

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dupixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.  
Dupixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dupilumab 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/mL).

Dupilumab 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/mL).

Το dupilumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο στείρο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια, με τιμή pH περίπου 5,9.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ατοπική δερματίτιδα

*Ενήλικες και έφηβοι*

Το Dupixent ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

*Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών*

Το Dupixent ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών, τα οποία είναι υποψήφια για συστηματική θεραπεία.

Άσθμα

*Ενήλικες και έφηβοι*

Το Dupixent ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω ως πρόσθετη θεραπεία συντήρησης για το σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) βλ. παράγραφο 5.1, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με υψηλής δόσης εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) σε συνδυασμό με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία συντήρησης.

*Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών*

Το Dupixent ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών ως πρόσθετη θεραπεία συντήρησης για το σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), βλ. παράγραφο 5.1, τα οποία δεν ελέγχονται επαρκώς με μέτριας έως υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) σε συνδυασμό με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία συντήρησης.

#### Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP)

Το Dupixent ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με ενδορρινικά κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή CRSwNP (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis) στους οποίους η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή και/ή χειρουργική επέμβαση δεν παρέχει επαρκή έλεγχο της νόσου.

#### Οζώδης κνήφη (PN)

Το Dupixent ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή οζώδη κνήφη (PN – prurigo nodularis), οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE)

Το Dupixent ενδείκνυται για τη θεραπεία της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (EoE – eosinophilic esophagitis) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς, έχουν δυσανεξία ή δεν είναι υποψήφιοι για συμβατική φαρμακευτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το dupilumab (βλ. παράγραφο 4.1).

#### Δοσολογία

##### *Ατοπική δερματίτιδα*

##### Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες ασθενείς είναι μια αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

##### Εφηβοί (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 1.

#### **Πίνακας 1: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

<b>Σωματικό βάρος ασθενούς</b>	<b>Αρχική δόση</b>	<b>Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)</b>
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

##### *Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών*

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιά 6 έως 11 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)*, ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W)

\*η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg Q2W σε ασθενείς με σωματικό βάρος 15 kg έως λιγότερο από 60 kg με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών:

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

Σωματικό Βάρος Ασθενούς	Αρχική Δόση	Επόμενες Δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των 200 mg)	200 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)

Το Dupilumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, οι οποίοι όμως θα πρέπει να περιορίζονται μόνο στις προβληματικές περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο τράχηλος, οι παρατριμματικές περιοχές και η περιοχή των γεννητικών οργάνων.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων για ατοπική δερματίτιδα. Ορισμένοι ασθενείς με μερική ανταπόκριση αρχικά, μπορεί στη συνέχεια να παρουσιάσουν βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. Εάν είναι αναγκαία η διακοπή της θεραπείας με το dupilumab, οι ασθενείς μπορούν και πάλι να ξεκινήσουν εκ νέου τη θεραπεία με επιτυχία.

*Ασθμα*

Ενήλικες και έφηβοι

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) είναι:

- Για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα που λαμβάνουν από στόματος θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συνοδό μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή τους ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.
- Για όλους τους άλλους ασθενείς, η αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg), ακολουθείται από 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα**

Σωματικό βάρος	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W)
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) ή 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W)
60 kg και άνω	200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W)

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα και συνοδό σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη, θα πρέπει να τηρείται η συνιστώμενη δόση του Πίνακα 2.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα από στόματος θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορούν να μειώσουν τη δόση των στεροειδών μόλις εμφανιστεί κλινική βελτίωση με το dupilumab (βλ. παράγραφο 5.1). Οι μειώσεις των στεροειδών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Το dupilumab προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση μέσω αξιολόγησης του επιπέδου ελέγχου του άσθματος του ασθενούς από τον ιατρό.

*Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP)*

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικους ασθενείς είναι μια αρχική δόση των 300 mg ακολουθούμενη από 300 mg χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Το dupilumab προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας για τη CRSwNP. Ορισμένοι ασθενείς με μερική ανταπόκριση στην αρχή ενδέχεται στη συνέχεια να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 24 εβδομάδων.

*Οζώδης κνήφη (PN)*

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες ασθενείς είναι μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το Dupilumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή.

Διατίθενται δεδομένα από κλινικές μελέτες στην PN για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων για PN.

*Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE)*

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 300 mg χορηγούμενα κάθε εβδομάδα (QW).

Το dupilumab στη δόση των 300 mg QW δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με EoE και σωματικό βάρος κάτω των 40 kg.

Το dupilumab προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Το dupilumab στη δόση των 300 mg QW έχει μελετηθεί για έως 52 εβδομάδες. Η χορήγηση δόσεων πέραν των 52 εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μία εβδομαδιαία δόση, χορηγήστε τη δόση το συντομότερο δυνατό, ξεκινώντας ένα νέο πρόγραμμα με βάση αυτήν την ημερομηνία.

Εάν παραλειφθεί μία από τις δόσεις που χορηγούνται κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγήστε την ένεση εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείφθηκε και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία του ασθενούς με βάση το αρχικό πρόγραμμα. Εάν η δόση που παραλείφθηκε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη δόση του αρχικού προγράμματος.

Εάν παραλειφθεί μία από τις δόσεις που χορηγούνται κάθε 4 εβδομάδες, χορηγήστε την ένεση εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείφθηκε και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία του ασθενούς με βάση το αρχικό πρόγραμμα. Εάν η δόση που παραλείφθηκε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, χορηγήστε τη δόση ξεκινώντας ένα νέο πρόγραμμα με βάση αυτήν την ημερομηνία.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Σωματικό βάρος*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος σε ασθενείς με άσθμα και ΕοΕ ηλικίας 12 ετών και άνω ή σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα ή CRSwNP, ή PN (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με σωματικό βάρος < 5 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με σοβαρό άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά με CRSwNP ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με PN ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με ΕοΕ ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### Τρόπος χορήγησης

#### *Υποδόρια χρήση*

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας dupilumab δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα και άσθμα, η προγεμισμένη σύριγγα dupilumab είναι η κατάλληλη συσκευασία για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Το dupilumab χορηγείται ως υποδόρια ένεση στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα, με εξαίρεση τα 5 cm γύρω από τον ομφαλό. Στην περίπτωση που η ένεση χορηγείται από κάποιο άλλο άτομο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ο βραχίονας.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Για την αρχική δόση των 600 mg, χορηγήστε διαδοχικά δύο ενέσεις των 300 mg σε διαφορετικές θέσεις.

Συνιστάται να εναλλάσσετε τη θέση της ένεσης σε κάθε χορήγηση. Το dupilumab δεν πρέπει να ενίεται σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.

Η ένεση του dupilumab μπορεί να γίνει από τον ίδιο τον ασθενή ή από το φροντιστή του, εφόσον το κρίνει σωστό ο επαγγελματίας υγείας. Στους ασθενείς και/ή στους φροντιστές πρέπει να παρέχεται η δέουσα εκπαίδευση για την προετοιμασία και τη χορήγηση του dupilumab, πριν από τη χρήση, σύμφωνα με την παράγραφο Οδηγίες Χρήσης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

#### Οξείες παροξύνσεις του άσθματος

Το dupilumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων συμπτωμάτων του άσθματος ή των οξέων παροξύνσεων. Το dupilumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του οξέος βρογχόσπασμου ή της ασθματικής κατάστασης (status asthmaticus).

#### Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά, τοπικά ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν θα πρέπει να διακόπτονται απότομα κατά την έναρξη της θεραπείας με dupilumab. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, εάν απαιτείται, θα πρέπει να είναι βαθμιαία και να πραγματοποιείται υπό την άμεση επίβλεψη ιατρού. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών μπορεί να σχετίζεται με συστηματικά συμπτώματα στέρησης και/ή αποκάλυψη παθήσεων οι οποίες ήταν προηγουμένως σε καταστολή λόγω της συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Οι βιολογικοί δείκτες της φλεγμονής τύπου 2 ενδέχεται να κατασταλούν με τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον προσδιορισμό της κατάστασης τύπου 2 σε ασθενείς υπό θεραπεία με από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Υπερευαισθησία

Σε περίπτωση εμφάνισης συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (άμεσης ή όψιμης), η χορήγηση του dupilumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία. Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης, αγγειοιδήματος, και ορονοσίας/αντιδράσεων τύπου ορονοσίας έχουν αναφερθεί. Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί από λεπτά έως και επτά ημέρες μετά από τη χορήγηση του dupilumab (βλ. παράγραφος 4.8).

## Ηωσινοφιλικές παθήσεις

Περιπτώσεις ηωσινοφιλικής πνευμονίας και περιπτώσεις αγγειίτιδας που συνάδουν με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA) έχουν αναφερθεί με το dupilumab σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα. Περιπτώσεις αγγειίτιδας που συνάδουν με EGPA έχουν αναφερθεί με το dupilumab και το εικονικό φάρμακο σε ενήλικους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα στο πρόγραμμα ανάπτυξης για τη CRSwNP. Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για εξάνθημα αγγειίτιδας, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, καρδιακές επιπλοκές και/ή νευροπάθεια στους ασθενείς τους με ηωσινοφιλία. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για το άσθμα μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία ενίοτε παρουσιάζεται με κλινικά χαρακτηριστικά ηωσινοφιλικής πνευμονίας ή αγγειίτιδας που συνάδει με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, παθήσεις που συχνά αντιμετωπίζονται με συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αυτά τα συμβάντα συνήθως, αλλά όχι πάντα, μπορεί να σχετίζονται με τη μείωση της από στόματος χορηγούμενης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

## Ελμινθική λοίμωξη

Σε κλινικές μελέτες αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με γνωστές ελμινθικές λοιμώξεις. Το dupilumab μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική ανταπόκριση έναντι των ελμινθικών λοιμώξεων με την αναστολή της σηματοδότησης μέσω των IL-4/IL-13. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες ελμινθικές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη θεραπείας με dupilumab. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με dupilumab και δεν ανταποκρίνονται στην ανθελμινθική θεραπεία, η θεραπεία με το dupilumab θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη. Περιπτώσεις οξυουρίας αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που συμμετείχαν στο παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα (βλ. παράγραφος 4.8).

## Συμβάντα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα με το dupilumab, κυρίως σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν οπτικές διαταραχές (π.χ. θολή όραση) που σχετίζονται με επιπεφυκίτιδα ή κερατίτιδα (βλ. παράγραφος 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των οφθαλμικών συμπτωμάτων στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν dupilumab και αναπτύσσουν επιπεφυκίτιδα η οποία δεν αποδράμει μετά από την καθιερωμένη θεραπεία ή σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν κερατίτιδα, θα πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμολογική εξέταση, ανάλογα με την περίπτωση(βλ. παράγραφος 4.8).

## Ασθενείς με συνοδό άσθμα

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν dupilumab και έχουν ταυτόχρονα άσθμα, δεν θα πρέπει να προσαρμόσουν ή να διακόψουν τις θεραπείες τους για το άσθμα χωρίς να συμβουλευτούν τον ιατρό τους. Οι ασθενείς με συνοδό άσθμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά τη διακοπή του dupilumab.

## Εμβολιασμοί

Η ταυτόχρονη χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς καθώς και εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς με dupilumab θα πρέπει να αποφεύγεται δεδομένου ότι η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Πριν από τη θεραπεία με dupilumab, συνιστάται οι ασθενείς να έχουν υποβληθεί σε όλους τους ενδεδειγμένους εμβολιασμούς με ζώντες μικροοργανισμούς και ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για να υποστηρίξουν πιο συγκεκριμένες οδηγίες για τη χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς ή εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με



dupilumab. Αξιολογήθηκε η ανοσολογική ανταπόκριση στο εμβόλιο TdaP και στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 300 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ανοσολογική ανταπόκριση στον εμβολιασμό αξιολογήθηκε σε μία μελέτη στην οποία ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έλαβαν θεραπεία άπαξ εβδομαδιαίως για 16 εβδομάδες με 300 mg dupilumab. Μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης του dupilumab, οι ασθενείς εμβολιάστηκαν με ένα εμβόλιο Tdap (εξαρτώμενο από T-κύτταρα) και ένα πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου (μη εξαρτώμενο από T-κύτταρα) και αξιολογήθηκαν οι ανοσολογικές ανταποκρίσεις μετά από 4 εβδομάδες. Η αντισωματική ανταπόκριση τόσο στο εμβόλιο κατά του τετάνου όσο και στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου ήταν παρόμοιες ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν dupilumab και εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε καθένα από τα εμβόλια με μη ζώντες μικροοργανισμούς και το dupilumab.

Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που λαμβάνουν dupilumab μπορούν να λάβουν συγχρόνως αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια μη ζώντων μικροοργανισμών. Για πληροφορίες σχετικά με τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις του dupilumab στη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων του CYP. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από αυτή τη μελέτη δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του dupilumab στη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP2C9.

Δεν αναμένεται επίδραση του dupilumab στη PK των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Με βάση την ανάλυση πληθυσμού, τα συνήθη συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του dupilumab σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dupilumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το dupilumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το dupilumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποσή του. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Dupixent λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το dupilumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ατοπική δερματίτιδα, το άσθμα και την CRSwNP είναι αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, κνησμό, άλγος και πρήξιμο), επιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, αρθραλγία, επιχείλιος έρπης και ηωσινοφιλία. Στην ΕοΕ αναφέρθηκε μία επιπλέον ανεπιθύμητη ενέργεια, οι μώλωπες της θέσης ένεσης. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ορονοσίας, αντιδράσεων τύπου ορονοσίας, αναφυλακτικής αντίδρασης και ελκώδους κερατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα για την ασφάλεια του dupilumab που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 προέρχονται κυρίως από 12 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, άσθμα και CRSwNP. Αυτές οι μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 4.206 ασθενείς που έλαβαν dupilumab και 2.326 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου είναι αντιπροσωπευτικές του συνολικού προφίλ ασφάλειας του dupilumab.

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες και/ή μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα* Επιχείλιος έρπης*
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Συχνές	Ηωσινοφιλία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Όχι συχνές Σπάνιες	Αγγειοοίδημα <sup>#</sup> Αναφυλακτική αντίδραση Αντίδραση ορονοσίας Αντίδραση τύπου ορονοσίας
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Συχνές Όχι συχνές  Σπάνιες	Αλλεργική επιπεφυκίτιδα* Κερατίτιδα* <sup>#</sup> Βλεφαρίτιδα* <sup>†</sup> Κνησμός του οφθαλμού* <sup>†</sup> Ξηροφθαλμία* <sup>†</sup> Ελκώδης κερατίτιδα* <sup>†</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	Όχι συχνές	Εξάνθημα προσώπου <sup>#</sup>
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Συχνές	Αρθραλγία <sup>#</sup>
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, κνησμό, άλγος, πρήξιμο και μώλωπες)

\*οφθαλμικές διαταραχές και επιχείλιος έρπης εμφανίστηκαν κυρίως στις μελέτες για την ατοπική δερματίτιδα.

<sup>†</sup>ο κνησμός του οφθαλμού, η βλεφαρίτιδα και η ξηροφθαλμία ανήκαν στην κατηγορία συχνότητας «συχνές» και η ελκώδης κερατίτιδα ανήκε στην κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» στις μελέτες της ατοπικής δερματίτιδας.

<sup>#</sup>από αναφορές μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Υπερευαισθησία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης, αγγειοοιδήματος, και ορονοσίας/αντιδράσεων τύπου ορονοσίας έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση του dupilumab (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Συμβάντα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα*

Επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα εμφανίστηκαν πιο συχνά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν dupilumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μελέτες για την ατοπική δερματίτιδα. Στους περισσότερους ασθενείς η επιπεφυκίτιδα ή η κερατίτιδα υποχώρησε ή υποχωρούσε κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μακροχρόνια μελέτη OLE για την ατοπική δερματίτιδα ( AD-1225) στα 5 χρόνια, οι αντίστοιχες τιμές της επιπεφυκίτιδας και κερατίτιδας παρέμειναν παρόμοιες με

εκείνες στην ομάδα του dupilumab στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ατοπικής δερματίτιδας. Στους ασθενείς με άσθμα, η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας και της κερατίτιδας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς με CRSwNP και PN, η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας ήταν υψηλότερη με το dupilumab από ότι με το εικονικό φάρμακο, παρόλα αυτά ήταν χαμηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις κερατίτιδας στο πρόγραμμα ανάπτυξης CRSwNP ή PN. Στους ασθενείς με ΕοΕ, η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ των ομάδων του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά κερατίτιδας στο πρόγραμμα ανάπτυξης για την ΕοΕ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ερπητικό έκζεμα*

Ερπητικό έκζεμα αναφέρθηκε σε <1 % των ομάδων του dupilumab και σε <1 % της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στις μελέτες μονοθεραπείας της ατοπικής δερματίτιδας διάρκειας 16 εβδομάδων σε ενήλικες. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη του dupilumab + TCS στην ατοπική δερματίτιδα σε ενήλικες, ερπητικό έκζεμα αναφέρθηκε στο 0,2 % της ομάδας του dupilumab + TCS και στο 1,9 % της ομάδας του συνδυασμού εικονικού φαρμάκου + TCS. Οι τιμές αυτές παρέμειναν σταθερές στα 5 χρόνια στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225).

#### *Ηωσινοφιλία*

Οι ασθενείς που έλαβαν dupilumab είχαν μεγαλύτερη μέση αρχική αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για τις ενδείξεις της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της CRSwNP. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων μειώθηκε σχεδόν στα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης και επανήλθε στις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια της ανοικτής μελέτης επέκτασης και ασφάλειας για το άσθμα (TRAVERSE). Τα μέσα επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα μειώθηκαν κάτω από τις αρχικές τιμές μέχρι την εβδομάδα 20 και διατηρήθηκαν έως και 5 χρόνια στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του μέσου αριθμού ηωσινοφίλων στο αίμα στην PN (μελέτες PRIME και PRIME2). Ο μέσος και ο διάμεσος αριθμός ηωσινοφίλων αίματος μειώθηκαν σχεδόν στα αρχικά επίπεδα ή παρέμειναν κάτω από τα αρχικά επίπεδα στην ΕοΕ (Μέρη Α και Β της μελέτης TREET) κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης.

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ηωσινοφιλία ( $\geq 5.000$  κύτταρα/mcL) αναφέρθηκε σε < 3 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab και σε < 0,5 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μελέτες SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST και VOYAGE, SINUS-24 και SINUS-52, PRIME και PRIME2, Μέρη Α και Β της μελέτης TREET).

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ηωσινοφιλία ( $\geq 5.000$  κύτταρα/mcL) αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dupilumab και σε 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη AD-1539, με μείωση του διάμεσου αριθμού ηωσινοφίλων κάτω από τα αρχικά επίπεδα στο τέλος της περιόδου θεραπείας.

#### *Λοιμώξεις*

Στις κλινικές μελέτες μονοθεραπείας στην ατοπική δερματίτιδα διάρκειας 16 εβδομάδων σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,5 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη CHRONOS της ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,2 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab. Τα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων παρέμειναν σταθερά στα 5 έτη στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225).

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας για τις μελέτες του άσθματος. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 24 εβδομάδων για την ασφάλεια, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη QUEST, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης των λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις κλινικές μελέτες για τη CRSwNP. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη SINUS-52, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης των λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις κλινικές μελέτες για την PN. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το dupilumab (32,0%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (24,8%) στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις μελέτες TREET (Μέρη Α και Β) για την ΕοΕ. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 24 εβδομάδων για την ασφάλεια, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοσογονικότητα*

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το dupilumab.

Σε γενικές γραμμές οι ανταποκρίσεις για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) δεν σχετίστηκαν με επίδραση στην έκθεση, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του dupilumab.

Περίπου 5 % των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, άσθμα ή CRSwNP που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W για 52 εβδομάδες ανέπτυξαν ADA κατά του dupilumab. Περίπου 2 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 2 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με PN που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W για 24 εβδομάδες, σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν είτε dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W ή 300 mg Q4W για 16 εβδομάδες και σε ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα που έλαβαν dupilumab 100 mg Q2W ή 200 mg Q2W για 52 εβδομάδες. Παρόμοιες αποκρίσεις ADA παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν θεραπεία με dupilumab για έως και 5 χρόνια στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD- 1225).

Περίπου 16 % των εφήβων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν dupilumab 300 mg ή 200 mg Q2W για 16 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 3% εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 5% είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Περίπου 9 % των ασθενών με άσθμα που έλαβαν dupilumab 200 mg Q2W για 52 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 4 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 4 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Περίπου 1 % των ασθενών με ΕοΕ που έλαβαν dupilumab 300 mg QW ή 300 mg Q2W για 24 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab, 0 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 0,5 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ανεξάρτητα από την ηλικία ή τον πληθυσμό, έως 4 % των ασθενών στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου στις μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 2 % εμφάνισαν εμμένουσα ανταπόκριση ADA και περίπου 1% είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Λιγότερο από 1 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab σε εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα εμφάνισαν ανταποκρίσεις ADA υψηλού τίτλου που σχετίζονταν με μειωμένη έκθεση και αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, ένας ασθενής εμφάνισε ορονοσία και ένας ασθενής εμφάνισε αντίδραση τύπου ορονοσίας (<0,1 %) που σχετίζονταν με υψηλούς τίτλους ADA (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### *Ατοπική δερματίτιδα*

#### Έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια μελέτη με 250 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1526). Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab σε αυτούς τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας από τις μελέτες σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα.

#### Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια μελέτη με 367 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1652). Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab συγχρηγούμενου με TCS σε αυτούς τους ασθενείς έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας από τις μελέτες σε ενήλικες και εφήβους με ατοπική δερματίτιδα.

#### Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών:

Η ασφάλεια του dupilumab συγχρηγούμενου με TCS αξιολογήθηκε σε μία μελέτη με 161 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία περιελάμβανε μία υποομάδα 124 ασθενών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1539). Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab συγχρηγούμενου με TCS σε αυτούς τους ασθενείς έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας από τις μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα.

#### Ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε 27 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών (AD-1924). Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab σε αυτούς τους ασθενείς έως την Εβδομάδα 16 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας από τις μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ.

### *Άσθμα*

#### Έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με άσθμα εντάχθηκαν στη διάρκεια 52 εβδομάδων. μελέτη QUEST. Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε 89 εφήβους ασθενείς που συμμετείχαν σε ανοικτή μελέτη επέκτασης με μέτριο έως σοβαρό άσθμα (TRAVERSE). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έως και 96 εβδομάδες. Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab στη TRAVERSE ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε κεντρικές μελέτες άσθματος για έως και 52 εβδομάδες θεραπείας.

#### Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα (VOYAGE), η πρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια της οξυουρίας αναφέρθηκε στο 1,8 % των ασθενών (5 ασθενείς) στις ομάδες του dupilumab και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όλες οι περιπτώσεις οξυουρίας ήταν ήπιες έως μέτριες και οι ασθενείς ανάρρωσαν με ανθελμινθική θεραπεία χωρίς διακοπή της θεραπείας με dupilumab.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, ηωσινοφιλία (ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 3.000$  κύτταρα/mcL ή εφόσον κρίθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τον ερευνητή) αναφέρθηκε στο 6,6 % των ασθενών στις ομάδες του dupilumab και στο 0,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες περιπτώσεις ηωσινοφιλίας ήταν ήπιες έως μέτριες και δεν σχετιζόνταν με κλινικά συμπτώματα. Αυτές οι περιπτώσεις ήταν παροδικές, μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με dupilumab.

Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε ανοικτή μελέτη επέκτασης (EXCURSION) σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα που είχαν συμμετάσχει προηγουμένως στη μελέτη VOYAGE. Από τους 365 ασθενείς που συμμετείχαν στην EXCURSION, 350 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες θεραπείας και 228 ασθενείς ολοκλήρωσαν συνολική διάρκεια θεραπείας 104 εβδομάδων (VOYAGE και EXCURSION). Το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας του dupilumab στην EXCURSION ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην κεντρική μελέτη άσθματος (VOYAGE) για 52 εβδομάδες θεραπείας.

#### *EoE*

Συνολικά 99 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με EoE εντάχθηκαν στις μελέτες TREET (Μέρη Α και Β). Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

#### Μακροχρόνια ασφάλεια

##### *Ατοπική δερματίτιδα*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab + TCS (CHRONOS) σε ενήλικες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έως την εβδομάδα 52 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16. Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1434). Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στις μελέτες AD-1526, AD-1652 και AD-1539. Το προφίλ μακροχρόνιας ασφάλειας του dupilumab που παρατηρήθηκε σε παιδιά και εφήβους ήταν σε συμφωνία με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα.

Σε μια φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη (OLE) επέκτασης (AD- 1225), η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων δόσεων του dupilumab αξιολογήθηκε σε 2.677 ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή AD που εκτέθηκαν σε 300 mg εβδομαδιαίας δόσης (99,7 %), συμπεριλαμβανομένων 179 που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 260 εβδομάδες της μελέτης. Το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη έως και 5 χρόνια ήταν γενικά σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας του dupilumab που παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες.

##### *Άσθμα*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab στη διάρκεια 96 εβδομάδων μελέτη της μακροχρόνιας ασφάλειας (TRAVERSE) ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις κεντρικές μελέτες για το άσθμα για έως 52 εβδομάδες θεραπείας.

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 11 ετών, τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας διάρκειας 52 εβδομάδων (EXCURSION), ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην κεντρική μελέτη άσθματος (VOYAGE) για 52 εβδομάδες θεραπείας.

##### *CRSwNP*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ενήλικες με CRSwNP έως την εβδομάδα 52 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24.

