele obiecte:

- Seringa 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.

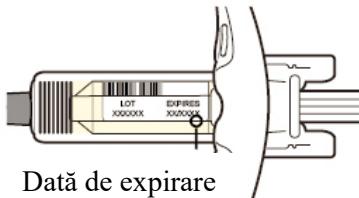
Examinați eticheta:

- Verificați data de expirare.
- Verificați dacă aveți medicamentul corespunzător și doza corectă.

⚠ Nu utilizați seringa 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:

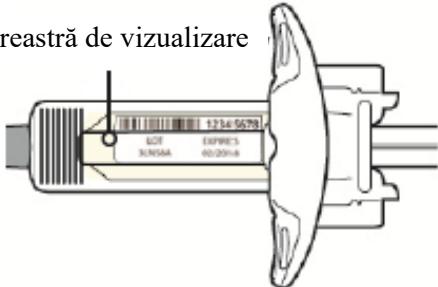
Verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la slab gălbui.

Notă: Este posibil să observați o bulă de aer; acest lucru este normal.



Nu utilizați seringa dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă prezintă flocoane sau particule vizibile.

Fereastră de vizualizare



Pasul 4: Așteptați 30 de minute

Așezați seringa pe o suprafață netedă, timp de cel puțin 30 de minute și lăsați-o să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.



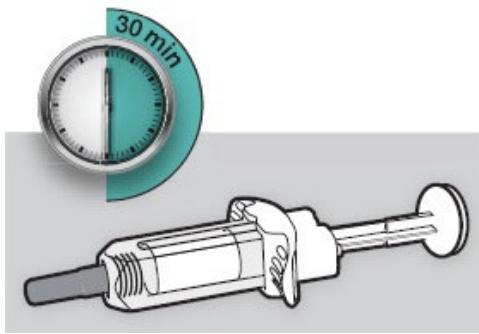
Nu încălziți seringa în cuptorul cu microunde, apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.



Nu expuneți seringa la lumina directă a soarelui.



Nu păstrați Dupixent la temperatura camerei mai mult de 14 zile.



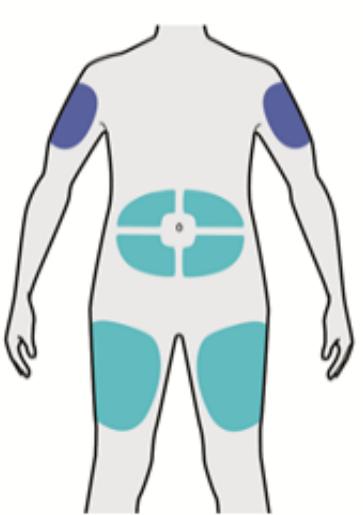
Pasul 5: Alegeți locul de administrare a injecției

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 omblicului.
- 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 curătați locul de administrare

Spălați-vă mâinile.

Ștergeți pielea cu un tampon îmbibat 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 acestaia, cu acul orientat departe de dumneavoastră și scoateți capacul de protecție pentru ac.

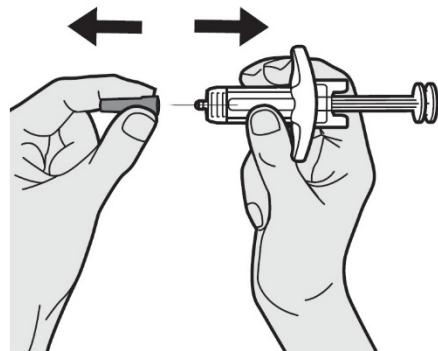


Nu puneți capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.



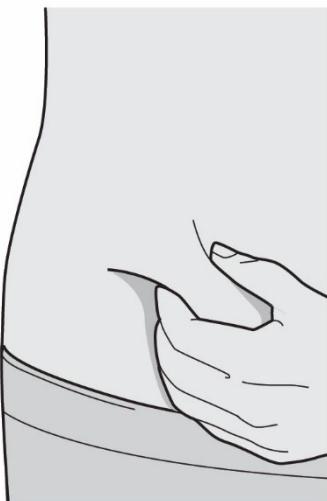
Nu atingeți acul.

Administrați injectabil medicamentul imediat după ce ați scos capacul de protecție pentru ac.