##### *Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab έως την εβδομάδα 52 γενικά ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με dupilumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα δερματολογικά σκευάσματα, παράγοντες για δερματίτιδα, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών, κωδικός ATC: D11AH05

#### Μηχανισμός δράσης

Το dupilumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω της ιντερλευκίνης-4 και της ιντερλευκίνης-13. Το dupilumab αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω της IL-4 μέσω του υποδοχέα Τύπου I (IL-4Rα/γc) και τη σηματοδότηση μέσω των IL-4 και IL-13 μέσω του υποδοχέα Τύπου II (IL-4Rα/IL-13Rα). Οι IL-4 και IL-13 αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της ανθρώπινης φλεγμονώδους νόσου τύπου 2, όπως η ατοπική δερματίτιδα, το άσθμα, η CRSwNP, η PN και η ΕοΕ. Ο αποκλεισμός της οδού των IL-4/IL-13 με το dupilumab σε ασθενείς μειώνει πολλούς από τους διαμεσολαβητές της φλεγμονής τύπου 2.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες στην ατοπική δερματίτιδα, η θεραπεία με dupilumab συσχετίστηκε με μειώσεις των συγκεντρώσεων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, των βιολογικών δεικτών ανοσίας τύπου 2, όπως η TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), η ολική IgE ορού και η ειδική για αλλεργιογόνα IgE στον ορό. Κατά τη θεραπεία με dupilumab σε ενήλικες και εφήβους με ατοπική δερματίτιδα, παρατηρήθηκε μείωση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), ενός βιολογικού δείκτη που σχετίζεται με την ενεργότητα και τη βαρύτητα της ΑΔ.

Σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα η θεραπεία με dupilumab μείωσε σημαντικά, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το FeNO και τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία της ηωταζίνης-3, της ολικής IgE, της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE, της TARC και της περιοστίνης, που είναι οι βιολογικοί δείκτες τύπου 2 οι οποίοι αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Αυτές οι μειώσεις στους βιολογικούς δείκτες της φλεγμονής τύπου 2 ήταν συγκρίσιμες για τα σχήματα των 200 mg Q2W και 300 mg Q2W. Σε παιδιατρικούς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) ασθενείς με άσθμα, η θεραπεία με dupilumab μείωσε σημαντικά, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το FeNO και τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία της ολικής IgE, της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE και της TARC, που είναι οι βιολογικοί δείκτες τύπου 2 οι οποίοι αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Αυτοί οι δείκτες βρίσκονταν σχεδόν στη μέγιστη καταστολή μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, με εξαίρεση την IgE, η οποία μειώθηκε πιο αργά. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ατοπική δερματίτιδα

##### *Ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab ως μονοθεραπεία και με συγχρόνηση τοπικών κορτικοστεροειδών αξιολογήθηκαν σε τρεις κεντρικές, τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (SOLO 1, SOLO 2 και CHRONOS) σε 2.119 ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω, με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ), οριζόμενη ως βαθμολογία Γενικής Αξιολόγησης από τον Ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA)  $\geq 3$ , βαθμολογία Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI)  $\geq 16$  και ελάχιστη συμμετοχή επιφάνειας σώματος



(BSA)  $\geq 10$  %. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στις τρεις μελέτες είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη τοπική θεραπεία.

Και στις τρεις μελέτες οι ασθενείς έλαβαν υποδόριες (SC) ενέσεις dupilumab που χορηγήθηκαν ως 1) μια αρχική δόση dupilumab 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από μια δόση 300 mg μία φορά κάθε δύο εβδομάδες (Q2W) ή 2) μια αρχική δόση dupilumab 600 mg την ημέρα 1, ακολουθούμενη από δόση 300 mg άπαξ εβδομαδιαίως (QW) ή 3) αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Σε περίπτωση που απαιτείτο έλεγχος μη ανεκτών συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας, οι ασθενείς επιτρέπονταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης (η οποία περιελάμβανε υψηλότερης δραστηριότητας τοπικά στεροειδή ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

#### Καταληκτικά σημεία

Και στις τρεις κεντρικές μελέτες, τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό»), με μείωση της βαθμολογίας  $\geq 2$  βαθμούς στην κλίμακα IGA 0-4 και το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση τουλάχιστον 75 % της EASI (EASI-75). Τα βασικά δευτερεύοντα και άλλα κλινικά σημαντικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

#### Χαρακτηριστικά αναφοράς

Στις μελέτες μονοθεραπείας (SOLO 1 και SOLO 2), σε όλες τις ομάδες θεραπείας, η μέση ηλικία ήταν 38,3 έτη, το μέσο σωματικό βάρος 76,9 kg, το 42,1% ήταν γυναίκες, το 68,1% ήταν λευκοί, το 21,8% ήταν Ασιάτες και το 6,8 % ήταν μαύροι. Σε αυτές τις μελέτες, το 51,6 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 3 (μέτρια ΑΔ), το 48,3 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 4 (σοβαρή ΑΔ) και το 32,4 % των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Η αρχική μέση βαθμολογία EASI ήταν 33,0, η αρχική εβδομαδιαία μέση τιμή στην Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) κνησμού ήταν 7,4, η αρχική μέση βαθμολογία POEM ήταν 20,5, η αρχική μέση DLQI ήταν 15,0 και η αρχική μέση συνολική βαθμολογία HADS ήταν 13,3.

Στη μελέτη με ταυτόχρονη χρήση TCS (CHRONOS), σε όλες τις ομάδες θεραπείας, η μέση ηλικία ήταν 37,1 έτη, το μέσο σωματικό βάρος 74,5 kg, το 39,7 % ήταν γυναίκες, το 66,2 % ήταν λευκοί, το 27,2 % ήταν Ασιάτες και το 4,6 % ήταν μαύροι. Σε αυτή τη μελέτη, το 53,1 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 3, το 46,9 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 4 και το 33,6 % των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Η αρχική μέση βαθμολογία EASI ήταν 32,5, η αρχική εβδομαδιαία τιμή NRS κνησμού ήταν 7,3, η αρχική μέση βαθμολογία POEM ήταν 20,1, η αρχική μέση DLQI ήταν 14,5 και η αρχική μέση συνολική βαθμολογία HADS ήταν 12,7.

#### Κλινική ανταπόκριση

##### Μελέτες μονοθεραπείας 16 εβδομάδων (SOLO 1 και SOLO 2) και μελέτη με συγχορηγούμενα TCS 52 εβδομάδων (CHRONOS)

Στις μελέτες SOLO 1, SOLO 2 και CHRONOS, από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με dupilumab πέτυχαν ανταπόκριση IGA 0 ή 1, EASI-75 και/ή βελτίωση  $\geq 4$  βαθμούς της NRS κνησμού (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 5).

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με dupilumab μόνο του ή σε συνδυασμό με TCS πέτυχαν ταχεία βελτίωση της NRS κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου + TCS (ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 4$  βαθμούς ήδη από την εβδομάδα 2,  $p < 0,01$  και  $p < 0,05$ , αντίστοιχα).

Στη μελέτη CHRONOS παρατηρήθηκε διατηρούμενη επίδραση της θεραπείας με dupilumab έως την εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 6).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τα συμπρωτεύοντα, τα βασικά δευτερεύοντα και άλλα κλινικά σημαντικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και για τις τρεις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με dupilumab την εβδομάδα 16 (FAS) και με συγχρησιμοποιούμενο TCS<sup>a</sup> την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 52**

	SOLO 1 Εβδομάδα 16 (FAS) <sup>b</sup>		SOLO 2 Εβδομάδα 16 (FAS) <sup>b</sup>		CHRONOS Εβδομάδα 16 (FAS) <sup>h</sup>		CHRONOS Εβδομάδα 52 (FAS Εβδομάδα 52) <sup>h</sup>	
	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 300 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 300 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο + TCS	Dupilumab 300 mg Q2 W + TCS	Εικονικό φάρμακο + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
<i>Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 ή 1 <sup>c</sup> , % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	10,3 %	37,9 % <sup>g</sup>	8,5 %	36,1 % <sup>g</sup>	12,4 %	38,7 % <sup>g</sup>	12,5 %	36,0 % <sup>g</sup>
EASI-50, % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	24,6 %	68,8 % <sup>g</sup>	22,0 %	65,2 % <sup>g</sup>	37,5 %	80,2 % <sup>j</sup>	29,9 %	78,7 % <sup>j</sup>
EASI-75, % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	14,7 %	51,3 % <sup>g</sup>	11,9 %	44,2 % <sup>g</sup>	23,2 %	68,9 % <sup>g</sup>	21,6 %	65,2 % <sup>g</sup>
EASI-90, % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	7,6 %	35,7 % <sup>g</sup>	7,2 %	30,0 % <sup>g</sup>	11,1 %	39,6 % <sup>j</sup>	15,5 %	50,6 % <sup>j</sup>
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % <sup>g</sup> (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % <sup>g</sup> (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % <sup>g</sup> (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % <sup>i</sup> (6,17)
NRS κνησμού (βελτίωση ≥ 4 βαθμούς), % ανταποκριθέντων <sup>d, e, f</sup>	12,3 % (26/212)	40,8 % <sup>g</sup> (87/213)	9,5% (21/221)	36,0 % <sup>g</sup> (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % <sup>g</sup> (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % <sup>g</sup> (44/86)

LS = ελάχιστα τετράγωνα, SE= τυπικό σφάλμα

<sup>a</sup> όλοι οι ασθενείς λάμβαναν βασική θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή και επιτρεπόταν να χρησιμοποιήσουν τοπικούς αναστολείς της καλσινευρίνης.

<sup>b</sup> στην ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>c</sup> ως ανταποκρινόμενος ορίστηκε ο ασθενής με βαθμολογία IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση ≥ 2 βαθμούς στην κλίμακα IGA 0-4.

<sup>d</sup> οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>e</sup> ο αριθμός των ασθενών με αρχική βαθμολογία NRS κνησμού ≥ 4 ως παρονομαστής.

<sup>f</sup> σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dupilumab παρουσίασαν βελτίωση της NRS κνησμού ≥ 4 βαθμούς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 2 (p < 0,01).

<sup>g</sup> τιμή p < 0,0001, στατιστικά σημαντική έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.

<sup>h</sup> στην ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν. Η FAS την εβδομάδα 52 περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν τουλάχιστον ένα έτος πριν την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων της κύριας ανάλυσης.

<sup>i</sup> ονομαστική τιμή p = 0,0005

<sup>j</sup> ονομαστική τιμή p < 0,0001

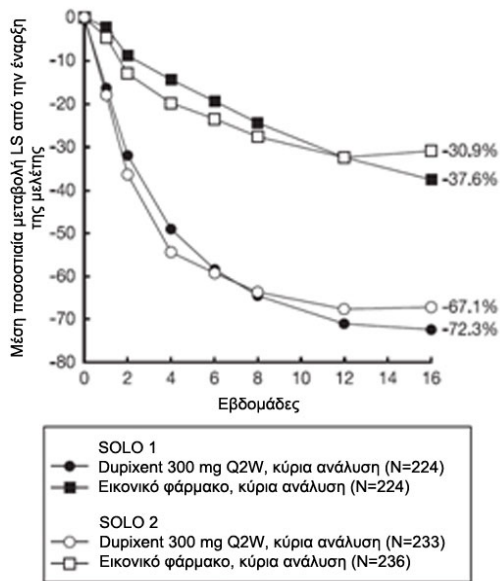
Στις μελέτες SOLO1, SOLO2 και CHRONOS παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα στους ασθενείς που έλαβαν dupilumab 300 mg QW.

Στις Εικόνες 1a και 1b παρουσιάζεται η μέση ποσοστιαία μεταβολή της EASI από την έναρξη της μελέτης και η μέση ποσοστιαία μεταβολή της NRS από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, έως την εβδομάδα 16 στις μελέτες SOLO1 και SOLO2.

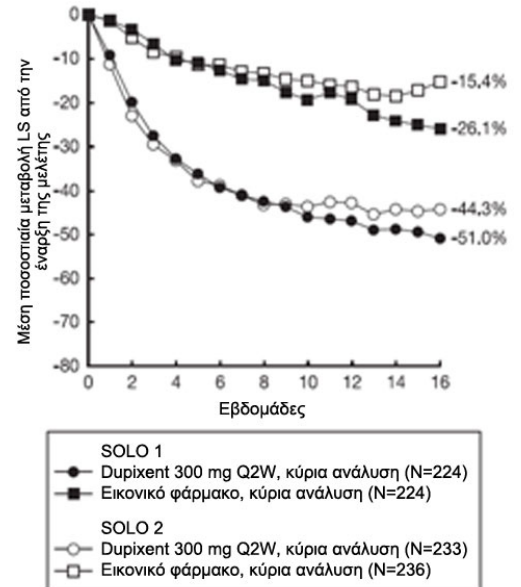
Στις Εικόνες 2a και 2b παρουσιάζεται η μέση ποσοστιαία μεταβολή της EASI από την έναρξη της μελέτης και η μέση ποσοστιαία μεταβολή της NRS από την έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, έως την εβδομάδα 52 στη μελέτη CHRONOS.

**Εικόνα 1: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της EASI (Εικ. 1a) και της NRS (Εικ. 1b) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στις μελέτες SOLO 1<sup>a</sup> και SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**

**Εικόνα 1a. SOLO 1 και SOLO 2, EASI**



**Εικόνα 1b. SOLO 1 και SOLO 2, NRS**



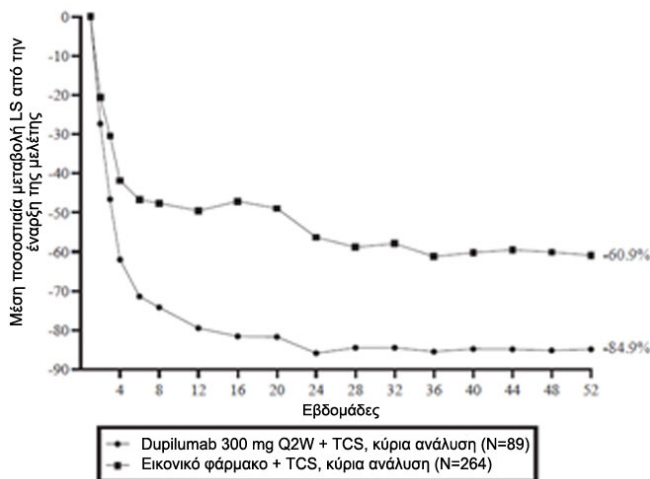
LS = ελάχιστα τετράγωνα

<sup>a</sup> Στις κύριες αναλύσεις των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

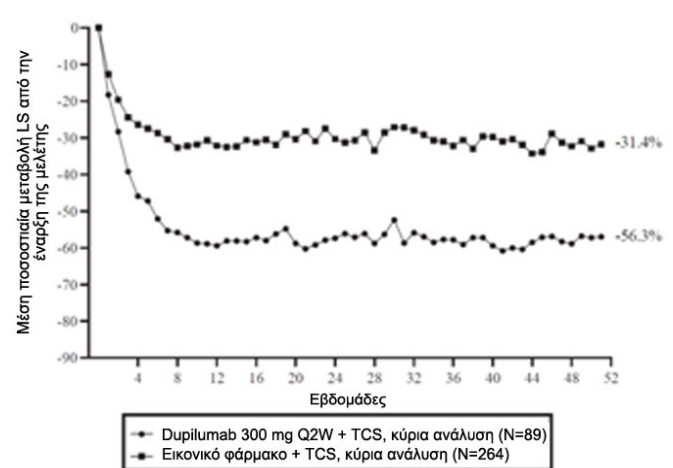
<sup>b</sup> Στην ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

**Εικόνα 2: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της EASI και της NRS κνησμού σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη CHRONOS<sup>a</sup> (FAS Εβδομάδα 52)<sup>b</sup>**

**Εικόνα 2a. CHRONOS, EASI**



**Εικόνα 2b. CHRONOS, NRS**



LS = ελάχιστα τετράγωνα

<sup>a</sup> Στις κύριες αναλύσεις των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>b</sup> Η FAS την εβδομάδα 52 περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν τουλάχιστον ένα έτος πριν την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων της κύριας ανάλυσης.

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις υποομάδες (σωματικό βάρος, ηλικία, φύλο, φυλή και βασική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών) των μελετών SOLO 1, SOLO 2 και CHRONOS ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα για τον συνολικό πληθυσμό καθεμίας από αυτές τις μελέτες.

Κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία με κυκλοσπορίνη, έχουν δυσανεξία στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη ή για τους οποίους δεν συνιστάται η θεραπεία με κυκλοσπορίνη (μελέτη CAFE)

Στη μελέτη CAFE αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας 16 εβδομάδων, συγχρησιμοποιούμενο με TCS, σε ενήλικες ασθενείς με ΑΔ οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με κυκλοσπορίνη ή έχουν δυσανεξία στην από στόματος χορηγούμενη κυκλοσπορίνη ή στους οποίους η θεραπεία αυτή επί του παρόντος αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται ιατρικώς.

Συνολικά εντάχθηκαν 325 ασθενείς, εκ των οποίων οι 210 είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε κυκλοσπορίνη και οι 115 δεν είχαν εκτεθεί ποτέ σε κυκλοσπορίνη επειδή η θεραπεία με κυκλοσπορίνη δεν συνιστάτο ιατρικώς. Η μέση ηλικία ήταν 38,4 έτη, το 38,8 % ήταν γυναίκες, η αρχική μέση βαθμολογία EASI ήταν 33,1, η μέση BSA ήταν 55,7, η αρχική εβδομαδιαία μέση NRS κνησμού ήταν 6,4 και η αρχική μέση DLQI ήταν 13,8.

Το κύριο καταληκτικό σημείο (ποσοστό ασθενών με EASI-75) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης CAFE διάρκειας 16 εβδομάδων συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στη μελέτη CAFE**

	Εικονικό φάρμακο + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW+TCS
<b>Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν</b>	108	107	110
EASI-75, % ανταποκριθέντων	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(όλες οι τιμές  $p < 0,0001$ , στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.)

Στην υποομάδα των ασθενών της μελέτης CHRONOS διάρκειας 52 εβδομάδων η οποία μοιάζει με τον πληθυσμό της μελέτης CAFE, το 69,6 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W πέτυχαν EASI-75 έναντι του 18,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 16 και το 52,4 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W έναντι του 18,6 % που έλαβαν εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 52. Σε αυτό το υποσύνολο, η ποσοστιαία μεταβολή της NRS κνησμού από την έναρξη της μελέτης ήταν -51,4 % έναντι -30,2 % την εβδομάδα 16 και -54,8 % έναντι -30,9 % την εβδομάδα 52, για την ομάδα που έλαβε dupilumab 300 mg Q2W και την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Διατήρηση και διάρκεια της ανταπόκρισης (μελέτη SOLO CONTINUE)

Για την αξιολόγηση της διατήρησης και της διάρκειας της ανταπόκρισης, οι συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με dupilumab για 16 εβδομάδες στις μελέτες SOLO 1 και SOLO 2 και πέτυχαν IGA 0 ή 1 ή EASI-75, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στη μελέτη SOLO CONTINUE για να λάβουν θεραπεία για 36 επιπλέον εβδομάδες με dupilumab ή εικονικό φάρμακο, φθάνοντας σε συνολική διάρκεια θεραπείας της μελέτης 52 εβδομάδων. Τα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν τις εβδομάδες 51 ή 52.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η διαφορά μεταξύ της έναρξης (εβδομάδα 0) και της εβδομάδας 36 σε ποσοστιαία μεταβολή του EASI από τις μελέτες SOLO 1 και SOLO 2 και το ποσοστό των ασθενών με EASI-75 την εβδομάδα 36 σε ασθενείς με EASI-75 κατά την έναρξη.

Οι ασθενείς που συνέχισαν με το ίδιο δοσολογικό σχήμα που έλαβαν στις μελέτες SOLO 1 και SOLO 2 (300 mg Q2W ή 300 mg QW) έδειξαν το βέλτιστο αποτέλεσμα στη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης, ενώ η αποτελεσματικότητα για άλλα δοσολογικά σχήματα μειώθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την μελέτη 52 εβδομάδων SOLO CONTINUE αναφέρονται περιληπτικά στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στη μελέτη SOLO CONTINUE**

	Εικονικό φάρμακο N=83	Dupilumab 300 mg		
		Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
<b>Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
LS μέση μεταβολή (SE) από την έναρξη έως την εβδομάδα 36 στην ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας EASI από την έναρξη των αρχικών μελετών	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Ποσοστό των ασθενών με EASI-75 την εβδομάδα 36 σε ασθενείς με EASI-75 κατά την έναρξη, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
<b>Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Ποσοστό των ασθενών των οποίων η ανταπόκριση IGA την εβδομάδα 36 διατηρήθηκε εντός 1 βαθμού από την έναρξη στον υποπληθυσμό των ασθενών με IGA (0,1) κατά την έναρξη, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Ποσοστό των ασθενών με IGA (0,1) την εβδομάδα 36 στον υποπληθυσμό των ασθενών με IGA (0,1) κατά την έναρξη, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Ποσοστό των ασθενών των οποίων η μέγιστη βαθμολογία κνησμού NRS αυξήθηκε $\geq 3$ βαθμούς από την έναρξη έως την εβδομάδα 35 στον υποπληθυσμό των ασθενών με μέγιστη βαθμολογία κνησμού NRS $\leq 7$ κατά την έναρξη, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†τιμή p <0,05, \*τιμή p <0,01, \*\*τιμή p <0,001, \*\*\*τιμή p  $\leq 0,0001$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.)

Στη μελέτη SOLO CONTINUE παρατηρήθηκε μια τάση για αυξημένη λόγω θεραπείας ADA θετικότητα με αυξημένα ενδιάμεσα διαστήματα χορήγησης. ADA λόγω θεραπείας: QW: 1,2 %. Q2W: 4,3 %. Q4W: 6,0 %. Q8W: 11,7 %. Ανταποκρίσεις ADA που διαρκούν περισσότερο από 12 εβδομάδες: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %. Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

#### Ποιότητα ζωής/αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις στην ατοπική δερματίτιδα

Σε αμφοτέρες τις μελέτες μονοθεραπείας (SOLO 1 και SOLO 2), και στις δύο ομάδες dupilumab 300 mg Q2W και 300 mg QW σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των αναφερόμενων από τους ασθενείς συμπτωμάτων και της επίδρασης της ΑΔ στον ύπνο, το άγχος και τα συμπτώματα κατάθλιψης βάσει της HADS και στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τις συνολικές βαθμολογίες POEM και DLQI, αντίστοιχα, στις 16 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 9).

Ομοίως, στη μελέτη με ταυτόχρονη χρήση TCS (CHRONOS), και στις δύο ομάδες dupilumab 300 mg Q2W + TCS και dupilumab 300 mg QW + TCS σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των αναφερόμενων από τους ασθενείς συμπτωμάτων και της επίδρασης της ΑΔ στον ύπνο και στη σχετιζόμενη με την

υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τις συνολικές βαθμολογίες POEM και DLQI, αντίστοιχα, στις 52 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + TCS (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9: Πρόσθετα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μονοθεραπείας με dupilumab την εβδομάδα 16 και την ταυτόχρονη χρήση TCS την εβδομάδα 16 και την εβδομάδα 52**

	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS		CHRONOS	
	Εβδομάδα 16 (FAS)		Εβδομάδα 16 (FAS)		Εβδομάδα 16 (FAS)		Εβδομάδα 52 (FAS Εβδομάδα 52)	
	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 300 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 300 mg Q2W	Εικονικό φάρμακο +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Εικονικό φάρμακο +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
<i>Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν</i>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 <sup>f</sup> (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 <sup>f</sup> (0,57)
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 <sup>a</sup> (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 <sup>a</sup> (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 <sup>f</sup> (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 <sup>f</sup> (0,78)
HADS, μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 <sup>b</sup> (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 <sup>a</sup> (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 <sup>c</sup> (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 <sup>c</sup> (0,71)
DLQI (βελτίωση $\geq 4$ βαθμούς), % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	30,5 % (65/213)	64,1 % <sup>f</sup> (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % <sup>f</sup> (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % <sup>f</sup> (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % <sup>f</sup> (68/85)
POEM (βελτίωση $\geq 4$ βαθμούς), % ανταποκριθέντων <sup>d</sup>	26,9 % (60/223)	67,6 % <sup>f</sup> (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % <sup>f</sup> (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % <sup>f</sup> (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % <sup>f</sup> (68/89)
Ασθενείς που πέτυχαν βαθμολογία HADS-άγχος και HADS-κατάθλιψη $< 8$ , % <sup>d</sup>	12,4 % (12/97)	41,0 % <sup>f</sup> (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % <sup>f</sup> (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % <sup>g</sup> (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % <sup>g</sup> (23/53)

LS = ελάχιστα τετράγωνα, SE = τυπικό σφάλμα

<sup>a</sup>τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>b</sup>τιμή  $p < 0,001$ , <sup>c</sup>τιμή  $p < 0,05$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.)

<sup>d</sup>ο αριθμός των ασθενών με αρχική βαθμολογία DLQI, POEM και HADS κνησμού ως παρονομαστής.

<sup>e</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,05$ , <sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>g</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,001$

Στις μελέτες SOLO1, SOLO2 και CHRONOS παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα στους ασθενείς που έλαβαν dupilumab 300 mg QW.

*Εφηβοί με ατοπική δερματίτιδα (ηλικίας 12 έως 17 ετών)*



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με dupilumab σε εφήβους ασθενείς αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1526) σε 251 εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) οριζόμενη από μια βαθμολογία Γενικής Αξιολόγησης από τον Ερευνητή (IGA)  $\geq 3$  στη συνολική αξιολόγηση των βλαβών της ΑΔ σε μία κλίμακα βαρύτητας από 0 έως 4, μια βαθμολογία Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI)  $\geq 16$  σε μία κλίμακα από 0 έως 72, και μια ελάχιστη συμμετοχή επιφάνειας σώματος (BSA)  $\geq 10\%$ . Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή.

Οι ασθενείς έλαβαν dupilumab που χορηγήθηκε με υποδόριες (SC) ενέσεις ως 1) μια αρχική δόση 400 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 200 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) για ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος < 60 kg ή μια αρχική δόση 600 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q2W για ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 60$  kg ή 2) μια αρχική δόση 600 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) ανεξάρτητα από το αρχικό σωματικό βάρος, ή 3) αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Εάν ήταν αναγκαίο για τον έλεγχο μη ανεκτών συμπτωμάτων, οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με βάση την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 14,5 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 59,4 kg, 41,0 % ήταν γυναίκες, 62,5 % ήταν Λευκοί, 15,1 % ήταν Ασιάτες, και 12,0 % ήταν Μαύροι. Στην έναρξη της μελέτης 46,2 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 3 (μέτρια ΑΔ), 53,8 % των ασθενών είχαν αρχική IGA 4 (σοβαρή ΑΔ), η μέση συμμετοχή BSA ήταν 56,5 %, και 42,4 % των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά ανοσοκατασταλτικά. Επίσης στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI) ήταν 35,5, η αρχική εβδομαδιαία μέση βαθμολογία της Αριθμητικής Κλίμακας Αξιολόγησης (NRS) κνησμού ήταν 7,6, η αρχική μέση βαθμολογία του Αξιολογούμενου από τον Ασθενή Δείκτη Βαρύτητας του Εκζέματος (POEM) ήταν 21,0, και ο αρχικός μέσος Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής για Παιδιά (CDLQI) ήταν 13,6. Συνολικά, 92,0 % των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 65,6 % είχαν αλλεργική ρινίτιδα, 53,6 % είχαν άσθμα και 60,8 % είχαν τροφικές αλλεργίες.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων και η αναλογία ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη έως την εβδομάδα 16.