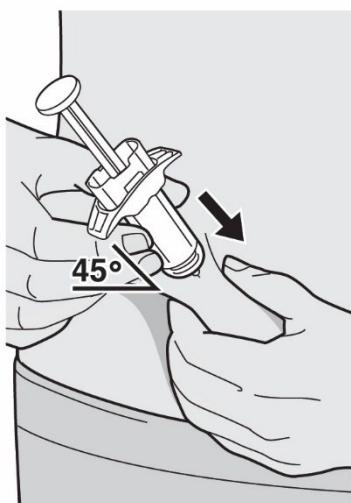
Pasul 8: Prindeți între degete un pliu al pielii

Prindeți între degete un pliu al pielii la locul de administrare a injecției, aşa 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 seringa se golește.

Notă: Veți simți o oarecare rezistență. Acest lucru este normal.

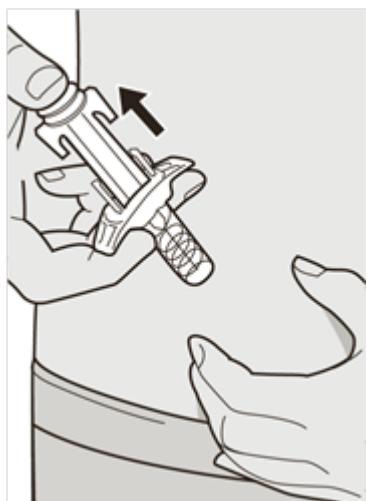


Pasul 11: Eliberați pistonul și scoateți din piele acul

Ridicați degetul mare pentru a elibera pistonul seringii până când acul este acoperit de scutul acului și apoi îndepărtați seringa din locul în care a fost administrată injecția.

Dacă veДЕti picături de sânge, apăsați ușor cu un tampon din vată sau tifon pe locul în care a fost administrată injecția.

- ⚠ Nu punеti capacul de protecție pentru ac înapoi pe seringă.**
- ⚠ Nu fregați pielea după administrarea injecției.**



Pasul 12: Aruncați seringa și capacul de protecție pentru ac

Aruncați seringa și capacul de protecție pentru ac într-un container pentru obiecte ascuțite.

- ⚠ Nu punеti 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 recitați.
- 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 substanță 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 adolescentilor cu vârstă de 12 ani și peste, cu dermatită atopică formă moderată până la severă, cunoscută și sub denumirea de eczemă atopică. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 11 ani, cu dermatită atopică severă (vezi Copii și adolescenti). 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, adolescenti și copii cu vârstă 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 (enumerate 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 denumirea medicamentului, data administrării 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, ganglionii 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 semn de reacție alergică.

Afectiuni însotite 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 (ezoinofilie).
- 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 amortea la nivelul brațelor sau picioarelor, agravație 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 locuți 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 vîrstă sub 2 ani**.
- În cazul copiilor cu vîrstă cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 2 ani, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va prescrie seringa preumplută adecvată de Dupixent.
- La copiii cu vîrstă cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, dupilumab trebuie administrat de către persoana care îi îngrijește.
- La copiii cu vîrstă 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 vîrstă sub 6 luni, având dermatită atopică.
- Nu se cunosc încă siguranța și beneficiile utilizării Dupixent la copii cu vîrstă sub 6 ani, având astm bronșic.

Dupixent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă utilizați, ati utilizat recent sau ati putea utiliza orice alte medicamente.
- dacă ati fost vaccinat recent sau trebuie să va vaccinați.

Alte medicamente pentru astm bronșic

Nu opriți sau nu scădeți dozele medicamentelor utilizate pentru astm bronșic, decât dacă aşa 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”.

Dupixent conține polisorbat

Acest medicament conține 2,28 mg de polisorbat 80 per fiecare doză de 200 mg (1,14 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Dupixent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact aşa 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 (administrate 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 concomitantă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitantă, însotită 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 vârstă 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 administreză 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 vă 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

Frecvențe (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu înroșire locală, 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 frecvențe (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
- ulcerății pe învelișul exterior, transparent, al ochiului, uneori însoțite de vedere încețoșată (keratită ulcerativă)

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic

Frecvențe: 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 200 mg în 1,14 ml soluție injectabilă (injecție).
- Celelalte componente sunt monoclorhidrat de L-arginină, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbat 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 gălbuiuie, furnizată într-un stilou injector (pen) preumplut.