#### Κλινική Ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 16 από τη μελέτη για την εφηβική ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab στη μελέτη για την εφηβική ατοπική δερματίτιδα την εβδομάδα 16 (FAS)**

	AD-1526(FAS) <sup>a</sup>	
	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 200 mg (<60 kg) και 300 mg (≥60 kg) Q2W
<b>Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 ή 1 <sup>b</sup> , % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	2,4 %	24,4 % <sup>d</sup>
EASI-50, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	12,9 %	61,0 % <sup>d</sup>
EASI-75, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	8,2 %	41,5 % <sup>d</sup>
EASI-90, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	2,4 %	23,2 % <sup>d</sup>
EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % <sup>d</sup> (3,99)
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % <sup>d</sup> (3,43)
NRS κνησμού (βελτίωση ≥ 4 μονάδες), % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	4,8 %	36,6 % <sup>d</sup>
CDLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (βελτίωση ≥ 6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	19,7 %	60,6 % <sup>e</sup>
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (βελτίωση ≥ 6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	9,5 %	63,4 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup>η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>ως ανταποκριθείς ορίστηκε ως ο συμμετέχων με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση ≥ 2 μονάδες σε μία κλίμακα IGA 0-4.

<sup>c</sup>οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν ως ανταποκριθέντες (58,8 % και 20,7 % στα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και του dupilumab, αντίστοιχα).

<sup>d</sup>τιμή  $p < 0,0001$  (στατιστικά σημαντική έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα)

<sup>e</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης (τοπικά κορτικοστεροειδή, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά) σε σύγκριση με την ομάδα του dupilumab (58,8 % και 20,7 %, αντίστοιχα).

Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο dupilumab πέτυχαν ταχεία βελτίωση στην NRS κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (που ορίζεται ως βελτίωση ≥4 μονάδες ήδη από την εβδομάδα 4, ονομαστική τιμή  $p < 0,001$ ) και η αναλογία ασθενών με ανταπόκριση στην NRS κνησμού συνέχισε να αυξάνεται κατά την περίοδο θεραπείας.

Στην ομάδα του dupilumab σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα, στην επίδραση της ΑΔ στον ύπνο και στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τις βαθμολογίες POEM και CDLQI στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dupilumab σε εφήβους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς συγχρησιμοποιούμενου με TCS αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1652) σε 367 συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ΑΔ, οριζόμενη

από μια βαθμολογία IGA 4 (κλίμακα 0 έως 4), μια βαθμολογία EASI  $\geq 21$  (κλίμακα 0 έως 72) και μια ελάχιστη συμμετοχή BSA  $\geq 15$  %. Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή. Η διαστρωμάτωση της ένταξης έγινε με βάση το αρχικό σωματικό βάρος (< 30 kg,  $\geq 30$  kg)

Οι ασθενείς στην ομάδα του dupilumab Q2W + TCS με αρχικό σωματικό βάρος < 30 kg έλαβαν μια αρχική δόση 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 100 mg Q2W από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 14 και οι ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg έλαβαν μια αρχική δόση 400 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg Q2W από την εβδομάδα 2 έως την εβδομάδα 14. Οι ασθενείς στην ομάδα του dupilumab Q4W + TCS έλαβαν μια αρχική δόση 600 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 8,5 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 29,8 kg, 50,1 % των ασθενών ήταν θήλεις, 69,2 % ήταν Λευκοί, 16,9 % ήταν Μαύροι και 7,6 % ήταν Ασιάτες. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση συμμετοχή BSA ήταν 57,6 % και 16,9 % είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά. Επίσης, στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία EASI ήταν 37,9 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος των ημερήσιων βαθμολογιών του χειρότερου κνησμού ήταν 7,8 σε μία κλίμακα 0-10, η αρχική μέση βαθμολογία SCORAD ήταν 73,6, η αρχική βαθμολογία POEM ήταν 20,9 και αρχική μέση βαθμολογία CDLQI ήταν 15,1. Συνολικά, 91,7 % των συμμετεχόντων είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 64,4 % είχαν τροφικές αλλεργίες, 62,7 % είχαν άλλες αλλεργίες, 60,2 % είχαν αλλεργική ρινίτιδα και 46,7 % είχαν άσθμα.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 («καθαρό») ή 1 («σχεδόν καθαρό») με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων και η αναλογία των ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16.

#### Κλινική ανταπόκριση

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με βάση τα στρώματα του αρχικού σωματικού βάρους για τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα.

**Πίνακας 11: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab με συγχορηγούμενο TCS στη μελέτη AD-1652 την εβδομάδα 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	<b>Dupilumab 300 mg Q4W<sup>d</sup> + TCS</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS</b>	<b>Dupilumab 200 mg Q2W<sup>e</sup> + TCS</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS</b>
	<b>(N=122)</b>	<b>(N=123)</b>	<b>(N=59)</b>	<b>(N=62)</b>
	<b>≥15 kg</b>	<b>≥15 kg</b>	<b>≥ 30 kg</b>	<b>≥ 30 kg</b>
IGA 0 ή 1 <sup>b</sup> , % ανταποκρινόμενων	32,8 % <sup>f</sup>	11,4 %	39,0 % <sup>h</sup>	9,7 %
EASI-50, % ανταποκρινόμενων	91,0 % <sup>f</sup>	43,1 %	86,4 % <sup>g</sup>	43,5 %
EASI-75, % ανταποκρινόμενων	69,7 % <sup>f</sup>	26,8 %	74,6 % <sup>g</sup>	25,8 %
EASI-90, % ανταποκρινόμενων	41,8 % <sup>f</sup>	7,3 %	35,6 % <sup>h</sup>	8,1 %
EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-82,1 % <sup>f</sup> (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % <sup>g</sup> (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-54,6 % <sup>f</sup> (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % <sup>g</sup> (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS κνησμού (βελτίωση ≥4 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	50,8 % <sup>f</sup>	12,3 %	61,4 % <sup>g</sup>	12,9 %
CDLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-10,6 <sup>f</sup> (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 <sup>g</sup> (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	77,3 % <sup>g</sup>	38,8 %	80,8% <sup>g</sup>	35,8 %
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/- SE)	-13,6 <sup>f</sup> (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 <sup>g</sup> (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	81,7 % <sup>g</sup>	32,0 %	79,3 % <sup>g</sup>	31,1 %

<sup>a</sup>η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>ως ανταποκριθείς ορίστηκε ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό»).

<sup>c</sup>οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>d</sup>την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 600 mg dupilumab (βλ. παράγραφο 5.2)

<sup>e</sup>την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 400 mg (αρχικό σωματικό βάρος ≥ 30 kg) dupilumab.

<sup>f</sup>τιμή p < 0,0001 (στατιστικά σημαντική έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα)

<sup>g</sup>ονομαστικές τιμές p < 0,0001

<sup>h</sup>ονομαστική τιμή p = 0,0002

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε dupilumab + TCS πέτυχαν βελτίωση στην NRS μέγιστου κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + TCS (ορίστηκε ως βελτίωση ≥4 μονάδες την εβδομάδα 4).

Στις ομάδες του dupilumab σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα, στην επίδραση της ΑΔ στον ύπνο και στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκε από τις βαθμολογίες POEM και CDLQI στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab + TCS αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52. Μερικοί ασθενείς που έλαβαν dupilumab 300 mg Q4W + TCS παρουσίασαν περαιτέρω κλινικό όφελος όταν μετέβησαν σε dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στις μελέτες AD-1526 και AD-1652.

### Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1539) σε 162 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ (πληθυσμός ITT) οριζόμενη από βαθμολογία IGA  $\geq 3$  (κλίμακα 0 έως 4), βαθμολογία EASI  $\geq 16$  (κλίμακα 0 έως 72) και ελάχιστη συμμετοχή BSA  $\geq 10$ . Από τους 162 ασθενείς, οι 125 είχαν σοβαρή ΑΔ οριζόμενη από βαθμολογία IGA 4. Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή. Η διαστρωμάτωση της ένταξης έγινε με βάση το αρχικό σωματικό βάρος ( $\geq 5$  έως  $< 15$  kg και  $\geq 15$  έως  $< 30$  kg).

Οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού dupilumab Q4W + TCS με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 5$  έως  $< 15$  kg έλαβαν μία αρχική δόση 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12 και οι ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 15$  έως  $< 30$  kg έλαβαν μία αρχική δόση 300 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Στη μελέτη AD-1539, η μέση ηλικία ήταν 3,8 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 16,5 kg, το 38,9% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 68,5% ήταν Λευκοί, το 18,5% ήταν Μαύροι και το 6,2% ήταν Ασιάτες. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση συμμετοχή BSA ήταν 58,4% και το 15,5% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά. Επίσης, στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία EASI ήταν 34,1 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος των ημερήσιων βαθμολογιών του χειρότερου κνησμού ήταν 7,6 σε κλίμακα 0-10. Συνολικά, 81,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 68,3% είχαν τροφικές αλλεργίες, 52,8% είχαν άλλες αλλεργίες, 44,1% είχαν αλλεργική ρινίτιδα και 25,5% είχαν άσθμα.

Αυτά τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των πληθυσμών με μέτρια έως σοβαρή και σοβαρή ΑΔ.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό», με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων) και το ποσοστό των ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 («καθαρό») ή 1 («σχεδόν καθαρό») την εβδομάδα 16.

### Κλινική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 16 για τη μελέτη AD-1539 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 12: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab με συγχορηγούμενο TCS στη μελέτη AD-1539 την Εβδομάδα 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	Dupilumab 200 mg (5 έως < 15kg) ή 300 mg (15 έως < 30 kg) Q4W <sup>d</sup> + TCS (Πληθυσμός ITT)(N=83) <sup>a</sup>	Εικονικό φάρμακο + TCS (Πληθυσμός ITT) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 έως < 15kg) ή 300 mg (15 έως < 30 kg) Q4W <sup>d</sup> + TCS (πληθυσμός με σοβαρή ΑΔ) (N=63)	Εικονικό φάρμακο + TCS (πληθυσμός με σοβαρή ΑΔ) (N=62)
IGA 0 ή 1 <sup>b,c</sup>	27,7% <sup>e</sup>	3,9%	14,3% <sup>f</sup>	1,7%
EASI-50, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	68,7% <sup>e</sup>	20,2%	60,3% <sup>g</sup>	19,2%
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0% <sup>e</sup>	10,7%	46,0% <sup>g</sup>	7,2%
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3% <sup>e</sup>	2,8%	15,9% <sup>h</sup>	0%

EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-70,0% <sup>c</sup> (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% <sup>g</sup> (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS χειρότερου ξυσίματος /κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	-49,4% <sup>c</sup> (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% <sup>g</sup> (5,35)	0,5 (5,40)
NRS χειρότερου ξυσίματος /κνησμού (βελτίωση $\geq 4$ μονάδες) <sup>c</sup> *	48,1% <sup>c</sup>	8,9%	42,3% <sup>i</sup>	8,8%
NRS ποιότητας ύπνου του ασθενούς, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	2,0 <sup>c</sup> (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 <sup>g</sup> (0,25)	0,2 (0,25)
NRS δερματικού πόνου του ασθενούς, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	-3,9 <sup>c</sup> (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 <sup>g</sup> (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/- SE)*	-12,9 <sup>c</sup> (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 <sup>g</sup> (0,93)	-2,5 (0,95)

<sup>a</sup>Η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό»).

<sup>c</sup>Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης (62% και 19% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και του dupilumab, αντίστοιχα) ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>d</sup>Την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 200 mg (5 έως <15 kg) ή 300 mg (15 έως <30 kg) dupilumab.

<sup>e</sup>τιμές  $p < 0,0001$ , <sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,05$ , <sup>g</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>h</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,005$ ,

<sup>i</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,001$

\*Εκβαση που αναφέρεται από τον φροντιστή

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με dupilumab + TCS πέτυχαν ταχεία βελτίωση της NRS χειρότερου ξυσίματος/κνησμού σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο + TCS (ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 4$  μονάδες ήδη από την εβδομάδα 3, ονομαστική τιμή  $p < 0,005$ ) και το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση στην NRS χειρότερου ξυσίματος/κνησμού συνέχισε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

Σε αυτή τη μελέτη, το dupilumab βελτίωσε σημαντικά τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκε από τις βαθμολογίες CDLQI (σε 85 ασθενείς ηλικίας 4 έως 5 ετών) και IDQOL (σε 77 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 3 ετών). Στον πληθυσμό ITT, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μέσες μεταβολές LS στις βαθμολογίες CDLQI και IDQOL από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16 στην ομάδα που έλαβε dupilumab + TCS (-10,0 και -10,9) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο + TCS (-2,5 και -2,0), αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ). Παρόμοιες βελτιώσεις στις βαθμολογίες CDLQI και IDQOL παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό με σοβαρή ΑΔ.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab + TCS αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στη μελέτη AD-1539.

#### Ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών (ενήλικες και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων (AD-1924) σε 133 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών, η οποία ορίστηκε ως βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών)  $\geq 3$  (κλίμακα 0 έως 4) και βαθμολογία Αριθμητικής Κλίμακας Αξιολόγησης (NRS) Μέγιστου Κνησμού άκρων χειρών και ποδών για τη

μέγιστη ένταση του κνησμού  $\geq 4$  (κλίμακα 0 έως 10). Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν εμφανίσει προηγουμένως ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία της δερματίτιδας άκρων χειρών και άκρων ποδών με τοπικές φαρμακευτικές αγωγές για ΑΔ.

Στη μελέτη AD-1924, το 38% των ασθενών ήταν άρρηνες, το 80% ήταν Λευκοί, το 72% των συμμετεχόντων είχαν αρχική βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 3 (μέτρια ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών) και το 28% των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 4 (σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών). Η αρχική εβδομαδιαία μέση τιμή της βαθμολογίας NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών ήταν 7,1.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία IGA άκρων χειρών και άκρων ποδών 0 (καθαρό) ή 1 (σχεδόν καθαρό) την Εβδομάδα 16. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση του κνησμού όπως μετράται με την NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών (βελτίωση  $\geq 4$  βαθμούς). Άλλες αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις περιελάμβαναν την αξιολόγηση της NRS για τον δερματικό πόνο άκρων χειρών και άκρων ποδών (0-10), της NRS για την ποιότητα του ύπνου (0-10), της ποιότητας ζωής στο Ερωτηματολόγιο για το Έκζεμα Άκρων Χειρών (0-117) (QoLHEQ) και του Ερωτηματολογίου Μείωσης της Παραγωγικότητας στην Εργασία και των Δραστηριοτήτων (WPAI) (0-100%).

Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 0 έως 1 την Εβδομάδα 16 ήταν 40,3% για το dupilumab και 16,7% για το εικονικό φάρμακο (διαφορά θεραπείας 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42). Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση (μείωση) της εβδομαδιαίας μέσης τιμής της βαθμολογίας NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών  $\geq 4$  την Εβδομάδα 16 ήταν 52,2% για το dupilumab και 13,6% για το εικονικό φάρμακο (διαφορά θεραπείας 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15).

Μεγαλύτερες βελτιώσεις στην NRS για τον δερματικό πόνο άκρων χειρών και άκρων ποδών, την NRS για την ποιότητα του ύπνου, τη βαθμολογία στο QoLHEQ και το ερωτηματολόγιο για τη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και των συνήθων δραστηριοτήτων WPAI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16 παρατηρήθηκαν στην ομάδα του dupilumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μέση μεταβολή LS για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου: -4,66 έναντι -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 έναντι -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 έναντι -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57% έναντι -22,83% [ονομαστική τιμή  $p < 0,001$ ] και -36,39% έναντι -21,26% [ονομαστική τιμή  $p < 0,001$ ] αντίστοιχα).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο άσθμα

Το πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα περιλάμβανε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές μελέτες (DRI12544, QUEST και VENTURE) διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων, στις οποίες εντάχθηκαν συνολικά 2.888 ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω). Οι ασθενείς εντάχθηκαν χωρίς να απαιτείται ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2 (π.χ., FeNO ή IgE). Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του άσθματος ορίζουν τη φλεγμονή τύπου 2 ως ηωσινοφιλία με  $\geq 150$  κύτταρα/mcL και/ή FeNO  $\geq 20$  ppb. Στις μελέτες DRI12544 και QUEST, στις αναλύσεις των προκαθορισμένων υποομάδων συμπεριλήφθηκαν επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL, καθώς και FeNO  $\geq 25$  και  $\geq 50$  ppb.

Η DRI12544 ήταν μία μελέτη κυμαινόμενων δόσεων διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 776 ασθενείς (18 ετών και άνω). Το dupilumab, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με ενδιάμεσης έως υψηλής δόσης εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β-αγωνιστή μακράς δράσης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του FEV<sub>1</sub> (L) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12. Προσδιορίστηκε επίσης το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης του άσθματος κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου θεραπείας. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό (χωρίς περιορισμούς όσον

αφορά το ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2) και σε υποομάδες με βάση τον αρχικό αριθμό των ηωσινόφιλων στο αίμα.

Η QUEST ήταν μία διάρκειας 52 εβδομάδων μελέτη επιβεβαίωσης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.902 ασθενείς (12 ετών και άνω). Το dupilumab, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε σε 107 εφήβους και 1.795 ενήλικες ασθενείς με επίμονο άσθμα υπό θεραπεία με ενδιάμεσης έως υψηλής δόσης εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS) και ένα δεύτερο φάρμακο ελέγχου. Σε αυτή τη μελέτη επιτράπη η συμμετοχή ασθενών που χρειάζονταν και τρίτο φάρμακο ελέγχου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης κατά τη διάρκεια της 52 εβδομάδων, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου και η μεταβολή την εβδομάδα 12 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης του FEV<sub>1</sub> πριν από βρογχοδιασταλτικό στο συνολικό πληθυσμό (χωρίς περιορισμούς όσον αφορά το ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2) και σε υποομάδες με βάση τον αρχικό αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και το FeNO.

Η VENTURE ήταν μία 24 εβδομάδων μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών σε 210 ασθενείς με άσθμα χωρίς περιορισμό από τα αρχικά επίπεδα των βιολογικών δεικτών τύπου 2, οι οποίοι έρχονταν ημερήσιας χορήγησης από στόματος κορτικοστεροειδών επιπρόσθετα της τακτικής χρήσης υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με άλλο ένα φάρμακο ελέγχου. Η δόση των OCS βελτιστοποιήθηκε στη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν το τρέχον φάρμακο για το άσθμα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, η δόση του OCS μειωνόταν κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης μείωσης των OCS (εβδομάδα 4-20), εφόσον διατηρείτο ο έλεγχος του άσθματος. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μείωση της δόσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών που αξιολογήθηκε στον συνολικό πληθυσμό, με βάση τη σύγκριση της δόσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών τις εβδομάδες 20 έως 24 που διατήρησαν τον έλεγχο του άσθματος με την προηγουμένως βελτιστοποιημένη (στην έναρξη της μελέτης) δόση των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς αυτών των 3 μελετών παρατίθενται στον Πίνακα 13 παρακάτω.



**Πίνακας 13: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά αναφοράς των μελετών του άσθματος**

Παράμετρος	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Μέση ηλικία (έτη) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Γυναίκες, %	63,1	62,9	60,5
Λευκοί, %	78,2	82,9	93,8
Διάρκεια άσθματος (έτη), μέση τιμή ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Δεν κάπνισε ποτέ, (%)	77,4	80,7	80,5
Μέσος αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Χρήση υψηλής δόσης ICS (%) <sup>a</sup>	49,5	51,5	88,6
FEV <sub>1</sub> (L) προ-δόσης στην έναρξη της μελέτης ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Μέσος προβλεπόμενος ποσοστιαίος FEV <sub>1</sub> στην έναρξη της μελέτης (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Αναστρεψιμότητα % (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Μέση βαθμολογία ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Μέση βαθμολογία AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Ιατρικό ιστορικό ατοπίας % Συνολικά (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Μέσο επίπεδο FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% ασθενών με FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Μέση ολική IgE IU/mL (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Μέσος αρχικός αριθμός ηωσινόφιλων (± SD) κύτταρα/mL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% ασθενών με EOS ≥ 150 κύτταρα/mL ≥ 300 κύτταρα/mL	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, FEV<sub>1</sub> = μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, ACQ-5 = ερωτηματολόγιο για τον έλεγχο του άσθματος-5, AQLQ = ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στο άσθμα, AD = ατοπική δερματίτιδα, NP = ρινική πολυποδίαση, AR = αλλεργική ρινίτιδα, FeNO = κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, EOS = ηωσινόφιλα στο αίμα

<sup>a</sup>στον πληθυσμό των μελετών του dupilumab στο άσθμα συμπεριλήφθηκαν ασθενείς υπό θεραπεία με ICS ενδιάμεσης και υψηλής δόσης. Ως ενδιάμεση δόση ICS ορίστηκαν τα 500 mcg φλουτικαζόνης ή ισοδυνάμου ανά ημέρα.

#### Παροξύνσεις

Στον συνολικό πληθυσμό των μελετών DRI12544 και QUEST οι συμμετέχοντες που έλαβαν dupilumab 200 mg ή 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα είχαν σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό των σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μεγαλύτερες μειώσεις στις παροξύνσεις παρατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες με υψηλότερα αρχικά επίπεδα φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2, όπως τα ηωσινόφιλα αίματος ή το FeNO (Πίνακας 14 και Πίνακας 15).

**Πίνακας 14: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων στις μελέτες DRI12544 και QUEST (αρχικά επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL)**

Θεραπεία	Αρχικά επίπεδα EOS αίματος							
	$\geq 150$ κύτταρα/mcL				$\geq 300$ κύτταρα/mcL			
	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωσης	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωσης
	N	Ποσοστό (95% CI)	Ποσοστό αναλογία (95%CI)		N	Ποσοστό (95% CI)	Ποσοστό αναλογία (95%CI)	
<b>Όλες οι σοβαρές παροξύνσεις</b>								
<b>Μελέτη DRI12544</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11, 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07, 0,56)	81 %
Εικονικό φάρμακο	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
<b>Μελέτη QUEST</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34,0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (0,24,0,48)	66 %
Εικονικό φάρμακο	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31,0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23,0,45)	67 %
Εικονικό φάρμακο	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

<sup>a</sup>τιμή p = 0,0003, <sup>b</sup>τιμή p = 0,0001, <sup>c</sup>τιμή p = 0,0116, <sup>d</sup>τιμή p = 0,0024, <sup>e</sup>τιμή p < 0,0001 (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα),

<sup>f</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

**Πίνακας 15: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων στη μελέτη QUEST σε υποομάδες βάσει του αρχικού FeNO**

Θεραπεία	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωση
	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95%CI)	
<b>FeNO <math>\geq 25</math> ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) <sup>a</sup>	65 %
Εικονικό φάρμακο	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) <sup>a</sup>	61 %
Εικονικό φάρμακο	172	1,12 (0,88, 1,43)		
<b>FeNO <math>\geq 50</math> ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) <sup>a</sup>	69 %
Εικονικό φάρμακο	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) <sup>a</sup>	69 %
Εικονικό φάρμακο	75	1,27 (0,90, 1,80)		

<sup>a</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών DRI12544 και QUEST, οι νοσηλείες και/ή οι επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά λόγω σοβαρών παροξύνσεων μειώθηκαν κατά 25,5 % και 46,9 % με dupilumab 200 mg ή 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αντίστοιχα.

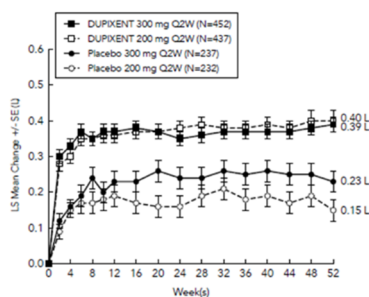
## Πνευμονική λειτουργία

Στις μελέτες DRI12544 και QUEST παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις του FEV<sub>1</sub> μετά από βρογχοδιασταλτικό την εβδομάδα 12. Μεγαλύτερες βελτιώσεις του FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες με υψηλότερα αρχικά επίπεδα φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2, όπως τα ηωσινόφιλα αίματος ή το FeNO (Πίνακας 16 και Πίνακας 17).

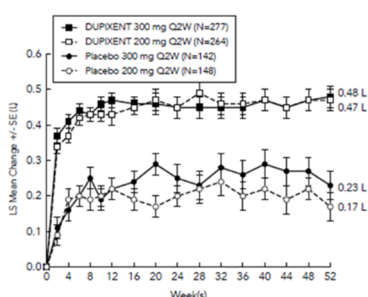
Σημαντικές βελτιώσεις του FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 μετά την πρώτη δόση του dupilumab και για αμφότερες τις δοσολογικές περιεκτικότητες των 200 mg και 300 mg, οι οποίες διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 24 (DRI12544) και την εβδομάδα 52 στη μελέτη QUEST (βλ. Εικόνα 3).

**Εικόνα 3: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον FEV<sub>1</sub> (L) προ βρογχοδιασταλτικού συναρτήσεως του χρόνου (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL και FeNO  $\geq 25$  ppb) στη μελέτη QUEST**

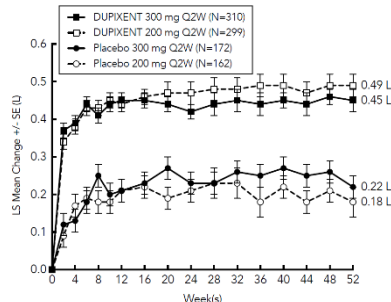
**QUEST: ηωσινόφιλα στο αίμα  $\geq 150$  κύτταρα/mcL**



**QUEST: ηωσινόφιλα στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL**



**QUEST: FeNO  $\geq 25$  ppb**



**Πίνακας 16: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού έως την εβδομάδα 12 στις μελέτες DRI12544 και QUEST (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL)**

Θεραπεία	Αρχικό επίπεδο EOS αίματος					
	$\geq 150$ κύτταρα/mcL			$\geq 300$ κύτταρα/mcL		
	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
<b>Μελέτη DRI12544</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06, 0,36)
Εικονικό φάρμακο	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Μελέτη QUEST</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13, 0,29)
Εικονικό φάρμακο	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16, 0,32)
Εικονικό φάρμακο	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup> τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>b</sup>τιμή  $p = 0,0004$ , <sup>c</sup>τιμή  $p = 0,0008$ , <sup>d</sup>τιμή  $p = 0,0063$ , <sup>e</sup>τιμή  $p < 0,0001$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.),

<sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$

**Πίνακας 17: Μέση μεταβολή του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη QUEST στις υποομάδες βάσει του αρχικού FeNO**

Θεραπεία	N	Την εβδομάδα 12		Την εβδομάδα 52	
		Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
<b>FeNO ≥ 25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) <sup>a</sup>	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) <sup>a</sup>	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
<b>FeNO ≥ 50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) <sup>a</sup>	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) <sup>a</sup>	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

<sup>a</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$

*Ποιότητα ζωής/αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις στο άσθμα*

Η ανάλυση του προκαθορισμένου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου του ποσοστού ανταπόκρισης κατά ACQ-5 και AQLQ(S) πραγματοποιήθηκε στις 24 εβδομάδες (DRI12544 και VENTURE) και στις 52 εβδομάδες (QUEST, Πίνακας 18). Ως ποσοστό ανταπόκρισης ορίστηκε η βελτίωση της βαθμολογίας κατά 0,5 μονάδες ή περισσότερες (εύρος κλίμακας 0-6 για το ACQ-5 και 1-7 για το AQLQ(S)). Βελτιώσεις στα ACQ-5 και AQLQ(S) παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν για 24 εβδομάδες στη μελέτη DRI12544 και 52 εβδομάδες στη μελέτη QUEST. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη VENTURE.

**Πίνακας 18: Ποσοστά ανταποκριθέντων στα ACQ-5 και AQLQ(S) την εβδομάδα 52 στη μελέτη QUEST**

PRO	Θεραπεία	EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL		EOS ≥ 300 κύτταρα/mcL		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Ποσοστό ανταποκριθέντων v %	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων (%)	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Εικονικό φάρμακο	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Εικονικό φάρμακο	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Εικονικό φάρμακο	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Εικονικό φάρμακο	217	53,9	129	55,0	159	58,5

*Μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών (VENTURE)*

Στη μελέτη VENTURE αξιολογήθηκε η επίδραση του dupilumab στη μείωση της χρήσης από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών συντήρησης. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την έναρξη της μελέτης. Η αρχική μέση χρήση από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ήταν 11,75 mg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 10,75 mg στην ομάδα που έλαβαν dupilumab.

Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, οι παροξύνσεις του άσθματος (ορίστηκαν ως προσωρινή αύξηση στη δόση των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες) μειώθηκαν κατά 59 % στα υποσύνολα των ασθενών που έλαβαν dupilumab σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (ετησιοποιημένο ποσοστό 0,65 και 1,60 για την ομάδα του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η αναλογία ποσοστών 0,41 [95% CI 0,26, 0,63]) και η βελτίωση του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού την εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν μεγαλύτερη στους συμμετέχοντες που έλαβαν dupilumab, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση διαφορά LS για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,22 L [95% CI: 0,09 έως 0,34 L]). Οι επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία, καθώς και στη μείωση των από στόματος χορηγούμενων στεροειδών και των παροξύνσεων ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα των φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2 (π.χ., ηωσινόφιλα αίματος, FeNO). Στη μελέτη VENTURE αξιολογήθηκαν επίσης και τα ACQ-5 και AQLQ(S), τα οποία και κατέδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη QUEST.

Τα αποτελέσματα για τη μελέτη VENTURE βάσει των βιολογικών δεικτών αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.

**Πίνακας 19: Επίδραση του dupilumab στη μείωση της δόσης των OCS, μελέτη VENTURE (αρχικά επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL και FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Αρχικό επίπεδο EOS αίματος $\geq 150$ κύτταρα/mcL		Αρχικό επίπεδο EOS αίματος $\geq 300$ κύτταρα/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Εικονικό φάρμακο N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Εικονικό φάρμακο N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Εικονικό φάρμακο N=57
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο (εβδομάδα 24)</b>						
<b>Ποσοστιαία μείωση των OCS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης</b>						
Μέση συνολική ποσοστιαία μείωση από την έναρξη της μελέτης (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Διαφορά (% [95% CI]) (Dupilumab έναντι εικονικού φαρμάκου)	29,39 <sup>b</sup> (15,67, 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94, 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08, 49,97)	
Διάμεση % μείωση της ημερήσιας δόσης του OCS από την έναρξη της μελέτης	100	50	100	50	100	50
Ποσοστιαία μείωση από την έναρξη της μελέτης						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90$ %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75$ %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50$ %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0$ %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Καμία μείωση ή αύξηση στη δόση του OCS ή απόσυρση από τη μελέτη	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
<b>Δευτερεύον καταληκτικό σημείο (εβδομάδα 24)<sup>a</sup></b>						
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν μείωση της δόσης του OCS σε επίπεδα $< 5$ mg/ημέρα	77	44	84	40	79	34
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI)	4,29 <sup>c</sup> (2,04, 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71, 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69, 19,28)	

<sup>a</sup>εκτιμήσεις μοντέλου με λογιστική παλινδρόμηση, <sup>b</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>c</sup>ονομαστική τιμή  $p = 0,0001$ , <sup>d</sup>ονομαστική τιμή  $p = 0,0002$

#### Μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (TRAVERSE)

Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab σε 2.193 ενήλικες και 89 εφήβους με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, συμπεριλαμβανομένων 185 ενηλίκων με άσθμα εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από στόματος, οι οποίοι είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές του dupilumab (DRI12544, QUEST και VENTURE), αξιολογήθηκε στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης (TRAVERSE) (βλ. παράγραφο 4.8). Η αποτελεσματικότητα που μετρήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις κεντρικές μελέτες και διατηρήθηκε έως και 96 εβδομάδες. Στους ενήλικες με άσθμα εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από στόματος, υπήρξε συνεχής μείωση των παροξύνσεων και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας έως και 96 εβδομάδες, παρά τη μείωση ή διακοπή της από του στόματος δόσης κορτικοστεροειδών.

### *Παιδιατρική μελέτη (ηλικίας 6 έως 11 ετών· VOYAGE)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (VOYAGE) διάρκειας 52 εβδομάδων σε 408 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών, με μέτριο έως σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης ICS και ένα φάρμακο ελέγχου ή μόνο ICS υψηλής δόσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη dupilumab (N=273) ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου (N=135) κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση το σωματικό βάρος,  $\leq 30$  kg ή  $> 30$  kg, αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε πληθυσμούς με φλεγμονή τύπου 2 που ορίστηκε ως επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  κύτταρα/mcL ή FeNO  $\geq 20$  ppb.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης του άσθματος κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των 52 εβδομάδων και το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 12. Πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης και τα ποσοστά των ανταποκριθέντων στις βαθμολογίες των ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τη μελέτη VOYAGE παρατίθενται στον Πίνακα 20 παρακάτω.



**Πίνακας 20. Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά για τη μελέτη VOYAGE**

Παράμετρος	EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ή FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 κύτταρα/mcL (N = 259)
Μέση ηλικία (έτη) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Γυναίκες, %	34,3	32,8
Λευκοί, %	88,6	87,3
Μέσο σωματικό βάρος (kg)	36,09	35,94
Μέσος αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος (± SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Δόση ICS (%) Μέτρια Υψηλή	55,7 43,4	54,4 44,4
FEV <sub>1</sub> (L) προ δόσης στην έναρξη της μελέτης (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Μέσος προβλεπόμενος ποσοστιαίος FEV <sub>1</sub> (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Μέση αναστρεψιμότητα % (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Μέση βαθμολογία ACQ-7-IA (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Μέση βαθμολογία PAQLQ(S)-IA (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Ιατρικό ιστορικό ατοπίας % Συνολικά (ΑΔ %, AP %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Μέση ολική IgE IU/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Μέσο επίπεδο FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% ασθενών με FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Μέσος αρχικός αριθμός ηωσινόφιλων (± SD) κύτταρα/mcL	570 (380)	710 (360)
% ασθενών με EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ≥ 300 κύτταρα/mcL	94,6 74	0 100

ICS = εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, FEV<sub>1</sub> = μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, ACQ-7-IA = ερωτηματολόγιο για τον έλεγχο του άσθματος-7 που συμπληρώνεται από τον ερωτώντα, PAQLQ(S)-IA = ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών με άσθμα με τυποποιημένες δραστηριότητες που συμπληρώνεται από τον ερωτώντα, ΑΔ = ατοπική δερματίτιδα, AP = αλλεργική ρινίτιδα, EOS = ηωσινόφιλα στο αίμα, FeNO = κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου

Το dupilumab μείωσε σημαντικά το ετησιοποιημένο ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 και στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση αρχικά επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα ≥ 300 κύτταρα/mcL ή με αρχικά επίπεδα FeNO ≥ 20 ppb. Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης και στα ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA την εβδομάδα 24, οι οποίες και διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 52. Μεγαλύτερα ποσοστά ανταποκριθέντων παρατηρήθηκαν στα ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24. Τα

αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη VOYAGE παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2, η μέση μεταβολή LS στον FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 ήταν 0,22 L στην ομάδα του dupilumab και 0,12 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,10 L (95% CI: 0,04, 0,16). Η επίδραση της θεραπείας διατηρήθηκε κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 52 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,24).

Στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση αρχικό αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL, η μέση μεταβολή LS στον FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 ήταν 0,22 L στην ομάδα του dupilumab και 0,12 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,10 L (95% CI: 0,03, 0,17). Η επίδραση της θεραπείας διατηρήθηκε κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 52 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,26).

Και στους δύο πληθυσμούς κύριας αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ταχεία βελτίωση στον FEF<sub>25-75%</sub> και στον FEV<sub>1</sub>/FVC (διαφορά παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 2), η οποία και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων, βλ. Πίνακα 21.

**Πίνακας 21: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων, μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον FEV<sub>1</sub>, στα ποσοστά ανταποκριθέντων στα ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA στη μελέτη VOYAGE**

Θεραπεία	EOS $\geq 150$ κύτταρα/mcL ή FeNO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ κύτταρα/mcL			FeNO $\geq 20$ ppb		
<b>Ετησιοποιημένο ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων</b>									
	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστό ύ (95% CI)	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95% CI)	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W ( $<30$ kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 <sup>b</sup> (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 <sup>b</sup> (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 <sup>c</sup> (0,227, 0,649)
Εικονικό φάρμακο	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
<b>Μέση μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W ( $<30$ kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	229	10,53	5,21 <sup>c</sup> (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 <sup>d</sup> (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 <sup>d</sup> (2,54, 10,93)
Εικονικό φάρμακο	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>Μέση μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEF 25-75% από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της	Μέση διαφορά LS έναντι	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη	Μέση διαφορά LS έναντι του	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της	Μέση διαφορά LS έναντι του

		μελέτης	του εικονικού φαρμάκου (95% CI)		της μελέτης	εικονικού φαρμάκου (95% CI)		μελέτης	εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16,70	11,93 <sup>e</sup> (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 <sup>e</sup> (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 <sup>e</sup> (8,30, 19,65)
Εικονικό φάρμακο	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
<b>Μέση μεταβολή στο FEV<sub>1</sub>/FVC % από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08, 6,81)
Εικονικό φάρμακο	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
<b>ACQ-7-IA την Εβδομάδα 24a</b>									
	N	Ποσοστό ανταποκρ ιθέντων %	OR έναντι του εικονι κού φαρμ άκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταπο κριθέντ ων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκο υ (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκ ριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21, 5,59)
Εικονικό φάρμακο	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA την Εβδομάδα 24a</b>									
	N	Ποσοστό ανταποκριθέν των %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταπο κριθέντ ων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκρ ιθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Εικονικό φάρμακο	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

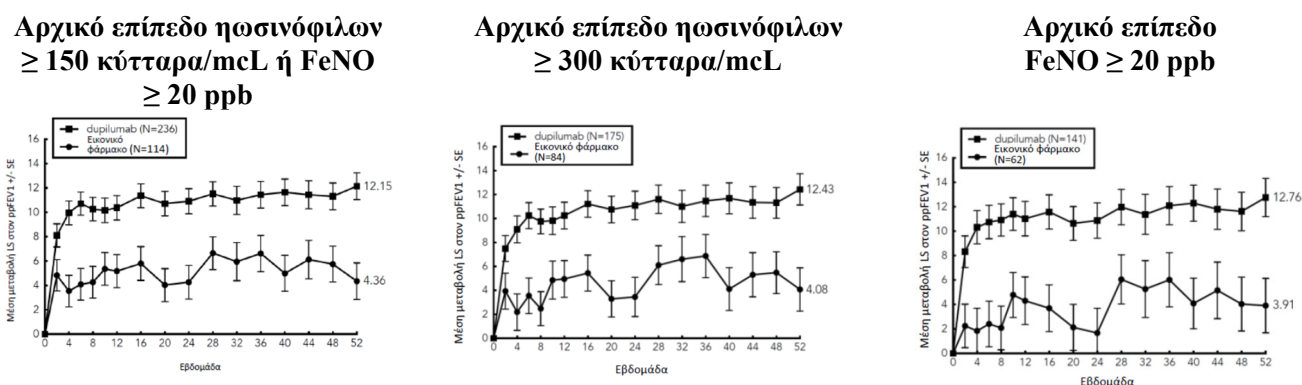
<sup>a</sup>ως ποσοστό ανταποκριθέντων ορίστηκε η βελτίωση της βαθμολογίας κατά 0,5 μονάδες και άνω (εύρος κλίμακας 0-6 για το ACQ-7-IA και 1-7 για το PAQLQ(S))

<sup>b</sup>τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>c</sup>τιμή  $p < 0,001$ , <sup>d</sup>τιμή  $p < 0,01$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα), <sup>e</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,01$ , <sup>g</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,05$

Σημαντικές βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 στη μελέτη VOYAGE.

Οι βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> συναρτήσε του χρόνου στη μελέτη VOYAGE παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

**Εικόνα 4: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> (L) προ βρογχοδιασταλτικού συναρτήσε του χρόνου στη μελέτη VOYAGE (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  κύτταρα/mcL ή FeNO  $\geq 20$  ppb, Αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  $\geq 300$  κύτταρα/mcL και αρχικό επίπεδο FeNO  $\geq 20$  ppb)**



Στη μελέτη VOYAGE, στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2, ο μέσος ετησιοποιημένος συνολικός αριθμός κύκλων συστηματικών κορτικοστεροειδών λόγω του άσθματος μειώθηκε κατά 59,3% έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,350 [95% CI: 0,256, 0,477] έναντι 0,860 [95% CI: 0,616, 1,200]). Στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση το αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  $\geq 300$  κύτταρα/mcL, ο μέσος ετησιοποιημένος συνολικός αριθμός κύκλων συστηματικών κορτικοστεροειδών λόγω του άσθματος μειώθηκε κατά 66,0% έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,274 [95% CI: 0,188, 0,399] έναντι 0,806 [95% CI: 0,563, 1,154]).

Το dupilumab βελτίωσε τη συνολική κατάσταση της υγείας, σύμφωνα με την οπτική αναλογική κλίμακα του Ευρωπαϊκού Ερωτηματολογίου για την Ποιότητα Ζωής 5 Διαστάσεων για τους Νέους (EQ-VAS) τόσο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 όσο και στον πληθυσμό με αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL την εβδομάδα 52. Η μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,73 (95% CI: 1,18, 8,28) και 3,38 (95% CI: -0,66, 7,43), αντίστοιχα.

Το dupilumab μείωσε την επίπτωση του άσθματος των παιδιατρικών ασθενών στην ποιότητα ζωής των φροντιστών, σύμφωνα με το Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής των Παιδιατρικών Ασθενών (PACQLQ) τόσο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 όσο και στον πληθυσμό με αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL την εβδομάδα 52. Η μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) και 0,50 (95% CI: 0,21, 0,79), αντίστοιχα.

#### Μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (EXCURSION)

Η αποτελεσματικότητα του dupilumab, μετρημένη ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, αξιολογήθηκε σε 365 παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 6 έως 11 ετών) στη μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (EXCURSION). Παρατηρήθηκαν διαρκείς μειώσεις στις παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία και/ή επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά και μείωση της έκθεσης σε συστηματικά κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από του στόματος. Παρατηρήθηκαν διαρκείς βελτιώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων σε πολλές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEV<sub>1</sub>, του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FVC, της αναλογίας FEV<sub>1</sub>/FVC και του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEF 25-75%. Επιπλέον, το 75% των ασθενών πέτυχε και/ή διατήρησε

φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων με προ βρογχοδιασταλτικό προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> > 80% μέχρι το τέλος της EXCURSION. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για συνολική διάρκεια θεραπείας έως και 104 εβδομάδες (VOYAGE και EXCURSION).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP)

Το πρόγραμμα ανάπτυξης για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP) περιλάμβανε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (SINUS-24 και SINUS-52) σε 724 ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω οι οποίοι λάμβαναν βασική θεραπεία με ενδορρινικά κορτικοστεροειδή (INCS). Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν ασθενείς με σοβαρή CRSwNP, παρά την προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στους παραρρινίους κόλπους ή τη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή, ή μη κατάλληλους για λήψη συστηματικών κορτικοστεροειδών, τα τελευταία 2 έτη. Η διάσωση με συστηματικά κορτικοστεροειδή ή χειρουργική επέμβαση επιτρεπόταν στη διάρκεια των μελετών κατά την κρίση του ερευνητή. Όλοι οι ασθενείς είχαν ενδείξεις θολερότητας στην αξιολόγηση αξονικής τομογραφίας (CT) παραρρινίων κόλπων με χρήση της βαθμολογίας Lund MacKay (LMK) και το 73 % έως 90 % των ασθενών είχαν θολερότητα όλων των παραρρινίων κόλπων. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης και συνυπάρχοντος άσθματος/αναπνευστικής νόσου επιδεινούμενης από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID-ERD).

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή, από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, στην αμφοτερόπλευρη ενδοσκοπική βαθμολογία ρινικής πολυποδίασης (NPS), όπως προσδιορίστηκε από κεντρικούς τυφλοποιημένους αξιολογητές, καθώς και η μεταβολή, από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, στον μέσο όρο 28 ημερών της βαθμολογίας ρινικής συμφόρησης/απόφραξης (NC), όπως αυτή καθορίστηκε από ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ημερήσιο ημερολόγιο. Για τη βαθμολογία NPS, οι πολύποδες σε κάθε πλευρά της ρινός βαθμολογήθηκαν σε μια κατηγορική κλίμακα (0=καθόλου πολύποδες, 1=μικροί πολύποδες στον μέσο πόρο που δεν φθάνουν κάτω από το κάτω όριο της μέσης κόγχης, 2=πολύποδες που φθάνουν κάτω από το κάτω όριο της μέσης κόγχης, 3=μεγάλοι πολύποδες που φθάνουν στο κάτω όριο της κάτω κόγχης ή πολύποδες στη μέση της μέσης κόγχης, 4=μεγάλοι πολύποδες που προκαλούν πλήρη απόφραξη της κάτω ρινικής κοιλότητας). Η συνολική βαθμολογία ήταν το άθροισμα των βαθμολογιών της αριστερής και δεξιάς πλευράς. Η ρινική συμφόρηση βαθμολογείτο καθημερινά από τους συμμετέχοντες σε μια κατηγορική κλίμακα βαρύτητας από το 0 έως το 3 (0=καθόλου συμπτώματα, 1=ήπια συμπτώματα, 2=μέτρια συμπτώματα, 3=σοβαρά συμπτώματα).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά αυτών των 2 μελετών παρέχονται στον Πίνακα 22 παρακάτω.

**Πίνακας 22: Δημογραφικά στοιχεία και αρχικά χαρακτηριστικά των μελετών για τη CRSwNP**

Παράμετρος	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Μέση ηλικία (έτη) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% ανδρών	57,2	62,3
Μέση διάρκεια CRSwNP (έτη) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Ασθενείς με $\geq 1$ προηγούμενη χειρουργική επέμβαση (%)	71,7	58,3
Ασθενείς με χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών τα προηγούμενα 2 έτη (%)	64,9	80,1
Μέση αμφοτερόπλευρη ενδοσκοπική βαθμολογία NPS <sup>a</sup> (SD), εύρος 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Μέση βαθμολογία ρινικής συμφόρησης (NC) <sup>a</sup> (SD), εύρος 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Μέση συνολική βαθμολογία LMK βάσει CT παραρρίνιων κόλπων <sup>a</sup> (SD), εύρος 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Μέση βαθμολογία στη δοκιμασία αναγνώρισης οσμών (UPSIT) <sup>a</sup> (SD), εύρος 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Μέση βαθμολογία απώλειας όσφρησης <sup>a</sup> (π.μ.), (SD), εύρος 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Μέση συνολική βαθμολογία SNOT-22 <sup>a</sup> (SD), εύρος 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Μέση βαθμολογία στην κλίμακα βαρύτητας της ρινοκολπίτιδας <sup>a</sup> (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Μέσος αριθμός ηωσινόφιλων αίματος (κύτταρα/mcL)(SD)	437 (333)	431 (353)
Μέση συνολική, IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Ιατρικό ιστορικό ατοπίας (φλεγμονώδης νόσος τύπου 2), % συνόλου	75,4 %	82,4 %
Ασθμα (%)	58,3	59,6
Μέσος FEV <sub>1</sub> (L) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Μέσος FEV <sub>1</sub> επί τοις εκατό του προβλεπόμενου (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Μέση βαθμολογία ACQ-6 <sup>a</sup> (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup>οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μεγαλύτερη βαρύτητα νόσου, με εξαίρεση την UPSIT στην οποία οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν χαμηλότερη βαρύτητα νόσου. SD=τυπική απόκλιση, π.μ. = πρῶι, NPS = βαθμολογία ρινικής πολυποδίασης, UPSIT = δοκιμασία αναγνώρισης οσμών του Πανεπιστημίου της Pennsylvania, SNOT-22 = δοκιμασία αποτελεσμάτων ρινός και παραρρίνιων κόλπων 22 στοιχείων, VAS = οπτική αναλογική κλίμακα, FEV<sub>1</sub> = βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, ACQ-6 = Ερωτηματολόγιο για τον Έλεγχο του Ασθματος-6, NSAID-ERD= άσθμα/αναπνευστική νόσος επιδεινούμενη από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

#### Κλινική ανταπόκριση (SINUS-24 και SINUS-52)

Τα αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις μελέτες για τη CRSwNP παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

**Πίνακας 23: Αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις μελέτες για τη CRSwNP**

	SINUS -24					SINUS -52				
	Εικονικό φάρμακο (n=133)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=143)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95%CI)			Εικονικό φάρμακο (n=153)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=295)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95%CI)		
<b>Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 24</b>										
Βαθμολογίες	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS		Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
<b>Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 24</b>										
Βαθμολογίες	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS		Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	
Βαθμολογία για LMK βάσει CT παραρρινίων κόλπων	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Συνολική ή βαθμολογία συμπτωμάτων	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Απώλεια όσφρησης	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Η μείωση της βαθμολογίας υποδηλώνει βελτίωση, με εξαίρεση τη UPSIT στην οποία η αύξηση υποδηλώνει βελτίωση.

Η συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων είναι μια σύνθετη βαθμολογία της βαρύτητας που αποτελείται από το άθροισμα των καθημερινών συμπτωμάτων ρινικής συμφόρησης, απώλειας της όσφρησης και πρόσθιας/οπίσθιας ρινικής καταρροής.

NC = ρινική συμφόρηση, NPS = βαθμολογία ρινικής πολυποδίασης, LMK = συνολική βαθμολογία Lund-MacKay βάσει αξονικής τομογραφίας, UPSIT = δοκιμασία αναγνώρισης οσμών του Πανεπιστημίου της Pennsylvania, SNOT-22 = δοκιμασία αποτελεσμάτων ρινός και παραρρινίων κόλπων 22 στοιχείων, TSS = συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων, VAS = οπτική αναλογική κλίμακα για τη ρινοκολπίτιδα (όλες οι τιμές  $p < 0,0001$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα), ονομαστική τιμή για τη VAS)

Τα αποτελέσματα της μελέτης SINUS-52 την εβδομάδα 52 παρουσιάζονται στον Πίνακα 24.

**Πίνακας 24: Δεδομένα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 στη μελέτη SINUS-52**

	Εικονικό φάρμακο (n=153)		Dupilumab 300 mg Q2W (n=150)		Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95%CI)	Dupilumab 300 mg Q2W- Q4W (n=145)		Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95%CI)
	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS	Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή LS		Μέση τιμή έναρξης	Μέση μεταβολή ή LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 <sup>a</sup> (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 <sup>b</sup> (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 <sup>a</sup> (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 <sup>b</sup> (-1,29, -0,91)
Βαθμολογία LMK βάσει CT παραρρίνιων κόλπων	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 <sup>b</sup> (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 <sup>b</sup> (-6,64, -4,77)
Συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 <sup>b</sup> (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 <sup>b</sup> (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 <sup>b</sup> (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76 <sup>b</sup> (8,95, 12,57)
Απώλεια όσφρησης	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 <sup>b</sup> (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 <sup>b</sup> (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 <sup>a</sup> (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 <sup>b</sup> (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 <sup>b</sup> (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 <sup>b</sup> (-4,10, -2,81)

Η μείωση της βαθμολογίας υποδηλώνει βελτίωση, με εξαίρεση τη UPSIT στην οποία η αύξηση υποδηλώνει βελτίωση.

Η συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων είναι μια σύνθετη βαθμολογία βαρύτητας που αποτελείται από το άθροισμα των καθημερινών συμπτωμάτων ρινικής συμφόρησης, απώλειας της όσφρησης και πρόσθιας/οπίσθιας ρινόρροιας.