Pen-ul preumplut poate avea fie un capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurate 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) preumplete, ambele funcționează la fel.

Dupixent este disponibil în stilouri injectoare (pen-uri) preumplete a 200 mg, într-un ambalaj care conține 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete sau într-un ambalaj care conține 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplete (2 ambalaje a câte 3).

Este posibil ca nu toate mărimele 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,
FRANÇA

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 Movonprósopwtη AEBE
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 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

Kύπρος
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

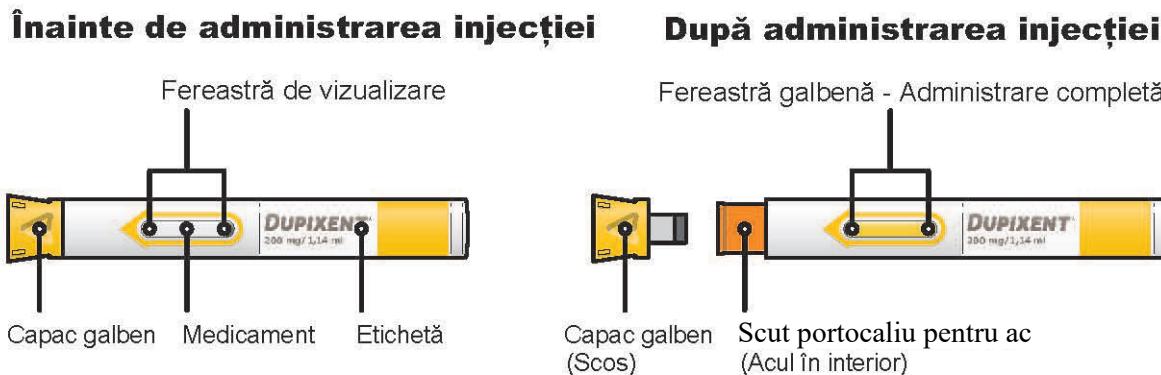
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

<----->

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 ati 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 vârstă de 12 ani și peste. La copiii cu vârstă 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 vârstă 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.
- Alegeti 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 puneti 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) preumplate neutilizate în ambalajul original, la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Păstrați stilourile injectoare (pen-urile) preumplate în ambalajul original, pentru a le proteja de lumină.
- **Nu păstrați** stilourile injectoare (pen-urile) preumplate 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.

Dată 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 tulbure 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

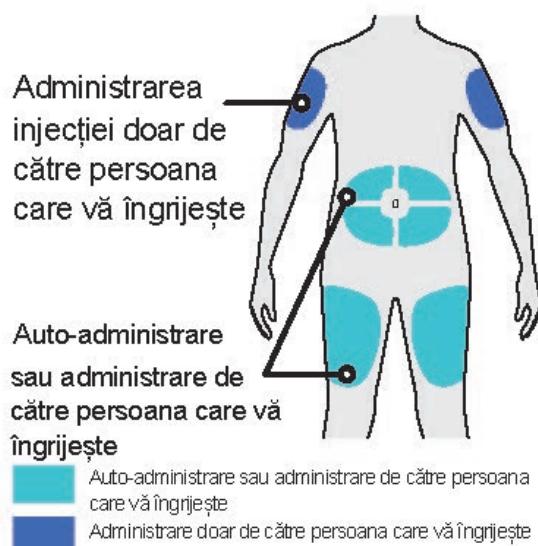
B1. Locurile recomandate pentru administrarea injecției sunt:

- **Coapsă**
- **Burtă (abdomen)**, cu excepția unei zone cu dimensiunea de 5 cm din jurul ombligului.
- **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.