NC = ρινική συμφόρηση, NPS = βαθμολογία ρινικής πολυποδίασης, LMK = συνολική βαθμολογία Lund-MacKay στην αξονική τομογραφία, UPSIT = δοκιμασία αναγνώρισης οσμών του Πανεπιστημίου της Pennsylvania, SNOT-22 = δοκιμασία αποτελεσμάτων ρινός και παραρρίνιων κόλπων 22 στοιχείων, TSS = συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων, VAS = οπτική αναλογική κλίμακα για τη ρινοκολπίτιδα

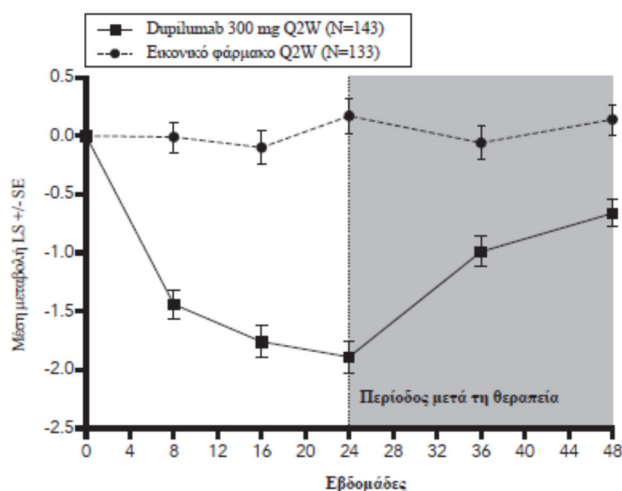
<sup>a</sup>τιμή  $p < 0,0001$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα), <sup>b</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$

Στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε στη μελέτη SINUS-24 όσον αφορά τη βελτίωση της αμφοτερόπλευρης ενδοσκοπικής βαθμολογίας NPS την εβδομάδα 24. Στην περίοδο μετά τη θεραπεία, όταν οι ασθενείς δεν λάμβαναν dupilumab, η επίδραση της θεραπείας μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου (βλ. Εικόνα 5a). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης στη μελέτη SINUS-52 τόσο την εβδομάδα 24 όσο και την εβδομάδα 52 με προοδευτική βελτίωση με την πάροδο του χρόνου (βλ. Εικόνα 5b).

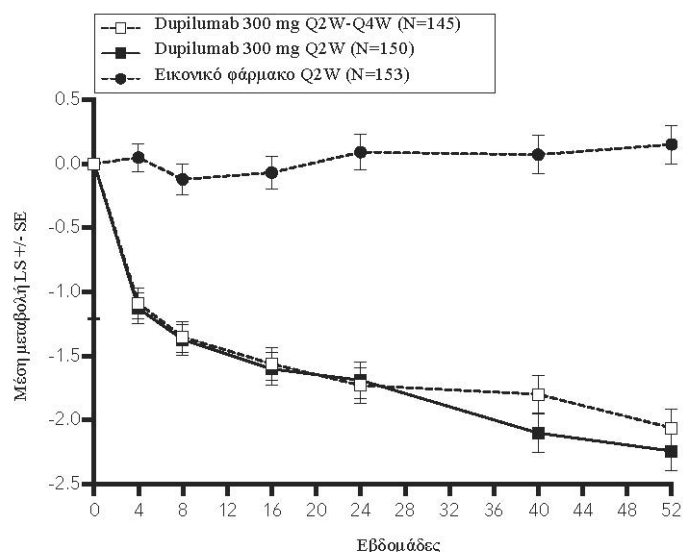


**Εικόνα 5. Μέση μεταβολή LS από την έναρξη στην αμφοτερόπλευρη βαθμολογία ρινικής πολυποδίασης (NPS) στις μελέτες SINUS-24 και SINUS-52 – πληθυσμός ITT.**

**Εικόνα 5a. SINUS-24**



**Εικόνα 5b. SINUS-52**



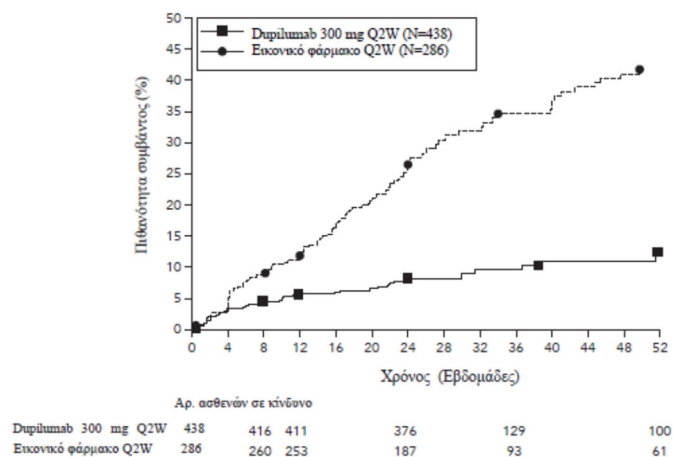
Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ρινικής συμφόρησης και της σοβαρότητας της ημερήσιας απώλειας της όσφρησης ήδη από την πρώτη αξιολόγηση την εβδομάδα 4. Η μέση διαφορά LS για τη ρινική συμφόρηση την εβδομάδα 4 στην ομάδα του dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν -0,41 (95 % CI: -0,52, -0,30) στη μελέτη SINUS-24 και -0,37 (95 % CI: -0,46, -0,27) στη μελέτη SINUS-52. Η μέση διαφορά LS για την απώλεια όσφρησης την εβδομάδα 4 στην ομάδα του dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν -0,34 (95 % CI: -0,44, -0,25) στη μελέτη SINUS-24 και -0,31 (95 % CI: -0,41, -0,22) στη μελέτη SINUS-52.

Μείωση του ποσοστού των ασθενών με ανοσμία παρατηρήθηκε στις μελέτες SINUS-24 και SINUS-52. Στην έναρξη, 74 % έως 79 % των ασθενών είχαν ανοσμία, ποσοστό το οποίο μειώθηκε σε 24 % στη μελέτη SINUS-24 και σε 30 % στη μελέτη SINUS-52 την εβδομάδα 24, έναντι καμίας μεταβολής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Βελτίωση της ρινικής μέγιστης εισπνευστικής ροής (NPIF) παρατηρήθηκε στις μελέτες SINUS-24 και SINUS-52 την εβδομάδα 24. Η μέση διαφορά LS στην ομάδα του dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 40,4 L/min (95 % CI: 30,4, 50,4) και 36,6 L/min (95% CI: 28,0, 45,3), αντιστοίχως.

Στους ασθενείς με βαθμολογία VAS ρινοκολπίτιδας > 7 στην έναρξη, υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν VAS ≤ 7 στην ομάδα του dupilumab από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (83,3 % έναντι 39,4 % στη μελέτη SINUS-24 και 75,0 % έναντι 39,3 % στη μελέτη SINUS-52) την εβδομάδα 24.

Στην προκαθορισμένη, προσαρμοσμένη για πολλαπλότητα συγκεντρωτική ανάλυση των δύο μελετών, η θεραπεία με dupilumab οδήγησε σε σημαντική μείωση της χρήσης συστηματικών κορτικοστεροειδών και της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση ρινός και παραρρίνιων κόλπων, έναντι του εικονικού φαρμάκου (HR 0,24, 95 % CI: 0,17, 0,35) (βλ. Εικόνα 6). Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν συστηματικά κορτικοστεροειδή μειώθηκε κατά 74% (HR 0,26, 95% CI: 0,18, 0,38). Ο συνολικός αριθμός των κύκλων θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή ανά έτος μειώθηκε κατά 75 % (RR 0,25, 95 % CI: 0,17, 0,37). Η μέση ατομική ετησιοποιημένη συνταγογραφούμενη συνολική δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών (σε mg) στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 71 % χαμηλότερη στη συγκεντρωτική ομάδα του dupilumab έναντι της συγκεντρωτικής ομάδας του εικονικού φαρμάκου (60,5 [531,3] mg έναντι 209,5 [497,2] mg, αντιστοίχως). Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση μειώθηκε κατά 83 % (HR 0,17, 95% CI: 0,07, 0,46).

**Εικόνα 6. Καμπύλη κατά Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πρώτη χρήση συστηματικού κορτικοστεροειδούς και/ή τη χειρουργική επέμβαση ρινός και παραρρίνιων κόλπων στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας – πληθυσμός ITT [συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες SINUS-24 και SINUS-52]**



Οι επιδράσεις του dupilumab στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της NPS και της ρινικής συμφόρησης και στο κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της βαθμολογίας LMK βάσει CT παραρρίνιων κόλπων ήταν παρόμοιες στους ασθενείς με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και χωρίς προηγούμενη χειρουργική επέμβαση.

Στους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον FEV<sub>1</sub> και στη βαθμολογία ACQ-6 την εβδομάδα 24, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα ηωσινοφίλων αίματος. Η συγκεντρωτική μέση μεταβολή LS του FEV<sub>1</sub> από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,14 για το dupilumab 300 mg Q2W έναντι -0,07 L για το εικονικό φάρμακο, δίνοντας μια διαφορά 0,21 L (95% CI: 0,13, 0,29). Επιπλέον, βελτιώσεις στον FEV<sub>1</sub> σημειώθηκαν από την πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη, την εβδομάδα 8 στη μελέτη SINUS-24 και την εβδομάδα 4 στη μελέτη SINUS-52. Βελτιώσεις στη βαθμολογία ACQ-6 στους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα παρατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες. Η ανταπόκριση ορίστηκε ως βαθμολογία 0,5 ή μεγαλύτερη. Η μέση διαφορά LS στην ομάδα του dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24 ήταν -0,76 (95% CI: -1,00 έως -0,51) στη μελέτη SINUS-24 και -0,94 (95% CI: -1,19, -0,69) στη μελέτη SINUS-52.

Το ποσοστό ανταπόκρισης κατά ACQ-6 στη μελέτη SINUS-24 την εβδομάδα 24 ήταν 56 % για το dupilumab 300 mg Q2W έναντι 28 % για το εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανοτήτων 3,17, 95 % CI: 1,65, 6,09). Το ποσοστό ανταπόκρισης κατά ACQ-6 στη μελέτη SINUS-52 ήταν 46 % για το dupilumab 300 mg Q2W έναντι 14 % για το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 52 (αναλογία πιθανοτήτων 7,02, 95 % CI: 3,10, 15,90).

Στους ασθενείς με NSAID-ERD, οι επιδράσεις του dupilumab στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της NPS και της NC και στο κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της βαθμολογίας LMK βάσει CT παραρρίνιων κόλπων συμφωνούσαν με αυτές που παρατηρήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό με CRSwNP.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα στην οζώδη κνήφη (PN)

Το πρόγραμμα ανάπτυξης για την οζώδη κνήφη (PN) περιλάμβανε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές, παράλληλων ομάδων μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων (PRIME και PRIME2) σε 311 ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή PN, που ορίστηκε ως σοβαρός κνησμός (WI-NRS  $\geq 7$  σε μία κλίμακα από 0 έως 10) και περισσότερες από ή ίσες με 20 οζώδεις βλάβες, των οποίων η νόσος δεν ελεγχόταν επαρκώς με τοπικές συνταγογραφούμενες θεραπείες ή στους οποίους οι θεραπείες αυτές δεν συνιστώνται. Οι μελέτες

PRIME και PRIME2 αξιολόγησαν την επίδραση του dupilumab στη βελτίωση του κνησμού καθώς και την επίδρασή του στις βλάβες της PN, στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), στη Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και στον δερματικό πόνο.

Σε αυτές τις δύο μελέτες οι ασθενείς έλαβαν είτε υποδορίως dupilumab 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1 και στη συνέχεια 300 mg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) για 24 εβδομάδες, ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο.

Σε αυτές τις μελέτες, η μέση ηλικία ήταν 49,5 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 71,3 kg, το 65,3% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 56,6% ήταν Λευκοί, το 6,1% ήταν Μαύροι και το 34,1% ήταν Ασιάτες. Στην έναρξη της μελέτης, η WI-NRS ήταν 8,5, το 66,3% είχαν 20 έως 100 οζίδια (μέτρια), το 33,7% είχαν πάνω από 100 οζίδια (σοβαρή), το 99,7% είχαν λάβει προηγουμένως τοπικές θεραπείες, το 12,5% είχαν λάβει προηγουμένως συστηματικά κορτικοστεροειδή, το 20,6% είχαν λάβει προηγουμένως συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά και το 4,5% προηγούμενα γκαμπαπεντινοειδή. Το 11% των ασθενών λάμβαναν σταθερές δόσεις αντικαταθλιπτικών κατά την έναρξη τη μελέτης και έλαβαν την οδηγία να συνεχίσουν αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το 43,4 % είχαν ιστορικό ατοπίας (ορίζεται ως ιατρικό ιστορικό ΑΔ, αλλεργικής ρινίτιδας/ρινοεπιπεφυκίτιδας, άσθματος ή τροφικής αλλεργίας).

Η WI-NRS αποτελείται από ένα στοιχείο, το οποίο βαθμολογείται σε μία κλίμακα από 0 («καθόλου φαγούρα») έως 10 («χειρότερη δυνατή φαγούρα»). Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να βαθμολογήσουν την ένταση του χειρότερου κνησμού (φαγούρα) τις τελευταίες 24 ώρες χρησιμοποιώντας αυτήν την κλίμακα. Η IGA PN-S είναι μία κλίμακα που μετρά τον κατά προσέγγιση αριθμό των οζιδίων χρησιμοποιώντας μία 5βάθμια κλίμακα που κυμαίνεται από 0 (καθαρό δέρμα) έως 4 (σοβαρή νόσος).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση (μείωση) στην WI-NRS  $\geq 4$ . Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό των συμμετεχόντων με IGA PN-S 0 ή 1 (ισοδυναμεί με 0-5 οζίδια).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τις μελέτες PRIME και PRIME2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 25 και στις Εικόνες 7 και 8.

**Πίνακας 25: Αποτελέσματα για το Πρωτεύον και τα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία στις μελέτες PRIME και PRIME2**

	PRIME			PRIME2		
	Εικονικό φάρμακο (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Διαφορά (95% CI) για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου	Εικονικό φάρμακο (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Διαφορά (95% CI) για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση (μείωση) στην WI-NRS κατά $\geq 4$ βαθμούς από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη PRIME) <sup>b</sup>	18,4%	60,0%	42,7% (27,76, 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06, 56,08)
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση (μείωση) στην WI-NRS κατά $\geq 4$ βαθμούς από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12. (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη PRIME2) <sup>b</sup>	15,8% <sup>a</sup>	44,0% <sup>a</sup>	29,2% (14,49, 43,81) <sup>a</sup>	22,0%	37,2%	16,8% (2,34, 31,16)
Ποσοστό ασθενών με IGA PN-S 0 ή 1 την εβδομάδα 24. <sup>b</sup>	18,4%	48,0%	28,3% (13,41, 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37, 45,22)
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση (μείωση) στην WI-NRS κατά $\geq 4$ βαθμούς από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 24 και IGA PN-S 0 ή 1 την Εβδομάδα 24 <sup>b</sup>	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)
% μεταβολή της WI-NRS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 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)
Μεταβολή στον DLQI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 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)
Μεταβολή στην NRS για τον δερματικό πόνο από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 (SE) <sup>c</sup>	-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)
Μεταβολή στην HADS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 (SE) <sup>c</sup>	-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)

<sup>a</sup> Χωρίς προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα στη μελέτη PRIME.

<sup>b</sup> Οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία διάσωσης νωρίτερα ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

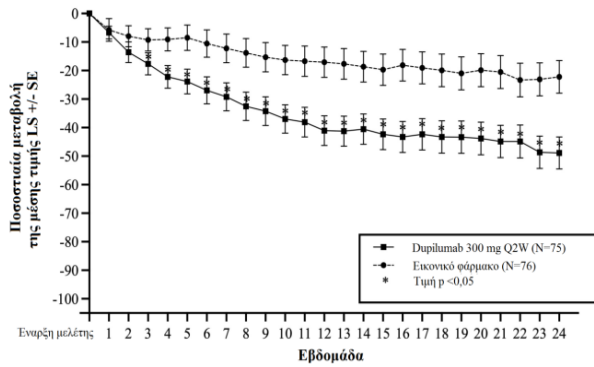
<sup>c</sup> Οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία διάσωσης νωρίτερα ή διέκοψαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας καταλογίστηκαν χρησιμοποιώντας προώθηση της χειρότερης παρατήρησης. Τα άλλα ελλείποντα δεδομένα καταλογίστηκαν με χρήση πολλαπλού καταλογισμού.

SE = δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Η έναρξη της μεταβολής στην WI-NRS από την έναρξη της μελέτης, που ορίστηκε ως το πρώτο χρονικό σημείο στο οποίο η διαφορά από το εικονικό φάρμακο ήταν και παρέμεινε σημαντική (ονομαστική τιμή  $p < 0,05$ ), στην εβδομαδιαία μέση τιμή της ημερήσιας βαθμολογίας WI-NRS, παρατηρήθηκε ήδη από την Εβδομάδα 3 στη μελέτη PRIME (Εικόνα 7a) και την Εβδομάδα 4 στη μελέτη PRIME2 (Εικόνα 7b).

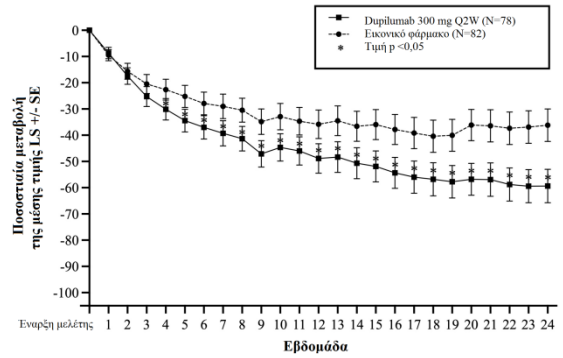
## Εικόνα 7. Ποσοστιαία μεταβολή της μέσης τιμής LS από την έναρξη της μελέτης στην WI-NRS στις μελέτες PRIME και PRIME2 έως την Εβδομάδα 24

Εικ. 7a. PRIME



Αριθμός συμμετεχόντων																											
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
Εικονικό φάρμακο	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76

Εικ. 7b. PRIME2

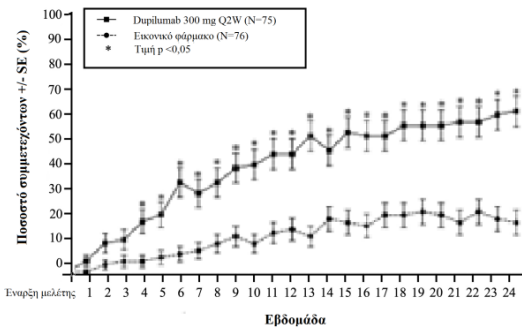


Αριθμός συμμετεχόντων																											
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Εικονικό φάρμακο	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών εμφάνισαν βελτιώσεις στην WI-NRS  $\geq 4$  βαθμούς από την έναρξη της μελέτης έως τις Εβδομάδες 4 και 11 στην ομάδα του dupilumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη PRIME (Εικόνα 8a, ονομαστική τιμή  $p < 0,007$ ) και στη μελέτη PRIME2 (Εικόνα 8b, ονομαστική τιμή  $p < 0,013$ ), αντίστοιχα, και αυτή η διαφορά παρέμεινε σημαντική σε όλη την περίοδο της θεραπείας.

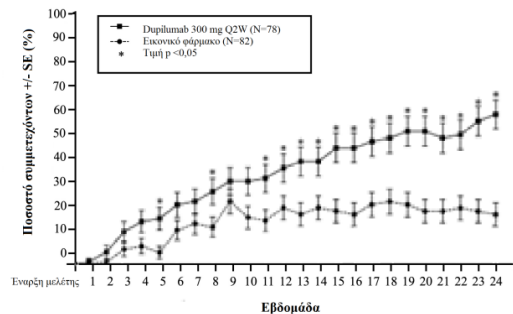
## Εικόνα 8. Ποσοστό ασθενών με βελτίωση στην WI-NRS $\geq 4$ συναρτήσει του χρόνου στις μελέτες PRIME και PRIME2

Εικ. 8a. PRIME



Αριθμός συμμετεχόντων																											
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
Εικονικό φάρμακο	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76

Εικ. 8b. PRIME2



Αριθμός συμμετεχόντων																											
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Εικονικό φάρμακο	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις υποομάδες (ηλικία, φύλο, με ή χωρίς ιατρικό ιστορικό ατοπίας και βασική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών) των μελετών PRIME και PRIME2 ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Κατά τη διακοπή της θεραπείας μετά από 24 εβδομάδες, υπήρχαν ενδείξεις επανεμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων κατά τις 12 εβδομάδες της περιόδου παρακολούθησης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE)

Το πρόγραμμα ανάπτυξης για την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE) περιλάμβανε ένα πρωτόκολλο τριών μερών (TREET) αποτελούμενο από δύο ξεχωριστά τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων (Μέρος Α της TREET και Μέρος Β της TREET) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, εξαιρουμένων των ασθενών με σωματικό βάρος  $< 40$  kg. Στα Μέρη

A και B της TREET, όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να έχουν εμφανίσει αποτυχία με συμβατική φαρμακευτική θεραπεία (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) και το 74% είχαν λάβει άλλη συμβατική φαρμακευτική θεραπεία (τοπικά κορτικοστεροειδή από στόματος) πριν από την ένταξη. Στο Μέρος B της TREET, το 49% των ασθενών δεν ελέγχονταν επαρκώς, είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη στην από στόματος χορηγούμενη τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Και στα δύο μέρη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν  $\geq 15$  ενδοεπιθηλιακά ηωσινόφιλα ανά πεδίο υψηλής ισχύος (eos/hpf) μετά από κύκλο θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 8 εβδομάδων με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) σε υψηλή δόση είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης και βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο Συμπτωμάτων Δυσφαγίας (DSQ)  $\geq 10$  σε μία κλίμακα από 0 έως 84. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση την ηλικία στην επίσκεψη προκαταρκτικής αξιολόγησης (12 έως 17 ετών έναντι 18 ετών και άνω) και τη χρήση PPI κατά την τυχαιοποίηση. Πρώτα διεξήχθη το Μέρος A της TREET. Το Μέρος B της TREET άνοιξε μετά την ολοκλήρωση της ένταξης στο Μέρος A της TREET. Στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας των 24 εβδομάδων στο Μέρος A ή B δόθηκε η επιλογή να ενταχθούν σε μία μελέτη επέκτασης διάρκειας 28 εβδομάδων με δραστικό παράγοντα (Μέρος C της TREET).

Στο Μέρος A, συνολικά 81 ασθενείς, εκ των οποίων οι 61 ήταν ενήλικες και οι 20 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 300 mg dupilumab κάθε εβδομάδα (N=42) ή εικονικό φάρμακο (N=39). Στο Μέρος B, συνολικά 240 ασθενείς, εκ των οποίων οι 161 ήταν ενήλικες και οι 79 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 300 mg dupilumab κάθε εβδομάδα (N=80), 300 mg dupilumab κάθε δεύτερη εβδομάδα (N=81, το δοσολογικό σχήμα των 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα δεν έχει εγκριθεί για την ΕοΕ) ή εικονικό φάρμακο (N=79). Στο Μέρος C, όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν προηγουμένως στο Μέρος A έλαβαν 300 mg dupilumab (N=77) κάθε εβδομάδα. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν προηγουμένως στο Μέρος B, 111 έλαβαν dupilumab 300 mg κάθε εβδομάδα στο Μέρος C. Κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτρεπόταν θεραπεία διάσωσης με συστηματικά και/ή από στόματος χορηγούμενα τοπικά κορτικοστεροειδή ή επείγουσα διαστολή του οισοφάγου, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή.

Στο Μέρος A, συνολικά το 74,1% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν ιστορικό προηγούμενης χρήσης από στόματος χορηγούμενων τοπικών κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της ΕοΕ και το 43,2% είχαν ιστορικό προηγούμενης διαστολής του οισοφάγου. Στο Μέρος B, συνολικά το 73,3% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν ιστορικό προηγούμενης χρήσης από στόματος χορηγούμενων τοπικών κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της ΕοΕ και το 35,4% είχαν ιστορικό προηγούμενης διαστολής του οισοφάγου.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ιστολογική ύφεση, η οποία ορίζεται ως μέγιστος αριθμός ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου  $\leq 6$  eos/hpf την εβδομάδα 24, καθώς και η απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του DSQ από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στα ακόλουθα: ποσοστιαία μεταβολή στον μέγιστο αριθμό ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου (eos/hpf), απόλυτη μεταβολή στη Μέση Βαθμολογία Βαρύτητας από το Σύστημα Ιστολογικής Βαθμολόγησης (ΕοEHSS), απόλυτη μεταβολή στη Μέση Βαθμολογία Σταδίου από το ΕοEHSS, απόλυτη μεταβολή στην Ενδοσκοπική Βαθμολογία Αναφοράς της ΕοΕ (ΕοΕ-EREFS) και ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν μέγιστο αριθμό ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου  $< 15$  eos/hpf.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά για τα Μέρη A και B της μελέτης TREET παρουσιάζονται στον Πίνακα 26.

**Πίνακας 26: Δημογραφικά στοιχεία και αρχικά χαρακτηριστικά (Μέρη Α και Β της μελέτης TREET)**

Παράμετρος	TREET Μέρος Α (N=81)	TREET Μέρος Β (N=240)
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% ανδρών	60,5	63,8
% λευκών	96,3	90,4
Σωματικό βάρος (kg), μέση τιμή (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ), μέση τιμή (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Διάρκεια ΕοΕ (έτη), μέση τιμή (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Προηγούμενη από στόματος χρήση τοπικών στεροειδών (%)	74,1	73,3
Προηγούμενες διαστολές του οισοφάγου (%)	43,2	35,4
Χρήση PPI κατά την τυχαιοποίηση (%)	67,9	72,5
Διατροφή αποκλεισμού τροφών κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 <sup>a</sup> ), μέση τιμή (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Μέγιστος αριθμός ενδοεπιθηλιακών EOS σε 3 περιοχές του οισοφάγου, μέση τιμή (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Μέσος αριθμός ενδοεπιθηλιακών EOS σε 3 περιοχές του οισοφάγου, μέση τιμή (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Βαθμολογία βαρύτητας ΕοΕHSS [0-3 <sup>a</sup> ], μέση τιμή (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Βαθμολογία σταδίου ΕοΕHSS [0-3 <sup>a</sup> ], μέση τιμή (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Συνολική βαθμολογία EREFS [0-18 <sup>a</sup> ], μέση τιμή (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

<sup>a</sup>Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου  
SD = τυπική απόκλιση

Τα αποτελέσματα για τα Μέρη Α και Β της μελέτης TREET παρουσιάζονται στον Πίνακα 27.