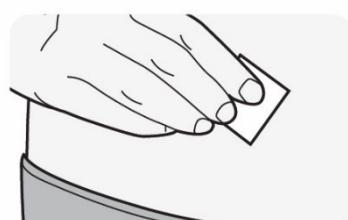
B2. Spălați-vă mâinile



B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Ștergeți locul de administrare a injecției cu un tampon îmbibat 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

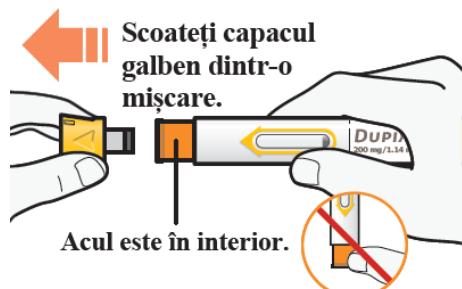
Scoateți capacul galben dintr-o mișcare.

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.

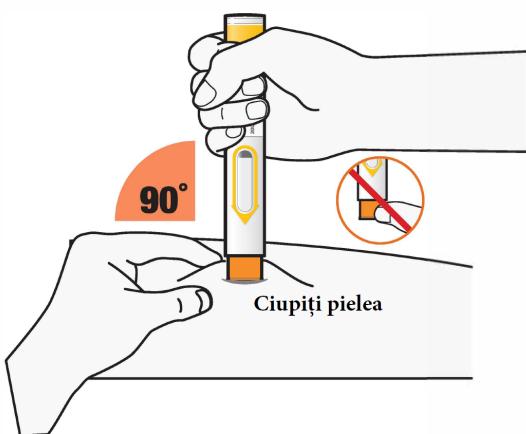
⚠️ Nu puneți înapoi capacul galben pe stiloul injector (pen-ul) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți pielea și așezați scutul portocaliu pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulți și adolescenti cu vârstă de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul portocaliu al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeați 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.

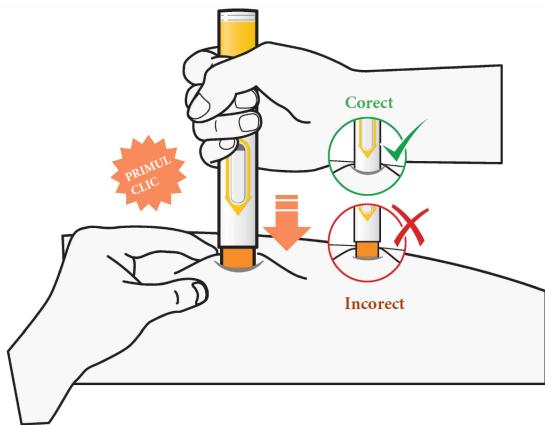


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

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 vârstă de 12 ani și peste.

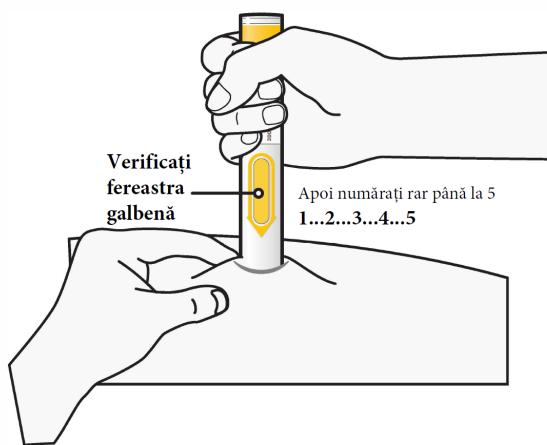
C4. Țineți apăsat

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.



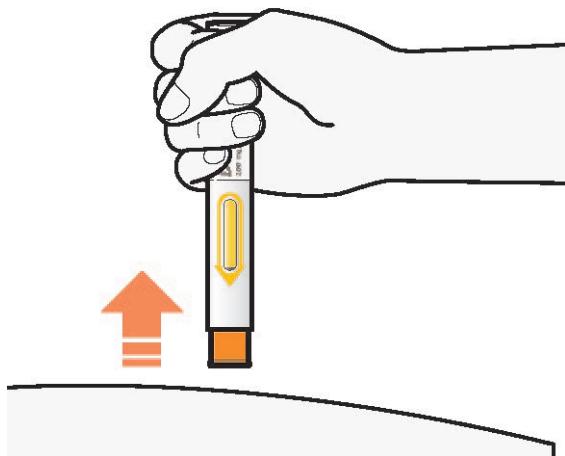
Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

C5. Scoateți din piele stiloul injector (pen-ul)

- După ce ati încheiat administrarea injecției, trageți drept în sus, pentru a scoate din piele stiloul injector (pen-ul) preumplut și aruncați-l imediat, aşa 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 frecăti pielea după administrarea injecției.