**Πίνακας 27: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab την εβδομάδα 24 σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ΕοΕ (TREET Μέρος Α και Β)**

	TREET Μέρος Α			TREET Μέρος Β		
	Dupilumab 300 mg QW  N=42	Εικ. φάρμακο  N=39	Διαφορά έναντι εικ. φαρμάκου (95% CI) <sup>d</sup>	Dupilumab 300 mg QW  N=80	Εικ. φάρμακο  N=79	Διαφορά έναντι εικ. φαρμάκου (95% CI) <sup>d</sup>
<b>Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία</b>						
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ιστολογική ύφεση (μέγιστος αριθμός ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου ≤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)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία DSQ (0-84 <sup>a</sup> ), μέσος όρος LS (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11, -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81, -5,02)
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>						
Ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον μέγιστο αριθμό ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου, μέσος όρος LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90, -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19, 65,05)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη μέση βαθμολογία βαρύτητας του ΕοΕHSS (0-3 <sup>b</sup> ), μέσος όρος LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91, -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79, -0,57)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη μέση βαθμολογία σταδίου του ΕοΕHSS (0-3 <sup>b</sup> ), μέσος όρος LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88, -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78, -0,57)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην ΕοΕ-EREFS (0-18 <sup>c</sup> ), μέσος όρος LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91, -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77, -2,93)
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν μέγιστο αριθμό ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου < 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)

<sup>a</sup>Οι συνολικές βαθμολογίες DSQ κάθε δύο εβδομάδες κυμαίνονται από 0 έως 84. Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της δυσφαγίας

<sup>b</sup>Οι βαθμολογίες ΕοΕHSS κυμαίνονται από 0 έως 3. Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μεγαλύτερη βαρύτητα και έκταση των ιστολογικών ανωμαλιών

<sup>c</sup>Οι συνολικές βαθμολογίες ΕοΕ-EREFS κυμαίνονται από 0 έως 18. Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν χειρότερα ενδοσκοπικά ευρήματα αναφορικά με τη φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση

<sup>d</sup>Διαφορά των μέσων τιμών LS για τα συνεχή καταληκτικά σημεία και απόλυτη διαφορά στα ποσοστά για τα κατηγορικά καταληκτικά σημεία

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τα συμπρωτεύοντα και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στην υποομάδα ασθενών με προηγούμενη χρήση τοπικών

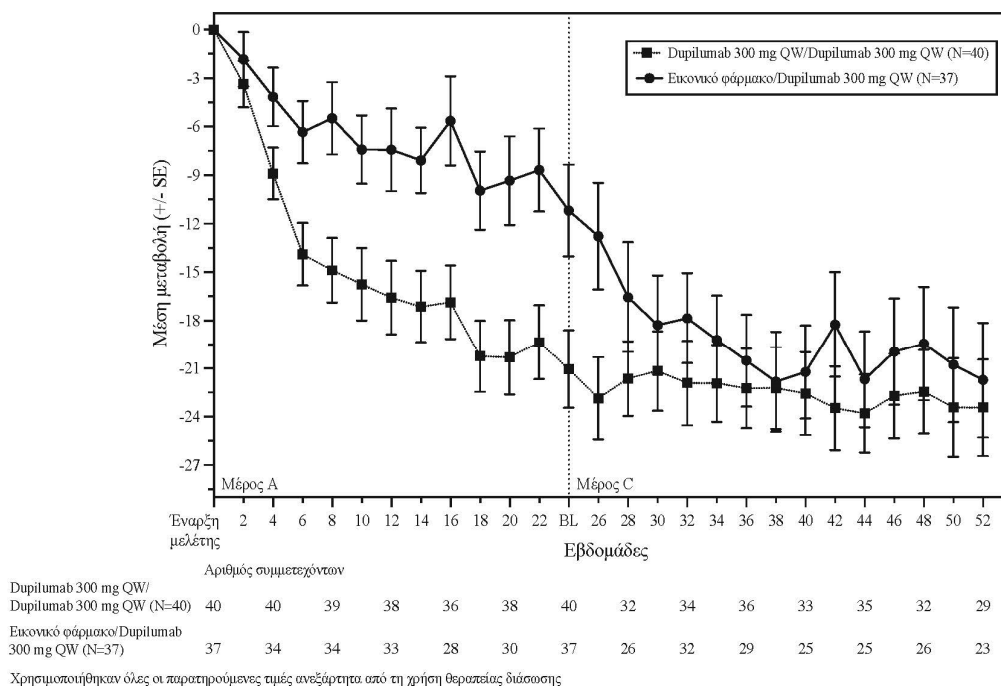


κορτικοστεροειδών από στόματος και στους ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς, είχαν δυσανεξία ή είχαν αντένδειξη στα από στόματος χορηγούμενα τοπικά κορτικοστεροειδή ήταν σε συμφωνία με αυτά στον συνολικό πληθυσμό.

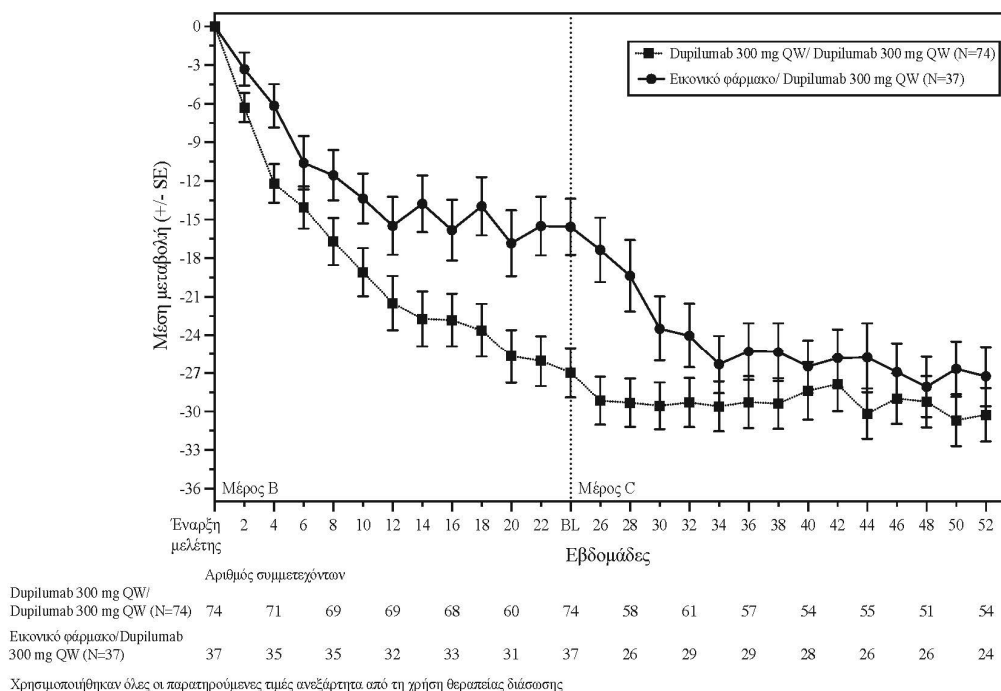
Στα Μέρη A και B, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη dupilumab πέτυχαν ιστολογική ύφεση (μέγιστος αριθμός ενδοεπιθηλιακών ηωσινόφιλων οισοφάγου  $\leq 6$  eos/hpf) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με ιστολογική ύφεση που παρατηρήθηκε μετά τις 24 εβδομάδες θεραπείας στα Μέρη A και B διατηρήθηκε για 52 εβδομάδες στο Μέρος C. Ομοίως, και άλλες ιστολογικές και ενδοσκοπικές βελτιώσεις διατηρήθηκαν έως τις 52 εβδομάδες.

Η θεραπεία με dupilumab επέφερε επίσης σημαντική βελτίωση της μέσης μεταβολής LS στη βαθμολογία DSQ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την εβδομάδα 4, η οποία και διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 24. Η αποτελεσματικότητα στο μέρος C ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στα Μέρη A και B, με συνεχή βελτίωση στη βαθμολογία του DSQ έως τις 52 εβδομάδες (Εικόνα 9 για τα Μέρη A και C της TREET και Εικόνα 10 για τα Μέρη B και C της TREET).

**Εικόνα 9: Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία του DSQ με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ΕοΕ (TREET Μέρη Α και C)**



**Εικόνα 10: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία του DSQ με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ΕοΕ (TREET Μέρη Β και C)**



Σε συμφωνία με τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στο DSQ στα Μέρη Α και Β της μελέτης TREET, παρατηρήθηκαν ονομαστικά σημαντικές βελτιώσεις την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο σχετιζόμενο με τη δυσφαγία άλγος (βαθμολογία άλγους του DSQ), στη σχετιζόμενη με την υγεία QoL (ΕοΕ-IQ) και στη συχνότητα άλλων συμπτωμάτων που δεν σχετίζονται με τη δυσφαγία (ΕοΕ-SQ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

### *Ατοπική δερματίτιδα*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με ατοπική δερματίτιδα. Η χρήση του dupilumab σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα υποστηρίζεται από τη μελέτη AD-1526, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 251 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, τη μελέτη AD-1652 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 367 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και τη μελέτη AD-1539 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 162 παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (125 από τα οποία είχαν σοβαρή ατοπική δερματίτιδα). Η μακροχρόνια χρήση υποστηρίζεται από τη μελέτη AD-1434 στην οποία εντάχθηκαν 823 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών, από τους οποίους 275 ήταν έφηβοι, 368 ήταν παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών και 180 ήταν παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ήταν σε γενικές γραμμές σε συμφωνία μεταξύ των παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών, 6 έως 11 ετών, των εφήβων (ηλικίας 12 έως 17 ετών) και των ενήλικων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 6 μηνών με ατοπική δερματίτιδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### *Άσθμα*

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη QUEST και έλαβαν 200 mg (N=21) ή 300 mg (N=18) dupilumab (ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τις δόσεις των 200 mg [N=34] ή των 300 mg [N=34]) κάθε δεύτερη εβδομάδα. Αποτελεσματικότητα ως προς τις σοβαρές παροξύνσεις του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία παρατηρήθηκε τόσο στους εφήβους όσο και στους ενήλικες. Για αμφότερες τις δόσεις των 200 mg και 300 mg χορηγούμενες κάθε δεύτερη εβδομάδα, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον FEV<sub>1</sub> (μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12) (0,36 L και 0,27 L, αντίστοιχα). Για τη δόση των 200 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα, οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση του ποσοστού των σοβαρών παροξύνσεων ανάλογη με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 12 ετών) με σοβαρό άσθμα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το προφίλ ασφαλείας σε εφήβους ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες.

Συνολικά 89 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα συμμετείχαν στην ανοιχτή μακροχρόνια μελέτη (TRAVERSE). Σε αυτή τη μελέτη, η αποτελεσματικότητα που μετρήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις κεντρικές μελέτες και διατηρήθηκε έως και 96 εβδομάδες.

Συνολικά 408 παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη VOYAGE, στην οποία αξιολογήθηκαν οι δόσεις των 100 mg Q2W και 200 mg Q2W. Η αποτελεσματικότητα του dupilumab 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών προκύπτει από την αποτελεσματικότητα των 100 mg και 200 mg Q2W στη μελέτη VOYAGE και των 200 mg και 300 mg Q2W σε ενήλικες και εφήβους (QUEST). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας της μελέτης VOYAGE μπορούσαν να συμμετάσχουν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης (EXCURSION). Δεκαοχτώ (≥ 15 kg έως < 30 kg) από τους 365 ασθενείς εκτέθηκαν στη δόση των 300 mg Q4W σε αυτή τη μελέτη και το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη μελέτη VOYAGE. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 6 ετών με άσθμα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το dupilumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο άσθμα και στην ΕοΕ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει παραιτηθεί από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το dupilumab σε όλες τις κατηγορίες παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των ρινικών πολύποδων και της οζώδους κνήφης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Οι υποχρεώσεις σχετικά με τα ερευνητικά σχέδια για την ατοπική δερματίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν εκπληρωθεί.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του dupilumab είναι παρόμοια σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, άσθμα, CRSwNP, PN και EoE.

### Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια (SC) δόση 75-600 mg dupilumab σε ενήλικες, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $t_{max}$ ) ήταν 3-7 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dupilumab μετά από SC δόση είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με ΑΔ, άσθμα, CRSwNP και EoE και κυμαίνεται από 61 % έως 64 %, όπως προσδιορίζεται με ανάλυση φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού.

Συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 16 μετά τη χορήγηση δόσης έναρξης 600 mg και δόσης 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ή δόσης 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα χωρίς δόση φόρτισης. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι μέσες  $\pm$ SD κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονταν από 60,3 $\pm$ 35,1 mcg/mL έως 81,5 $\pm$ 43,9 mcg/mL για τα 300 mg χορηγούμενα Q2W, από 172 $\pm$ 76,6 mcg/mL έως 195 $\pm$ 71,7 mcg/mL για τα 300 mg χορηγούμενα κάθε εβδομάδα και από 29,2 $\pm$ 18,7 έως 36,5 $\pm$ 22,2 mcg/mL για τα 200 mg χορηγούμενα Q2W.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του dupilumab που είναι περίπου 4,6 L εκτιμήθηκε με ανάλυση PK πληθυσμού, υποδεικνύοντας ότι το dupilumab κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, δεδομένου ότι το dupilumab είναι μία πρωτεΐνη. Το dupilumab αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και επιμέρους αμινοξέα.

### Αποβολή

Η αποβολή του dupilumab διαμεσολαβείται από παράλληλες γραμμικές και μη γραμμικές οδούς. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η αποβολή του dupilumab γίνεται κυρίως μέσω μιας μη κορεσίσιμης πρωτεολυτικής οδού, ενώ σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις επικρατεί η μη γραμμική, κορεσίσιμη, μεσολαβούμενη από το στόχο IL-4R  $\alpha$ , αποβολή.

Μετά την τελευταία δόση dupilumab των 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W ή 200 mg Q4W σε σταθερή κατάσταση, οι διάμεσοι χρόνοι για τη μείωση σε επίπεδα χαμηλότερα του κατώτερου ορίου ανίχνευσης, που εκτιμήθηκαν με ανάλυση PK πληθυσμού, κυμάνθηκαν από 9 έως 13 εβδομάδες στους ενήλικες και τους εφήβους και είναι περίπου 1,5 και 2,5 φορές μεγαλύτεροι στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών και τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών, αντίστοιχα.

### Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Λόγω της μη γραμμικής κάθαρσης, η έκθεση στο dupilumab, όπως μετράται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου, αυξάνει με τη δόση κατά τρόπο μεγαλύτερο από αναλογικό, μετά από εφάπαξ χορήγηση SC δόσεων από 75 έως 600 mg.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Φύλο

Το φύλο δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού.

#### Ηλικιωμένοι

Από τους 1.539 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών, που εκτέθηκαν σε dupilumab σε μία φάσης 2 μελέτη κυμαινόμενων δόσεων ή στις φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 71 ασθενείς

συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν επαρκεί για να προσδιοριστεί κατά πόσο ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

Η ηλικία δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού. Ωστόσο, σε αυτή την ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο 61 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Από τους 1.977 ασθενείς με άσθμα που εκτέθηκαν σε dupilumab, συνολικά 240 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν παρόμοιες με αυτές στον συνολικό πληθυσμό ασθενών.

Υπήρχαν μόνο 79 ασθενείς με CRSwNP ηλικίας άνω των 65 ετών που εκτέθηκαν σε dupilumab, μεταξύ των οποίων 11 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Από τους 152 ασθενείς με PN που εκτέθηκαν σε dupilumab, συνολικά 37 ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Συνολικά 8 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες ήταν παρόμοιες με αυτές στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Υπήρχαν μόνο 2 ασθενείς με EoE ηλικίας άνω των 65 ετών που εκτέθηκαν σε dupilumab.

#### *Φυλή*

Η φυλή δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το dupilumab, ως μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται να αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό μέσω της ηπατικής οδού. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του dupilumab.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το dupilumab, ως μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται να αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό μέσω της νεφρικής οδού. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του dupilumab. Η ανάλυση PK πληθυσμού δεν έδειξε ότι η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ασκεί κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Σωματικό βάρος*

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του dupilumab ήταν χαμηλότερες σε άτομα με μεγαλύτερο σωματικό βάρος, χωρίς σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Υπήρχαν μόνο 6 ασθενείς που εκτέθηκαν σε dupilumab και είχαν σωματικό βάρος  $\geq 130$  kg στις κλινικές μελέτες για τη CRSwNP.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

##### Ατοπική δερματίτιδα

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία δεν επηρέασε την κάθαρση του dupilumab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 5 ετών, η κάθαρση αυξήθηκε με την ηλικία αλλά αυτό έχει ληφθεί υπόψη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Η φαρμακοκινητική του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 6 μηνών) ή με σωματικό βάρος < 5 kg με ατοπική δερματίτιδα δεν έχει μελετηθεί.

Σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) δόση είτε 200 mg (<60 kg) είτε 300 mg (≥60 kg), η μέση ±SD κατώτατη συγκέντρωση του dupilumab σε σταθερή κατάσταση ήταν 54,5±27,0 mcg/mL.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν δοσολογία κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) δόση 300 mg (≥ 15 kg) στην AD-1652, η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 76,3 ± 37,2 mcg / mL. Την 16η εβδομάδα στην AD-1434 σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που ξεκίνησαν κάθε τέσσερις εβδομάδες δοσολογία (Q4W) με 300 mg (≥ 15 kg) και των οποίων η δόση αυξήθηκε σε κάθε δεύτερη εβδομάδα δοσολογίας (Q2W) με 200 mg (≥ 15 έως < 60 kg) ή 300 mg (≥ 60 kg), η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 108 ± 53,8 mcg / ml. Για παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που λαμβάνουν 300 mg Q4W, αρχικές δόσεις 300 mg τις Ημέρες 1 και 15 παράγουν παρόμοια έκθεση σε σταθερή κατάσταση με μια αρχική δόση 600 mg την Ημέρα 1, με βάση προσομοιώσεις PK.

Σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) δόση 300 mg (≥ 15 έως < 30 kg) ή 200 mg (≥ 5 έως < 15 kg), η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 110±42,8 mcg/mL και 109±50,8 mcg/mL, αντίστοιχα.

#### Άσθμα

Η φαρμακοκινητική του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 6 ετών) με άσθμα δεν έχει μελετηθεί.

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη QUEST. Οι μέσες ±SD κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση του dupilumab ήταν 107±51,6 mcg/ml και 46,7±26,9 mcg/ml, αντίστοιχα, για τη δόση των 300 mg ή των 200 mg χορηγούμενες κάθε δεύτερη εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στην φαρμακοκινητική σε εφήβους ασθενείς μετά από διόρθωση ως προς το σωματικό βάρος.

Στη μελέτη VOYAGE, διερευνήθηκε η φαρμακοκινητική του dupilumab σε 270 ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα μετά από υποδόρια χορήγηση 100 mg Q2W (για 91 παιδιά με σωματικό βάρος < 30 kg) ή 200 mg Q2W (για 179 παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 30 kg). Ο όγκος κατανομής του dupilumab των 3,7 L περίπου εκτιμήθηκε με ανάλυση πληθυσμιακής PK. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την εβδομάδα 12. Η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 58,4±28,0 mcg/mL και 85,1±44,9 mcg/mL, αντίστοιχα. Η προσομοίωση της υποδόριας δόσης των 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος ≥ 15 kg έως < 30 kg και ≥ 30 kg έως < 60 kg οδήγησε σε προβλεπόμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση παρόμοιες με τις παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις για τα 200 mg Q2W (≥ 30 kg) και τα 100 mg Q2W (< 30 kg), αντίστοιχα. Επιπλέον, η προσομοίωση της υποδόριας δόσης των 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος ≥ 15 kg έως < 60 kg οδήγησε σε προβλεπόμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση παρόμοιες με αυτές που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στους ενήλικες και τους εφήβους. Μετά την τελευταία δόση σε σταθερή κατάσταση, ο διάμεσος χρόνος μείωσης των συγκεντρώσεων του dupilumab σε επίπεδα χαμηλότερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης, που εκτιμήθηκε με ανάλυση πληθυσμιακής PK, ήταν 14 έως 18 εβδομάδες για τα 100 mg Q2W, τα 200 mg Q2W ή τα 300 mg Q4W.

#### CRSwNP

Η CRSwNP συνήθως δεν εμφανίζεται σε παιδιά. Η φαρμακοκινητική του dupilumab δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) με CRSwNP.

#### PN

Η φαρμακοκινητική του dupilumab δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) με PN.

#### Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

Συνολικά 35 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και σωματικό βάρος  $\geq 40$  kg εντάχθηκαν στα Μέρη Α και Β της μελέτης TREET και λάμβαναν δόση 300 mg κάθε εβδομάδα (QW). Η μέση  $\pm$  SD κατώτατη συγκέντρωση του dupilumab σε σταθερή κατάσταση ήταν  $227 \pm 95,3$  mcg/mL.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (συμπεριλαμβανομένων των καταληκτικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

Η μεταλλαξιγόνο δυνατότητα του dupilumab δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβάλλουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με dupilumab. Η αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων που σχετίζονται με την αναστολή του IL-4Ra και των τοξικολογικών δεδομένων σε ζώα χρησιμοποιώντας υποκατάστατα αντισωμάτων δεν υποδηλώνει αυξημένη καρκινογόνο δράση για το dupilumab.

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους, χρησιμοποιώντας υποκατάστατο αντισώματος ειδικό για τον IL-4Ra του πιθήκου, δεν παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες σε δόσεις που οδηγούν σε κορεσμό του IL-4Ra.

Μία ενισχυμένη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης δεν κατέδειξε ανεπιθύμητες επιδράσεις στις μητέρες ή στους απογόνους τους έως 6 μήνες μετά τον τοκετό/τη γέννηση.

Μελέτες γονιμότητας που διεξήχθησαν σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια χρησιμοποιώντας υποκατάστατο αντίσωμα έναντι του IL-6Ra δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 4.6).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη  
L-Ιστιδίνη  
Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
Οξικό τριυδρικό νάτριο  
Οξικό οξύ, παγόμορφο (E 260)  
Σακχαρόζη  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει

να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2 mL διαλύματος σε σιλικονούχο προγεμισμένη σύριγγα από διαφανές γυαλί τύπου 1, με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας, με προσαρτημένη βελόνα, λεπτού τοιχώματος από ανοξείδωτο χάλυβα, διαστάσεων 27 gauge 12,7 mm (½ inch).

Μέγεθος συσκευασίας:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα
- 2 προγεμισμένες σύριγγες
- Πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες

##### Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2 mL διαλύματος σε σιλικονούχο σύριγγα από διαφανές γυαλί τύπου 1 σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, με προσαρτημένη βελόνα, λεπτού τοιχώματος από ανοξείδωτο χάλυβα, διαστάσεων 27 gauge 12,7 mm (½ inch).

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται είτε με στρογγυλό πώμα και οβάλ παράθυρο παρατήρησης που περιβάλλεται από ένα βέλος ή με τετράγωνο πώμα με ραβδώσεις και οβάλ παράθυρο παρατήρησης χωρίς βέλος.

Μέγεθος συσκευασίας:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
- 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
- Πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Durixent σε προγεμισμένη σύριγγα ή σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο. Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατή σωματιδιακή ύλη.

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας ή προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας των 300 mg από το ψυγείο, πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για 45 λεπτά πριν την ένεση του Durixent.

Η προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να εκτίθεται σε θερμότητα ή άμεσο ηλιακό φως και δεν πρέπει να ανακινείται.



Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μετά τη χρήση, τοποθετήστε την προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις και απορρίψτε σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς. Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02 Σεπτεμβρίου 2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dupilumab 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL διαλύματος (175 mg/mL).

Dupilumab 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα μίας χρήσης περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL διαλύματος (175 mg/mL).

Το dupilumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο στείρο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια, με τιμή pH περίπου 5,9.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ατοπική δερματίτιδα

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Dupilixent ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

##### *Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών*

Το Dupilixent ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών, τα οποία είναι υποψήφια για συστηματική θεραπεία.

#### Άσθμα

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Dupilixent ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω ως πρόσθετη θεραπεία συντήρησης για το σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), βλ. παράγραφο 5.1, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με υψηλής δόσης εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) σε συνδυασμό με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία συντήρησης.

##### *Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών*

Το Dupixent ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών ως πρόσθετη θεραπεία συντήρησης για το σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), βλ. παράγραφο 5.1, τα οποία δεν ελέγχονται επαρκώς με μέτριας έως υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) σε συνδυασμό με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία συντήρησης.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το dupilumab (βλ. παράγραφο 4.1).

### Δοσολογία

#### *Ατοπική δερματίτιδα*

##### Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες ασθενείς είναι μια αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

##### Εφηβοί (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

##### Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)*, ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W)

\*η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg Q2W σε ασθενείς με σωματικό βάρος 15 kg έως λιγότερο από 60 kg με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

##### Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών:

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα**

Σωματικό Βάρος Ασθενούς	Αρχική Δόση	Επόμενες Δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των 200 mg)	200 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W)

Το Dupilumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης, οι οποίοι όμως θα πρέπει να περιορίζονται μόνο στις προβληματικές περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο τράχηλος, οι παρατριμματικές περιοχές και η περιοχή των γεννητικών οργάνων.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων για ατοπική δερματίτιδα. Ορισμένοι ασθενείς με μερική ανταπόκριση αρχικά, μπορεί στη συνέχεια να παρουσιάσουν βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων. Εάν είναι αναγκαία η διακοπή της θεραπείας με το dupilumab, οι ασθενείς μπορούν και πάλι να ξεκινήσουν εκ νέου τη θεραπεία με επιτυχία.

*Άσθμα*

Ενήλικες και εφήβοι

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) είναι:

- Μία αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg), ακολουθούμενη από δόση 200 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα ως υποδόρια ένεση.
- Για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα που λαμβάνουν από στόματος θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συνοδό μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή τους ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg), ακολουθούμενη από δόση 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Η συνιστώμενη δόση του dupilumab για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών καθορίζεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Δόση dupilumab για υποδόρια χορήγηση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα**

Σωματικό βάρος	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W)
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) ή 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W)
60 kg και άνω	200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W)

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα και συνοδό σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη, θα πρέπει να τηρείται η συνιστώμενη δόση του Πίνακα 2.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα από στόματος θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορούν να μειώσουν τη δόση των στεροειδών μόλις εμφανιστεί κλινική βελτίωση με το dupilumab (βλ. παράγραφο 5.1). Οι μειώσεις των στεροειδών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Το dupilumab προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση μέσω αξιολόγησης του επιπέδου ελέγχου του άσθματος του ασθενούς από τον ιατρό.

### Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μία εβδομαδιαία δόση, χορηγήστε τη δόση το συντομότερο δυνατό, ξεκινώντας ένα νέο πρόγραμμα με βάση αυτήν την ημερομηνία.

Εάν παραλειφθεί μία από τις δόσεις που χορηγούνται κάθε δεύτερη εβδομάδα, χορηγήστε την ένεση εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείφθηκε και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία του ασθενούς με βάση το αρχικό πρόγραμμα. Εάν η δόση που παραλείφθηκε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη δόση του αρχικού προγράμματος.

Εάν παραλειφθεί μία από τις δόσεις που χορηγούνται κάθε 4 εβδομάδες, χορηγήστε την ένεση εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείφθηκε και κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία του ασθενούς με βάση το αρχικό πρόγραμμα. Εάν η δόση που παραλείφθηκε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, χορηγήστε τη δόση ξεκινώντας ένα νέο πρόγραμμα με βάση αυτήν την ημερομηνία.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Σωματικό βάρος*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος για ασθενείς με άσθμα ηλικίας 12 ετών και άνω ή σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με σωματικό βάρος < 5 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab σε παιδιά με σοβαρό άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

#### *Υποδόρια χρήση*

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας dupilumab δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα και άσθμα, η προγεμισμένη σύριγγα dupilumab είναι η κατάλληλη συσκευασία για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Το dupilumab χορηγείται ως υποδόρια ένεση στον μηρό ή στην κοιλιακή χώρα, με εξαίρεση τα 5 cm γύρω από τον ομφαλό. Στην περίπτωση που η ένεση χορηγείται από κάποιο άλλο άτομο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ο βραχίονας.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Για την αρχική δόση των 400 mg, θα πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά δύο ενέσεις των 200 mg σε διαφορετικές θέσεις ένεσης.

Συνιστάται να εναλλάσσετε τη θέση της ένεσης σε κάθε χορήγηση. Το dupilumab δεν πρέπει να ενίεται σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.

Η ένεση του dupilumab μπορεί να γίνει από τον ίδιο τον ασθενή ή από το φροντιστή του, εφόσον το κρίνει σωστό ο επαγγελματίας υγείας. Στους ασθενείς και/ή στους φροντιστές πρέπει να παρέχεται η δέουσα εκπαίδευση για την προετοιμασία και τη χορήγηση του dupilumab πριν από τη χρήση, σύμφωνα με την παράγραφο Οδηγίες Χρήσης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

#### Οξείες παροξύνσεις του άσθματος

Το dupilumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των οξέων συμπτωμάτων του άσθματος ή των οξέων παροξύνσεων. Το dupilumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του οξέος βρογχόσπασμου ή της ασθματικής κατάστασης (status asthmaticus).

#### Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά, τοπικά ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν θα πρέπει να διακόπτονται απότομα κατά την έναρξη της θεραπείας με dupilumab. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, εάν απαιτείται, θα πρέπει να είναι βαθμιαία και να πραγματοποιείται υπό την άμεση επίβλεψη ιατρού. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών μπορεί να σχετίζεται με συστηματικά συμπτώματα στέρησης και/ή αποκάλυψη παθήσεων οι οποίες ήταν προηγουμένως σε καταστολή λόγω της συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Οι βιολογικοί δείκτες της φλεγμονής τύπου 2 ενδέχεται να κατασταλούν με τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον προσδιορισμό της κατάστασης τύπου 2 σε ασθενείς υπό θεραπεία με από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Υπερευαισθησία

Σε περίπτωση εμφάνισης συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (άμεσης ή όψιμης), η χορήγηση του dupilumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία. Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης, αγγειοοιδήματος, και ορονοσίας/αντιδράσεων τύπου ορονοσίας έχουν αναφερθεί. Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα έχουν εμφανιστεί από λεπτά έως και επτά ημέρες μετά από τη χορήγηση του dupilumab (βλ. παράγραφος 4.8).

#### Ηωσινοφιλικές παθήσεις

Περιπτώσεις ηωσινοφιλικής πνευμονίας και περιπτώσεις αγγειίτιδας που συνάδουν με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA) έχουν αναφερθεί με το dupilumab σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα. Περιπτώσεις αγγειίτιδας που συνάδουν με

EGPA έχουν αναφερθεί με το dupilumab και το εικονικό φάρμακο σε ενήλικους ασθενείς με συνυπάρχον άσθμα στο πρόγραμμα ανάπτυξης για τη CRSwNP. Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για εξάνθημα αγγειίτιδας, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, καρδιακές επιπλοκές και/ή νευροπάθεια στους ασθενείς τους με ηωσινοφιλία. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για το άσθμα μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία ενίοτε παρουσιάζεται με κλινικά χαρακτηριστικά ηωσινοφιλικής πνευμονίας ή αγγειίτιδας που συνάδει με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, παθήσεις που συχνά αντιμετωπίζονται με συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αυτά τα συμβάντα συνήθως, αλλά όχι πάντα, μπορεί να σχετίζονται με τη μείωση της από στόματος χορηγούμενης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

### Ελμινθική λοίμωξη

Σε κλινικές μελέτες αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με γνωστές ελμινθικές λοιμώξεις. Το dupilumab μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική ανταπόκριση έναντι των ελμινθικών λοιμώξεων με την αναστολή της σηματοδότησης μέσω των IL-4/IL-13. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες ελμινθικές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη θεραπείας με dupilumab. Εάν οι ασθενείς μολυνθούν ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με dupilumab και δεν ανταποκρίνονται στην ανθελμινθική θεραπεία, η θεραπεία με το dupilumab θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη. Περιπτώσεις οξυουρίας αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που συμμετείχαν στο παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα (βλ. παράγραφος 4.8).

### Συμβάντα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα με το dupilumab, κυρίως σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν οπτικές διαταραχές (π.χ. θολή όραση) που σχετίζονται με επιπεφυκίτιδα ή κερατίτιδα (βλ. παράγραφος 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των οφθαλμικών συμπτωμάτων στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν dupilumab και αναπτύσσουν επιπεφυκίτιδα η οποία δεν αποδράμει μετά από την καθιερωμένη θεραπεία ή σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν κερατίτιδα, θα πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμολογική εξέταση ανάλογα με την περίπτωση (βλ. παράγραφος 4.8).

### Ασθενείς με συνοδό άσθμα

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν dupilumab και έχουν ταυτόχρονα άσθμα, δεν θα πρέπει να προσαρμόσουν ή να διακόψουν τις θεραπείες τους για το άσθμα χωρίς να συμβουλευτούν τον ιατρό τους. Οι ασθενείς με συνοδό άσθμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά τη διακοπή του dupilumab.

### Εμβολιασμοί

Η ταυτόχρονη χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς καθώς και εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς με dupilumab θα πρέπει να αποφεύγεται δεδομένου ότι η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Πριν από τη θεραπεία με dupilumab, συνιστάται οι ασθενείς να έχουν υποβληθεί σε όλους τους ενδεδειγμένους εμβολιασμούς με ζώντες μικροοργανισμούς και ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για να υποστηρίξουν πιο συγκεκριμένες οδηγίες για τη χορήγηση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς ή εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με dupilumab. Αξιολογήθηκε η ανοσολογική ανταπόκριση στο εμβόλιο TdaP και στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου, βλ. παράγραφο 4.5.

### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 200 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ανοσολογική ανταπόκριση στον εμβολιασμό αξιολογήθηκε σε μία μελέτη στην οποία ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έλαβαν θεραπεία άπαξ εβδομαδιαίως για 16 εβδομάδες με 300 mg dupilumab. Μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης του dupilumab, οι ασθενείς εμβολιάστηκαν με ένα εμβόλιο Tdap (εξαρτώμενο από T-κύτταρα) και ένα πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγοτιδόκοκκου (μη εξαρτώμενο από T-κύτταρα) και αξιολογήθηκαν οι ανοσολογικές ανταποκρίσεις μετά από 4 εβδομάδες. Η αντισωματική ανταπόκριση τόσο στο εμβόλιο κατά του τετάνου όσο και στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του μηνιγγοτιδόκοκκου ήταν παρόμοιες ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν dupilumab και εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε καθένα από τα εμβόλια με μη ζώντες μικροοργανισμούς και το dupilumab.

Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που λαμβάνουν dupilumab μπορούν να λάβουν συγχρόνως αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια μη ζώντων μικροοργανισμών. Για πληροφορίες σχετικά με τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις του dupilumab στη φαρμακοκινητική (PK) των υποστρωμάτων του CYP. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από αυτή τη μελέτη δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του dupilumab στη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP2C9.

Δεν αναμένεται επίδραση του dupilumab στη PK των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Με βάση την ανάλυση πληθυσμού, τα συνήθη συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του dupilumab σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dupilumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το dupilumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το dupilumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποσή του. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με dupilumab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το dupilumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ατοπική δερματίτιδα, το άσθμα και την CRSwNP είναι αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, κνησμό, άλγος και πρήξιμο), επιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, αρθραλγία, επιχείλιος έρπης και ηωσινοφιλία. Στην ΕοΕ αναφέρθηκε μία επιπλέον ανεπιθύμητη ενέργεια, οι μώλωπες της θέσης ένεσης. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ορονοσίας, αντιδράσεων τύπου ορονοσίας, αναφυλακτικής αντίδρασης και ελκώδους κερατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα για την ασφάλεια του dupilumab που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 προέρχονται κυρίως από 12 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, άσθμα και CRSwNP. Αυτές οι μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 4.206 ασθενείς που έλαβαν dupilumab και 2.326 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου είναι αντιπροσωπευτικές του συνολικού προφίλ ασφάλειας του dupilumab.

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες και/ή μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα* Επιχείλιος έρπης*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	Αγγειοοίδημα <sup>#</sup> Αναφυλακτική αντίδραση Αντίδραση ορονοσίας Αντίδραση τύπου ορονοσίας
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	Αγγειοοίδημα <sup>#</sup> Αναφυλακτική αντίδραση Αντίδραση ορονοσίας Αντίδραση τύπου ορονοσίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	Όχι συχνές	Εξάνθημα προσώπου <sup>#</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού	Συχνές	Αρθραλγία <sup>#</sup>

<i>συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, κνησμό, άλγος, πρήξιμο και μώλωπες)

\*οφθαλμικές διαταραχές και επιχειλίου έρπης εμφανίστηκαν κυρίως στις μελέτες για την ατοπική δερματίτιδα.

†ο κνησμός του οφθαλμού, η βλεφαρίτιδα και η ξηροφθαλμία ανήκαν στην κατηγορία συχνότητας «συχνές» και η ελκώδης κερατίτιδα ανήκε στην κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» στις μελέτες της ατοπικής δερματίτιδας.

#από αναφορές μετά την κυκλοφορία.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Υπερευαισθησία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης, αγγειοοιδήματος, και ορονοσίας/αντιδράσεων τύπου ορονοσίας έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση του dupilumab (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Συμβάνα σχετιζόμενα με επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα*

Επιπεφυκίτιδα και κερατίτιδα εμφανίστηκαν πιο συχνά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν dupilumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μελέτες για την ατοπική δερματίτιδα. Στους περισσότερους ασθενείς η επιπεφυκίτιδα ή η κερατίτιδα υποχώρησε ή υποχωρούσε κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μακροχρόνια μελέτη OLE για την ατοπική δερματίτιδα (AD-1225) στα 5 χρόνια, οι αντίστοιχες τιμές της επιπεφυκίτιδας και κερατίτιδας παρέμειναν παρόμοιες με εκείνες στην ομάδα του dupilumab στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ατοπικής δερματίτιδας. Στους ασθενείς με άσθμα, η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας και της κερατίτιδας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς με CRSwNP και Οζώδης Κνήφη (PN), η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας ήταν υψηλότερη με το dupilumab από ότι με το εικονικό φάρμακο, παρόλα αυτά ήταν χαμηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις κερατίτιδας στο πρόγραμμα ανάπτυξης CRSwNP ή PN. Στους ασθενείς με ΕοΕ, η συχνότητα της επιπεφυκίτιδας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ των ομάδων του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά κερατίτιδας στο πρόγραμμα ανάπτυξης για την ΕοΕ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ερπητικό έκζεμα*

Ερπητικό έκζεμα αναφέρθηκε σε <1 % των ομάδων του dupilumab και σε <1 % της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στις μελέτες μονοθεραπείας της ατοπικής δερματίτιδας διάρκειας 16 εβδομάδων σε ενήλικες. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη του dupilumab + TCS στην ατοπική δερματίτιδα σε ενήλικες, ερπητικό έκζεμα αναφέρθηκε στο 0,2 % της ομάδας του dupilumab + TCS και στο 1,9 % της ομάδας του συνδυασμού εικονικού φαρμάκου + TCS.

Οι τιμές αυτές παρέμειναν σταθερές στα 5 χρόνια στην μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225).

#### *Ηωσινοφιλία*

Οι ασθενείς που έλαβαν dupilumab είχαν μεγαλύτερη μέση αρχική αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για τις ενδείξεις της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της CRSwNP. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων μειώθηκε σχεδόν στα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης και επανείλθε στις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια της ανοικτής μελέτης επέκτασης και ασφάλειας για το άσθμα (TRVERSE). Τα μέσα επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα μειώθηκαν κάτω από τις αρχικές τιμές μέχρι την εβδομάδα 20 και διατηρήθηκαν έως και 5 χρόνια στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του μέσου αριθμού ηωσινοφίλων στο αίμα στην PN (μελέτες PRIME και PRIME2). Ο μέσος και ο διάμεσος αριθμός ηωσινοφίλων αίματος μειώθηκαν σχεδόν στα αρχικά επίπεδα ή παρέμειναν κάτω από τα αρχικά επίπεδα στην ΕοΕ (Μέρη Α και Β της μελέτης TREET) κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης.

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ηωσινοφιλία ( $\geq 5.000$  κύτταρα/mcL) αναφέρθηκε σε  $< 3$  % των ασθενών που έλαβαν dupilumab και σε  $< 0,5$  % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μελέτες SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST και VOYAGE, SINUS-24 και SINUS-52, PRIME και PRIME2, Μέρη Α και Β της μελέτης TREET).

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ηωσινοφιλία ( $\geq 5.000$  κύτταρα/mcL) αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dupilumab και σε 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη AD-1539, με μείωση του διάμεσου αριθμού ηωσινοφίλων κάτω από τα αρχικά επίπεδα στο τέλος της περιόδου θεραπείας.

#### *Λοιμώξεις*

Στις κλινικές μελέτες μονοθεραπείας στην ατοπική δερματίτιδα διάρκειας 16 εβδομάδων σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,5 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη CHRONOS της ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,2 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab. Τα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων παρέμειναν σταθερά στα 5 έτη στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD-1225)

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας για τις μελέτες του άσθματος. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 24 εβδομάδων για την ασφάλεια, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη QUEST, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας για τις μελέτες της CRSwNP. Στη διάρκεια 52 εβδομάδων μελέτη SINUS-52, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επίπτωσης των λοιμώξεων με το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις κλινικές μελέτες για την PN. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το dupilumab (32,0%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (24,8%) στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από τις μελέτες TREET (Μέρη Α και Β) για την ΕοΕ. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 24 εβδομάδων για την ασφάλεια, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν dupilumab και στο 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοσογονικότητα*

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το dupilumab.

Σε γενικές γραμμές οι ανταποκρίσεις για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) δεν σχετίστηκαν με επίδραση στην έκθεση, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του dupilumab.

Περίπου 5 % των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, άσθμα ή CRSwNP που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W για 52 εβδομάδες ανέπτυξαν ADA κατά του dupilumab. Περίπου 2 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 2 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με PN που έλαβαν dupilumab 300 mg Q2W για 24 εβδομάδες, σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν είτε dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W ή 300 mg Q4W για 16 εβδομάδες και σε ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα που έλαβαν dupilumab 100 mg Q2W ή 200 mg Q2W για 52 εβδομάδες. Παρόμοιες αποκρίσεις ADA παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ατοπική

δερματίτιδα που έλαβαν θεραπεία με dupilumab για έως και 5 χρόνια στη μακροχρόνια μελέτη OLE (AD- 1225).

Περίπου 16 % των εφήβων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα που έλαβαν dupilumab 300 mg ή 200 mg Q2W για 16 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 3% εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 5 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Περίπου 9 % των ασθενών με άσθμα που έλαβαν dupilumab 200 mg Q2W για 52 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 4 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 4 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Περίπου 1 % των ασθενών με ΕοΕ που έλαβαν dupilumab 300 mg QW ή 300 mg Q2W για 24 εβδομάδες ανέπτυξαν αντισώματα κατά του dupilumab, 0 % εμφάνισαν εμμένουσες ανταποκρίσεις ADA και περίπου 0,5 % είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ανεξάρτητα από την ηλικία ή τον πληθυσμό, έως 4 % των ασθενών στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου ήταν θετικοί για αντισώματα κατά του dupilumab. Περίπου 2 % εμφάνισαν εμμένουσα ανταπόκριση ADA και περίπου 1% είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Λιγότερο από 1 % των ασθενών που έλαβαν dupilumab στα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα εμφάνισαν ανταποκρίσεις ADA υψηλού τίτλου που σχετίζονταν με μειωμένη έκθεση και αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, ένας ασθενής εμφάνισε ορονοσία και ένας ασθενής εμφάνισε αντίδραση τύπου ορονοσίας (<0,1 %) που σχετίζονταν με υψηλούς τίτλους ADA (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Ατοπική δερματίτιδα*

##### Εφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια μελέτη με 250 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1526). Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε αυτούς τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας από τις μελέτες σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα.

##### Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια μελέτη με 367 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1652). Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab συγχρησιμοποιούμενου με TCS σε αυτούς τους ασθενείς έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας από τις μελέτες σε ενήλικες και εφήβους με ατοπική δερματίτιδα.

##### Παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών:

Η ασφάλεια του dupilumab συγχρησιμοποιούμενου με TCS αξιολογήθηκε σε μία μελέτη με 161 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία περιελάμβανε μία υποομάδα 124 ασθενών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1539). Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab συγχρησιμοποιούμενου με TCS σε αυτούς τους ασθενείς έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας από τις μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα.

##### Ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών

Η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε 27 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών (AD-1924). Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε αυτούς τους ασθενείς έως την Εβδομάδα 16 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας από μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ.

#### *Άσθμα*

### Έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με άσθμα εντάχθηκαν στη διάρκεια 52 εβδομάδων. μελέτη QUEST. Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε 89 εφήβους ασθενείς που συμμετείχαν σε ανοικτή μελέτη επέκτασης με μέτριο έως σοβαρό άσθμα (TRAVERSE). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έως και 96 εβδομάδες. Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab στη TRAVERSE ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε κεντρικές μελέτες άσθματος για έως και 52 εβδομάδες θεραπείας.

### Παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα (VOYAGE), η πρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια της οξυουρίας αναφέρθηκε στο 1,8 % των ασθενών (5 ασθενείς) στις ομάδες του dupilumab και σε κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όλες οι περιπτώσεις οξυουρίας ήταν ήπιες έως μέτριες και οι ασθενείς ανάρρωσαν με ανθελμινθική θεραπεία χωρίς διακοπή της θεραπείας με dupilumab.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, ηωσινοφιλία (ηωσινόφιλα αίματος  $\geq 3.000$  κύτταρα/mcL ή εφόσον κρίθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν από τον ερευνητή) αναφέρθηκε στο 6,6 % των ασθενών στις ομάδες του dupilumab και στο 0,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι περισσότερες περιπτώσεις ηωσινοφιλίας ήταν ήπιες έως μέτριες και δεν σχετίζονταν με κλινικά συμπτώματα. Αυτές οι περιπτώσεις ήταν παροδικές, μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με dupilumab.

Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε ανοικτή μελέτη επέκτασης (EXCURSION) σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα που είχαν συμμετάσχει προηγουμένως στη μελέτη VOYAGE. Από τους 365 ασθενείς που συμμετείχαν στην EXCURSION, 350 ολοκλήρωσαν 52 εβδομάδες θεραπείας και 228 ασθενείς ολοκλήρωσαν συνολική διάρκεια θεραπείας 104 εβδομάδων (VOYAGE και EXCURSION). Το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dupilumab στην EXCURSION ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στην κεντρική μελέτη άσθματος (VOYAGE) για 52 εβδομάδες θεραπείας.

### ΕοΕ

Συνολικά 99 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με ΕοΕ εντάχθηκαν στις μελέτες TREET (Μέρη Α και Β). Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

### Μακροχρόνια ασφάλεια

#### Ατοπική δερματίτιδα

Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab + TCS (CHRONOS) σε ενήλικες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έως την εβδομάδα 52 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16. Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD-1434). Το προφίλ ασφαλείας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στις μελέτες AD-1526, AD-1652 και AD-1539. Το προφίλ μακροχρόνιας ασφαλείας του dupilumab που παρατηρήθηκε σε παιδιά και εφήβους ήταν σε συμφωνία με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα.

Σε μια φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη (OLE) επέκτασης (AD- 1225), η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των επαναλαμβανόμενων δόσεων του dupilumab αξιολογήθηκε σε 2.677 ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή AD που εκτέθηκαν σε 300 mg εβδομαδιαίας δόσης (99,7 %), συμπεριλαμβανομένων 179 που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 260 εβδομάδες της μελέτης. Το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη έως και 5 χρόνια ήταν γενικά σύμφωνο με το προφίλ ασφαλείας του dupilumab που παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες.

### *Άσθμα*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab στη διάρκεια 96 εβδομάδων μελέτη της μακροχρόνιας ασφάλειας (TRAVERSE) ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις κεντρικές μελέτες για το άσθμα για έως 52 εβδομάδες θεραπείας.

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 11 ετών, τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας διάρκειας 52 εβδομάδων (EXCURSION), ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην κεντρική μελέτη άσθματος (VOYAGE) για 52 εβδομάδες θεραπείας.

### *CRSwNP*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ενήλικες με CRSwNP έως την εβδομάδα 52 ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24.

### *Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα*

Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab έως την εβδομάδα 52 γενικά ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 24.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με dupilumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα δερματολογικά σκευάσματα, παράγοντες για δερματίτιδα, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών, κωδικός ATC: D11AH05

### Μηχανισμός δράσης

Το dupilumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω της ιντερλευκίνης-4 και της ιντερλευκίνης-13. Το dupilumab αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω της IL-4 μέσω του υποδοχέα Τύπου I (IL-4Rα/γc) και τη σηματοδότηση μέσω των IL-4 και IL-13 μέσω του υποδοχέα Τύπου II (IL-4Rα/IL-13Rα). Οι IL-4 και IL-13 αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της ανθρώπινης φλεγμονώδους νόσου τύπου 2, όπως η ατοπική δερματίτιδα και το άσθμα. Ο αποκλεισμός της οδού των IL-4/IL-13 με το dupilumab σε ασθενείς μειώνει πολλούς από τους διαμεσολαβητές της φλεγμονής τύπου 2.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες στην ατοπική δερματίτιδα, η θεραπεία με dupilumab συσχετίστηκε με μειώσεις των συγκεντρώσεων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, των βιολογικών δεικτών ανοσίας τύπου 2, όπως η TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), η ολική IgE ορού και η ειδική για αλλεργιογόνα IgE στον ορό. Κατά τη θεραπεία με dupilumab σε ενήλικες και εφήβους με ατοπική

δερματίτιδα, παρατηρήθηκε μείωση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), ενός βιολογικού δείκτη που σχετίζεται με την ενεργότητα και τη βαρύτητα της ΑΔ.

Σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα η θεραπεία με dupilumab μείωσε σημαντικά, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το FeNO και τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία της ηωταξίνης-3, της ολικής IgE, της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE, της TARC και της περιοστίνης, που είναι οι βιολογικοί δείκτες τύπου 2 οι οποίοι αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Αυτές οι μειώσεις στους βιολογικούς δείκτες της φλεγμονής τύπου 2 ήταν συγκρίσιμες για τα σχήματα των 200 mg Q2W και 300 mg Q2W. Σε παιδιατρικούς (ηλικίας 6 έως 11 ετών) ασθενείς με άσθμα, η θεραπεία με dupilumab μείωσε σημαντικά, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το FeNO και τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία της ολικής IgE, της ειδικής για αλλεργιογόνα IgE και της TARC, που είναι οι βιολογικοί δείκτες τύπου 2 οι οποίοι αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Αυτοί οι δείκτες βρίσκονταν σχεδόν στη μέγιστη καταστολή μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, με εξαίρεση την IgE, η οποία μειώθηκε πιο αργά. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ατοπική δερματίτιδα

#### *Εφηβοί με ατοπική δερματίτιδα (ηλικίας 12 έως 17 ετών)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με dupilumab σε εφήβους ασθενείς αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1526) σε 251 εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) οριζόμενη από μια βαθμολογία Γενικής Αξιολόγησης από τον Ερευνητή (IGA)  $\geq 3$  στη συνολική αξιολόγηση των βλαβών της ΑΔ σε μία κλίμακα βαρύτητας από 0 έως 4, μια βαθμολογία Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI)  $\geq 16$  σε μία κλίμακα από 0 έως 72, και μια ελάχιστη συμμετοχή επιφάνειας σώματος (BSA)  $\geq 10\%$ . Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή.