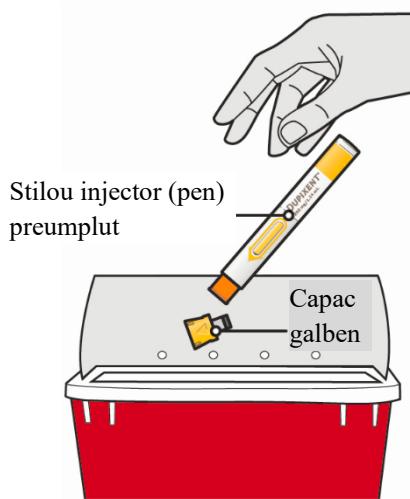
D. Aruncați

- 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.

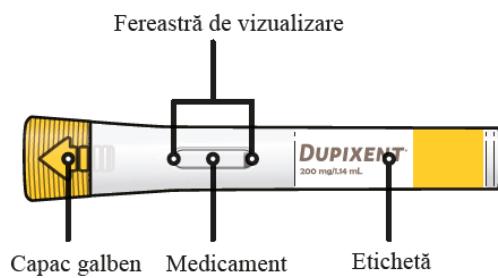


Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dupilumab

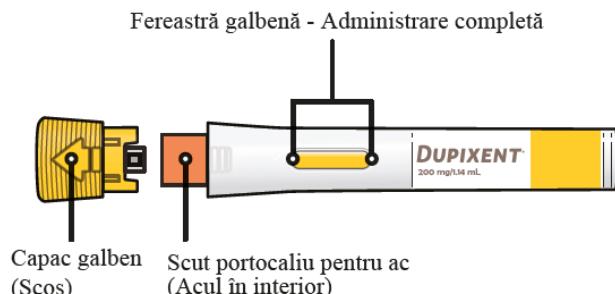
Instrucțiuni de utilizare

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 vârstă de 12 ani și peste. La copiii cu vârstă 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 vârstă 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.
- Alegeti 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 puneti 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 tulbure 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 ombligului.

- **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

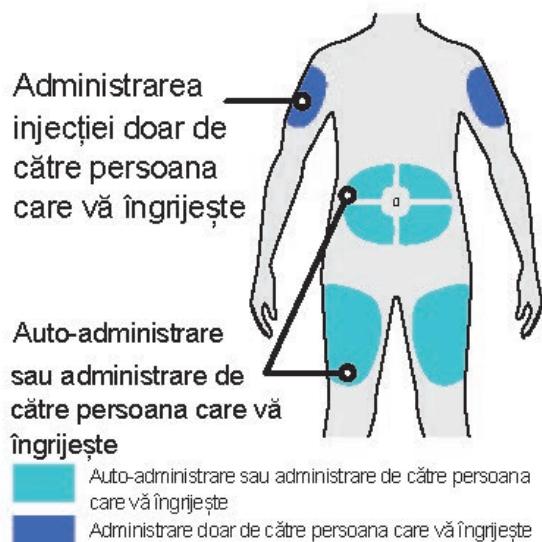
Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare administrare a injecției cu Dupixent.



Nu administrați injecția prin haine.



Nu administrați injecția în locuri unde pielea este sensibilă, deteriorată, prezintă vânătăi sau cicatrici.



B2. Spălați-vă mâinile

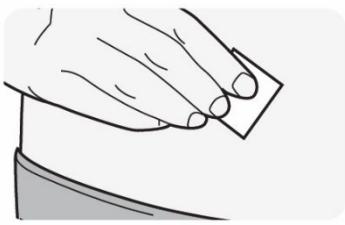


B3. Pregătiți locul de administrare a injecției

- Stergeți locul de administrare a injecției cu un tampon îmbibat 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

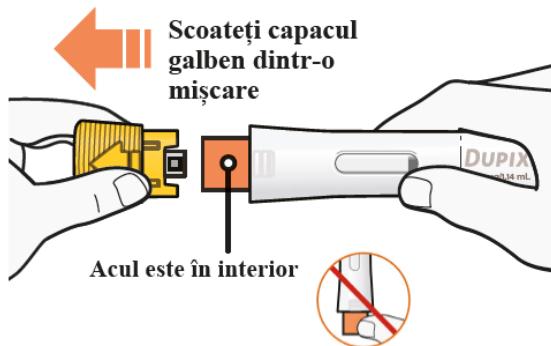
Scoateți capacul galben dintr-o mișcare.

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.

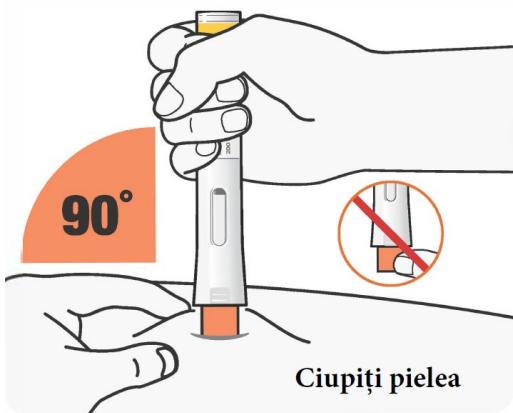
⚠ Nu puneți înapoi capacul galben pe stiloul injector (pen-ul) preumplut, după ce l-ați scos.



C2. Ciupiți și așezați scutul portocaliu pe piele

- Ciupiți pielea înainte și în timpul injectării.
- Ciupirea nu este necesară pentru adulții și adolescentii cu vîrstă de 12 ani și peste.
- Atunci când așezați scutul portocaliu al acului pe piele, țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut astfel încât să vedeti 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.

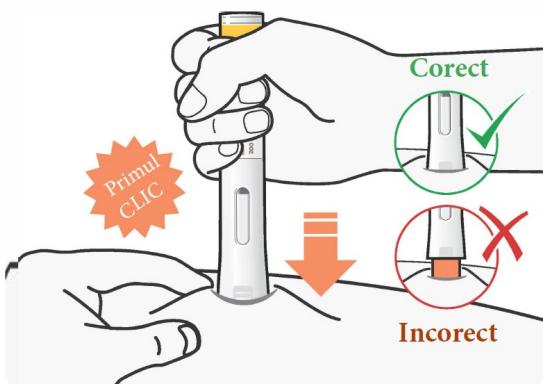


C3. Apăsați stiloul injector pe piele

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 vârstă de 12 ani și peste.

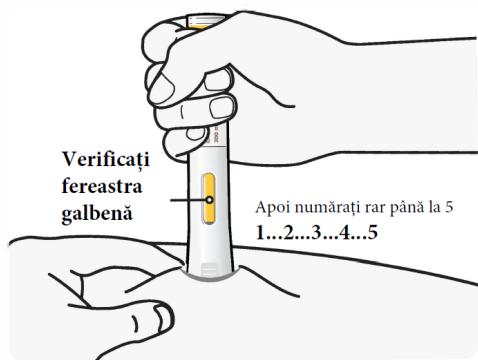
C4. Țineți apăsat

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.

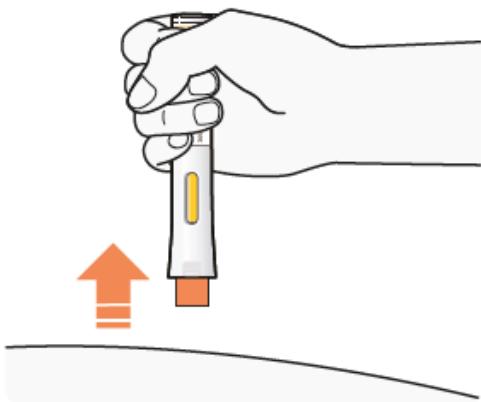


Ciupirea pielii nu este necesară pentru adulți și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

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, aşa 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 (penurile) preumplate (acele aflate în interior) și capacele galbene într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.

Nu aruncați stilourile injectoare (penurile) preumplate (acele aflate în interior) și capacele galbene în gunoiul dumneavoastră menajer.

⚠️ Nu puneți capacul galben înapoi pe stiloul injector (pen-ul) preumplut.