Οι ασθενείς έλαβαν dupilumab που χορηγήθηκε με υποδόριες (SC) ενέσεις ως 1) μια αρχική δόση 400 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 200 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) για ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $<60$  kg ή μια αρχική δόση 600 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q2W για ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 60$  kg ή 2) μια αρχική δόση 600 mg dupilumab (δύο ενέσεις των 300 mg) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) ανεξάρτητα από το αρχικό σωματικό βάρος, ή 3) αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Εάν ήταν αναγκαίο για τον έλεγχο μη ανεκτών συμπτωμάτων, οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με βάση την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 14,5 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 59,4 kg, 41,0 % ήταν γυναίκες, 62,5 % ήταν Λευκοί, 15,1 % ήταν Ασιάτες, και 12,0 % ήταν Μαύροι. Στην έναρξη της μελέτης 46,2 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA 3 (μέτρια ΑΔ), 53,8 % των ασθενών είχαν αρχική IGA 4 (σοβαρή ΑΔ), η μέση συμμετοχή BSA ήταν 56,5 %, και 42,4 % των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά ανοσοκατασταλτικά. Επίσης στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας του Εκζέματος (EASI) ήταν 35,5, η αρχική εβδομαδιαία μέση βαθμολογία της Αριθμητικής Κλίμακας Αξιολόγησης (NRS) κνησμού ήταν 7,6, η αρχική μέση βαθμολογία του Αξιολογούμενου από τον Ασθενή Δείκτη Βαρύτητας του Εκζέματος (POEM) ήταν 21,0, και ο αρχικός μέσος Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής για Παιδιά (CDLQI) ήταν 13,6. Συνολικά, 92,0 % των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 65,6 % είχαν αλλεργική ρινίτιδα, 53,6 % είχαν άσθμα και 60,8 % είχαν τροφικές αλλεργίες.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων και η αναλογία ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη έως την εβδομάδα 16.

## Κλινική Ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 16 από τη μελέτη για την εφηβική ατοπική δερματίτιδα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab στη μελέτη για την εφηβική ατοπική δερματίτιδα την εβδομάδα 16 (FAS)**

	AD-1526(FAS) <sup>a</sup>	
	Εικονικό φάρμακο	Dupilumab 200 mg (<60 kg) και 300 mg (≥60 kg) Q2W
<b>Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 ή 1 <sup>b</sup> , % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	2,4 %	24,4 % <sup>d</sup>
EASI-50, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	12,9 %	61,0 % <sup>d</sup>
EASI-75, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	8,2 %	41,5 % <sup>d</sup>
EASI-90, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	2,4 %	23,2 % <sup>d</sup>
EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % <sup>d</sup> (3,99)
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % <sup>d</sup> (3,43)
NRS κνησμού (βελτίωση ≥4 μονάδες), % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	4,8 %	36,6 % <sup>d</sup>
CDLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	19,7 %	60,6 % <sup>e</sup>
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	9,5 %	63,4 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup>η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>ως ανταποκριθείς ορίστηκε ως ο συμμετέχων με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό») με μείωση ≥2 μονάδες σε μία κλίμακα IGA 0-4.

<sup>c</sup>οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν ως ανταποκριθέντες (58,8 % και 20,7 % στα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και του dupilumab, αντίστοιχα).

<sup>d</sup>τιμή p < 0,0001 (στατιστικά σημαντική έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα)

<sup>e</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης (τοπικά κορτικοστεροειδή, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά) σε σύγκριση με την ομάδα του dupilumab (58,8 % και 20,7 %, αντίστοιχα).

Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο dupilumab πέτυχαν ταχεία βελτίωση στην NRS κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (που ορίζεται ως βελτίωση ≥ 4 μονάδες ήδη από την εβδομάδα 4, ονομαστική τιμή p < 0,001) και η αναλογία ασθενών με ανταπόκριση στην NRS κνησμού συνέχισε να αυξάνεται κατά την περίοδο θεραπείας

Στην ομάδα του dupilumab σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα, στην επίδραση της ΑΔ στον ύπνο και στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τις βαθμολογίες POEM και CDLQI στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dupilumab σε εφήβους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52.



### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 έως 11 ετών)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς συγχωρηγούμενου με TCS αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1652) σε 367 συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ΑΔ, οριζόμενη από μια βαθμολογία IGA 4 (κλίμακα 0 έως 4), μια βαθμολογία EASI  $\geq 21$  (κλίμακα 0 έως 72) και ια ελάχιστη συμμετοχή BSA  $\geq 15$  %. Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή. Η διαστρωμάτωση της ένταξης έγινε με βάση το αρχικό σωματικό βάρος (<30 kg,  $\geq 30$  kg).

Οι ασθενείς στην ομάδα του dupilumab Q2W + TCS με αρχικό σωματικό βάρος < 30 kg έλαβαν μια αρχική δόση 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 100 mg Q2W από την Εβδομάδα 2 έως την Εβδομάδα 14 και οι ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg έλαβαν μια αρχική δόση 400 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg Q2W από την εβδομάδα 2 έως την εβδομάδα 14. Οι ασθενείς στην ομάδα του dupilumab Q4W + TCS έλαβαν μια αρχική δόση 600 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 8,5 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 29,8 kg, 50,1 % των ασθενών ήταν θήλεις, 69,2% ήταν Λευκοί, 16,9 % ήταν Μαύροι και 7,6 % ήταν Ασιάτες. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση συμμετοχή BSA ήταν 57,6 % και 16,9 % είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά. Επίσης, στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία EASI ήταν 37,9 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος των ημερήσιων βαθμολογιών του χειρότερου κνησμού ήταν 7,8 σε μία κλίμακα 0-10, η αρχική μέση βαθμολογία SCORAD ήταν 73,6, η αρχική βαθμολογία POEM ήταν 20,9 και αρχική μέση βαθμολογία CDLQI ήταν 15,1. Συνολικά, 91,7 % των συμμετεχόντων είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 64,4 % είχαν τροφικές αλλεργίες, 62,7 % είχαν άλλες αλλεργίες, 60,2 % είχαν αλλεργική ρινίτιδα και 46,7 % είχαν άσθμα.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 («καθαρό») ή 1 («σχεδόν καθαρό») με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων και η αναλογία των ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16.

### *Κλινική ανταπόκριση*

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με βάση τα στρώματα του αρχικού σωματικού βάρους για τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα.

**Πίνακας 7: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab με συγχρηγούμενο TCS στη μελέτη AD-1652 την εβδομάδα 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	<b>Dupilumab 300 mg Q4W<sup>d</sup> + TCS</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS</b>	<b>Dupilumab 200 mg Q2W<sup>e</sup> + TCS</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS</b>
	<b>(N=122)</b>	<b>(N=123)</b>	<b>(N=59)</b>	<b>(N=62)</b>
	<b>≥15 kg</b>	<b>≥15 kg</b>	<b>≥ 30 kg</b>	<b>≥ 30 kg</b>
IGA 0 ή 1 <sup>b</sup> , % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	32,8 % <sup>f</sup>	11,4 %	39,0 % <sup>h</sup>	9,7 %
EASI-50, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	91,0 % <sup>f</sup>	43,1 %	86,4 % <sup>g</sup>	43,5 %
EASI-75, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	69,7 % <sup>f</sup>	26,8 %	74,6 % <sup>g</sup>	25,8 %
EASI-90, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	41,8 % <sup>f</sup>	7,3 %	35,6 % <sup>h</sup>	8,1 %
EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-82,1 % <sup>f</sup> (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % <sup>g</sup> (3,61)	-48,3 % (3,63)
NRS κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-54,6 % <sup>f</sup> (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % <sup>g</sup> (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS κνησμού (βελτίωση ≥4 μονάδες), % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,3 %	61,4 % <sup>g</sup>	12,9 %
CDLQI, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-10,6 <sup>f</sup> (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 <sup>g</sup> (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	77,3 % <sup>g</sup>	38,8 %	80,8 % <sup>g</sup>	35,8 %
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/- SE)	-13,6 <sup>f</sup> (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 <sup>g</sup> (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (βελτίωση ≥6 μονάδες), % ανταποκρινόμενων	81,7 % <sup>g</sup>	32,0 %	79,3% <sup>g</sup>	31,1%

<sup>a</sup>η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>ως ανταποκριθείς ορίστηκε ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό»).

<sup>c</sup>οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>d</sup>την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 600 mg dupilumab (βλ. παράγραφο 5.2)

<sup>e</sup>την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 400 mg (αρχικό σωματικό βάρος ≥ 30 kg) dupilumab.

<sup>f</sup>τιμή  $p < 0,0001$  (στατιστικά σημαντική έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα)

<sup>g</sup>ονομαστικές τιμές  $p < 0,0001$

<sup>h</sup>ονομαστική τιμή  $p = 0,0002$

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε dupilumab + TCS πέτυχαν βελτίωση στην NRS μέγιστου κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο + TCS (ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 4 μονάδες την εβδομάδα 4)..

Στις ομάδες του dupilumab σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα, στην επίδραση της ΑΔ στον ύπνο και στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκαν από τις βαθμολογίες POEM και CDLQI στις 16 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab + TCS αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52. Μερικοί ασθενείς που έλαβαν dupilumab 300 mg Q4W + TCS παρουσίασαν περαιτέρω κλινικό όφελος όταν μετέβησαν σε dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στις μελέτες AD-1526 και AD-1652.

### Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AD-1539) σε 162 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ (πληθυσμός ITT) οριζόμενη από βαθμολογία IGA  $\geq 3$  (κλίμακα 0 έως 4), βαθμολογία EASI  $\geq 16$  (κλίμακα 0 έως 72) και ελάχιστη συμμετοχή BSA  $\geq 10$ . Από τους 162 ασθενείς, οι 125 είχαν σοβαρή ΑΔ οριζόμενη από βαθμολογία IGA 4. Οι κατάλληλοι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν στο παρελθόν ανεπαρκή ανταπόκριση σε τοπική φαρμακευτική αγωγή. Η διαστρωμάτωση της ένταξης έγινε με βάση το αρχικό σωματικό βάρος ( $\geq 5$  έως  $< 15$  kg και  $\geq 15$  έως  $< 30$  kg).

Οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού dupilumab Q4W + TCS με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 5$  έως  $< 15$  kg έλαβαν μία αρχική δόση 200 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 200 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12 και οι ασθενείς με αρχικό σωματικό βάρος  $\geq 15$  έως  $< 30$  kg έλαβαν μία αρχική δόση 300 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg Q4W από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 12. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν θεραπεία διάσωσης σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι.

Στη μελέτη AD-1539, η μέση ηλικία ήταν 3,8 έτη, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 16,5 kg, το 38,9% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 68,5% ήταν Λευκοί, το 18,5% ήταν Μαύροι και το 6,2% ήταν Ασιάτες. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση συμμετοχή BSA ήταν 58,4% και το 15,5% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματικά μη στεροειδή ανοσοκατασταλτικά. Επίσης, στην έναρξη της μελέτης η μέση βαθμολογία EASI ήταν 34,1 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος των ημερήσιων βαθμολογιών του χειρότερου κνησμού ήταν 7,6 σε κλίμακα 0-10. Συνολικά, 81,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα αλλεργική πάθηση: 68,3% είχαν τροφικές αλλεργίες, 52,8% είχαν άλλες αλλεργίες, 44,1% είχαν αλλεργική ρινίτιδα και 25,5% είχαν άσθμα.

Αυτά τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των πληθυσμών με μέτρια έως σοβαρή και σοβαρή ΑΔ.

Το συμπρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό», με βελτίωση τουλάχιστον 2 μονάδων) και το ποσοστό των ασθενών με EASI-75 (βελτίωση κατά τουλάχιστον 75 % στο EASI) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με IGA 0 («καθαρό») ή 1 («σχεδόν καθαρό») την εβδομάδα 16.

### Κλινική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 16 για τη μελέτη AD-1539 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

<b>Πίνακας 8: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του dupilumab με συγχρηγούμενο TCS στη μελέτη AD-1539 την Εβδομάδα 16 (FAS)<sup>a</sup></b>				
	<b>Dupilumab 200 mg (5 έως &lt; 15kg) ή 300 mg (15 έως &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (Πληθυσμός ITT)(N=83)<sup>a</sup></b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS (Πληθυσμός ITT) (N=79)</b>	<b>Dupilumab 200 mg (5 έως &lt; 15kg) ή 300 mg (15 έως &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (πληθυσμός με σοβαρή ΑΔ) (N=63)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + TCS (πληθυσμός με σοβαρή ΑΔ) (N=62)</b>
IGA 0 ή 1 <sup>b,c</sup>	27,7% <sup>e</sup>	3,9%	14,3% <sup>f</sup>	1,7%
EASI-50, % ανταποκρινόμενων <sup>c</sup>	68,7% <sup>e</sup>	20,2%	60,3% <sup>g</sup>	19,2%
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0% <sup>e</sup>	10,7%	46,0% <sup>g</sup>	7,2%
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3% <sup>e</sup>	2,8%	15,9% <sup>h</sup>	0%

EASI, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)	-70,0% <sup>c</sup> (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% <sup>g</sup> (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS χειρότερου ξυσίματος /κνησμού, μέση % μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	-49,4% <sup>c</sup> (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% <sup>g</sup> (5,35)	0,5 (5,40)
NRS χειρότερου ξυσίματος /κνησμού (βελτίωση $\geq 4$ μονάδες) <sup>c</sup> *	48,1% <sup>c</sup>	8,9%	42,3% <sup>i</sup>	8,8%
NRS ποιότητας ύπνου του ασθενούς, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	2,0 <sup>c</sup> (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 <sup>g</sup> (0,25)	0,2 (0,25)
NRS δερματικού πόνου του ασθενούς, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/-SE)*	-3,9 <sup>c</sup> (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 <sup>g</sup> (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, μέση μεταβολή LS από την έναρξη (+/- SE)*	-12,9 <sup>c</sup> (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 <sup>g</sup> (0,93)	-2,5 (0,95)

<sup>a</sup>Η ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

<sup>b</sup>Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ένας ασθενής με IGA 0 ή 1 («καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό»).

<sup>c</sup>Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης (62% και 19% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και του dupilumab, αντίστοιχα) ή είχαν ελλείποντα δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες.

<sup>d</sup>Την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν 200 mg (5 έως <15 kg) ή 300 mg (15 έως <30 kg) dupilumab.

<sup>e</sup>τιμές  $p < 0,0001$ , <sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,05$ , <sup>g</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>h</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,005$ ,

<sup>i</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,001$

\*Εκβαση που αναφέρεται από τον φροντιστή

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με dupilumab + TCS πέτυχαν ταχεία βελτίωση της NRS χειρότερου ξυσίματος/κνησμού σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο + TCS (ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 4$  μονάδες ήδη από την εβδομάδα 3, ονομαστική τιμή  $p < 0,005$ ) και το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση στην NRS χειρότερου ξυσίματος/κνησμού συνέχισε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

Σε αυτή τη μελέτη, το dupilumab βελτίωσε σημαντικά τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκε από τις βαθμολογίες CDLQI (σε 85 ασθενείς ηλικίας 4 έως 5 ετών) και IDQOL (σε 77 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 3 ετών). Στον πληθυσμό ITT, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μέσες μεταβολές LS στις βαθμολογίες CDLQI και IDQOL από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16 στην ομάδα που έλαβε dupilumab + TCS (-10,0 και -10,9) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο + TCS (-2,5 και -2,0), αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ).

Παρόμοιες βελτιώσεις στις βαθμολογίες CDLQI και IDQOL παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό με σοβαρή ΑΔ.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του dupilumab + TCS σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα που είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του dupilumab + TCS αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης (AD-1434). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι το κλινικό όφελος που υπήρχε την εβδομάδα 16 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφάλειας του dupilumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52 ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 16 στη μελέτη AD-1539.

#### Ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών (ενήλικες και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων (AD-1924) σε 133 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών, η οποία ορίστηκε ως βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών)  $\geq 3$  (κλίμακα 0 έως 4) και βαθμολογία

Αριθμητικής Κλίμακας Αξιολόγησης (NRS) Μέγιστου Κνησμού άκρων χειρών και ποδών για τη μέγιστη ένταση του κνησμού  $\geq 4$  (κλίμακα 0 έως 10). Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν εμφανίσει προηγουμένως ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία της δερματίτιδας άκρων χειρών και άκρων ποδών με τοπικές φαρμακευτικές αγωγές για ΑΔ.

Στη μελέτη AD-1924, το 38% των ασθενών ήταν άρρενες, το 80% ήταν Λευκοί, το 72% των συμμετεχόντων είχαν αρχική βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 3 (μέτρια ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών) και το 28% των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 4 (σοβαρή ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδών). Η αρχική εβδομαδιαία μέση τιμή της βαθμολογίας NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών ήταν 7,1.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία IGA άκρων χειρών και άκρων ποδών 0 (καθαρό) ή 1 (σχεδόν καθαρό) την Εβδομάδα 16. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση του κνησμού όπως μετράται με την NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών (βελτίωση  $\geq 4$  βαθμούς). Άλλες αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις περιελάμβαναν την αξιολόγηση της NRS για τον δερματικό πόνο άκρων χειρών και άκρων ποδών (0-10), της NRS για την ποιότητα του ύπνου (0-10), της ποιότητας ζωής στο Ερωτηματολόγιο για το Έκζεμα Άκρων Χειρών (0-117) (QoLHEQ) και του Ερωτηματολογίου Μείωσης της Παραγωγικότητας στην Εργασία και των Δραστηριοτήτων (WPAI) (0-100%).

Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία IGA (άκρων χειρών και άκρων ποδών) 0 έως 1 την Εβδομάδα 16 ήταν 40,3% για το dupilumab και 16,7% για το εικονικό φάρμακο (διαφορά θεραπείας 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42). Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση (μείωση) της εβδομαδιαίας μέσης τιμής της βαθμολογίας NRS μέγιστου κνησμού άκρων χειρών και άκρων ποδών  $\geq 4$  την Εβδομάδα 16 ήταν 52,2% για το dupilumab και 13,6% για το εικονικό φάρμακο (διαφορά θεραπείας 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15).

Μεγαλύτερες βελτιώσεις στην NRS για τον δερματικό πόνο άκρων χειρών και άκρων ποδών, την NRS για την ποιότητα του ύπνου, τη βαθμολογία στο QoLHEQ και το ερωτηματολόγιο για τη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και των συνήθων δραστηριοτήτων WPAI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16 παρατηρήθηκαν στην ομάδα του dupilumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μέση μεταβολή LS για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου: -4,66 έναντι -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 έναντι -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 έναντι -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57% έναντι -22,83% [ονομαστική τιμή  $p < 0,001$ ] και -36,39% έναντι -21,26% [ονομαστική τιμή  $p < 0,001$ ] αντίστοιχα).

### *Ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα*

Για κλινικά δεδομένα σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το dupilumab 300 mg.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο άσθμα

Το πρόγραμμα ανάπτυξης για το άσθμα περιλάμβανε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές μελέτες (DRI12544, QUEST και VENTURE) διάρκειας 24 έως 52 εβδομάδων, στις οποίες εντάχθηκαν συνολικά 2.888 ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω). Οι ασθενείς εντάχθηκαν χωρίς να απαιτείται ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2 (π.χ., FeNO ή IgE). Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του άσθματος ορίζουν τη φλεγμονή τύπου 2 ως ηωσινοφιλία με  $\geq 150$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και/ή FeNO  $\geq 20$  ppb. Στις μελέτες DRI12544 και QUEST, στις αναλύσεις των προκαθορισμένων υποομάδων συμπεριλήφθηκαν επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , καθώς και FeNO  $\geq 25$  και  $\geq 50$  ppb.

Η DRI12544 ήταν μία μελέτη κυμαινόμενων δόσεων διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 776 ασθενείς (18 ετών και άνω). Το dupilumab, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με

ενδιάμεσης έως υψηλής δόσης εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β-αγωνιστή μακράς δράσης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του FEV<sub>1</sub> (L) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12. Προσδιορίστηκε επίσης το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης του άσθματος κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου θεραπείας. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό (χωρίς περιορισμούς όσον αφορά το ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2) και σε υποομάδες με βάση τον αρχικό αριθμό των ηωσινόφιλων στο αίμα.

Η QUEST ήταν μία διάρκειας 52 εβδομάδων μελέτη επιβεβαίωσης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.902 ασθενείς (12 ετών και άνω). Το dupilumab, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε σε 107 εφήβους και 1.795 ενήλικες ασθενείς με επίμονο άσθμα υπό θεραπεία με ενδιάμεσης έως υψηλής δόσης εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ICS) και ένα δεύτερο φάρμακο ελέγχου. Σε αυτή τη μελέτη επιτράπη η συμμετοχή ασθενών που χρειάζονταν και τρίτο φάρμακο ελέγχου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης κατά τη διάρκεια της 52 εβδομάδων, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου και η μεταβολή την εβδομάδα 12 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης του FEV<sub>1</sub> πριν από βρογχοδιασταλτικό στο συνολικό πληθυσμό (χωρίς περιορισμούς όσον αφορά το ελάχιστο αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ή άλλων φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2) και σε υποομάδες με βάση τον αρχικό αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και το FeNO.

Η VENTURE ήταν μία 24 εβδομάδων μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών σε 210 ασθενείς με άσθμα χωρίς περιορισμό από τα αρχικά επίπεδα των βιολογικών δεικτών τύπου 2, οι οποίοι έχριζαν ημερήσιας χορήγησης από στόματος κορτικοστεροειδών επιπρόσθετα της τακτικής χρήσης υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με άλλο ένα φάρμακο ελέγχου. Η δόση των OCS βελτιστοποιήθηκε στη διάρκεια της περιόδου προκαταρκτικής αξιολόγησης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν το τρέχον φάρμακο για το άσθμα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ωστόσο, η δόση του OCS μειωνόταν κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης μείωσης των OCS (εβδομάδα 4-20), εφόσον διατηρείτο ο έλεγχος του άσθματος. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μείωση της δόσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών που αξιολογήθηκε στον συνολικό πληθυσμό, με βάση τη σύγκριση της δόσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών τις εβδομάδες 20 έως 24 που διατήρησαν τον έλεγχο του άσθματος με την προηγουμένως βελτιστοποιημένη (στην έναρξη της μελέτης) δόση των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς αυτών των 3 μελετών παρατίθενται στον Πίνακα 9 παρακάτω.

**Πίνακας 9: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά αναφοράς των μελετών του άσθματος**

Παράμετρος	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Μέση ηλικία (έτη) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Γυναίκες, %	63,1	62,9	60,5
Λευκοί, %	78,2	82,9	93,8
Διάρκεια άσθματος (έτη), μέση τιμή ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Δεν κάπνισε ποτέ, (%)	77,4	80,7	80,5
Μέσος αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Χρήση υψηλής δόσης ICS (%) <sup>a</sup>	49,5	51,5	88,6
FEV <sub>1</sub> (L) προ-δόσης στην έναρξη της μελέτης ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Μέσος προβλεπόμενος ποσοστιαίος FEV <sub>1</sub> στην έναρξη της μελέτης (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Αναστρεψιμότητα % (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Μέση βαθμολογία ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Μέση βαθμολογία AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Ιατρικό ιστορικό ατοπίας % Συνολικά (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Μέσο επίπεδο FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% ασθενών με FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Μέση ολική IgE IU/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Μέσος αρχικός αριθμός ηωσινόφιλων (± SD) κύτταρα/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% ασθενών με EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ≥ 300 κύτταρα/mcL	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, FEV<sub>1</sub> = μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, ACQ-5 = ερωτηματολόγιο για τον έλεγχο του άσθματος-5, AQLQ = ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στο άσθμα, AD = ατοπική δερματίτιδα, NP = ρινική πολυποδίαση, AR = αλλεργική ρινίτιδα, FeNO = κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, EOS = ηωσινόφιλα στο αίμα

<sup>a</sup>στον πληθυσμό των μελετών του dupilumab στο άσθμα συμπεριλήφθηκαν ασθενείς υπό θεραπεία με ICS ενδιάμεσης και υψηλής δόσης. Ως ενδιάμεση δόση ICS ορίστηκαν τα 500 mcg φλουτικαζόνης ή ισοδυνάμου ανά ημέρα.

### Παροξύνσεις

Στον συνολικό πληθυσμό των μελετών DRI12544 και QUEST οι συμμετέχοντες που έλαβαν dupilumab 200 mg ή 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα είχαν σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό των σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μεγαλύτερες μειώσεις στις παροξύνσεις παρατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες με υψηλότερα αρχικά επίπεδα φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2, όπως τα ηωσινόφιλα αίματος ή το FeNO (Πίνακας 10 και Πίνακας 11).

**Πίνακας 10: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων στις μελέτες DRI12544 και QUEST (αρχικά επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL)**

Θεραπεία	Αρχικά επίπεδα EOS αίματος							
	$\geq 150$ κύτταρα/mcL				$\geq 300$ κύτταρα/mcL			
	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωσης	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωσης
	N	Ποσοστό (95% CI)	Ποσοστό αναλογία (95%CI)		N	Ποσοστό (95% CI)	Ποσοστό αναλογία (95%CI)	
<b>Όλες οι σοβαρές παροξύνσεις</b>								
<b>Μελέτη DRI12544</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11, 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07, 0,56)	81 %
Εικονικό φάρμακο	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
<b>Μελέτη QUEST</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34,0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (0,24,0,48)	66 %
Εικονικό φάρμακο	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31,0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23,0,45)	67 %
Εικονικό φάρμακο	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

<sup>a</sup>τιμή p = 0,0003, <sup>b</sup>τιμή p = 0,0001, <sup>c</sup>τιμή p = 0,0116, <sup>d</sup>τιμή p = 0,0024, <sup>e</sup>τιμή p < 0,0001 (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα),

<sup>f</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

**Πίνακας 11: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων στη μελέτη QUEST σε υποομάδες βάσει του αρχικού FeNO**

Θεραπεία	Παροξύνσεις ανά έτος			% μείωση
	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95%CI)	
<b>FeNO <math>\geq 25</math> ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) <sup>a</sup>	65 %
Εικονικό φάρμακο	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) <sup>a</sup>	61 %
Εικονικό φάρμακο	172	1,12 (0,88, 1,43)		
<b>FeNO <math>\geq 50</math> ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) <sup>a</sup>	69 %
Εικονικό φάρμακο	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) <sup>a</sup>	69 %
Εικονικό φάρμακο	75	1,27 (0,90, 1,80)		

<sup>a</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών DRI12544 και QUEST, οι νοσηλείες και/ή οι επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά λόγω σοβαρών παροξύνσεων μειώθηκαν κατά 25,5 % και 46,9 % με dupilumab 200 mg ή 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, αντίστοιχα.



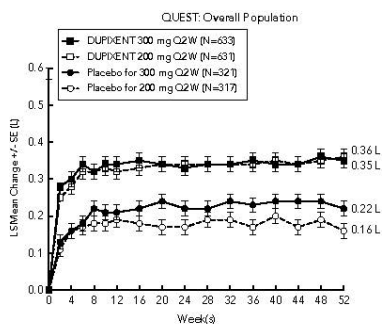
## Πνευμονική λειτουργία

Στις μελέτες DRI12544 και QUEST παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις του FEV<sub>1</sub> μετά από βρογχοδιασταλτικό την εβδομάδα 12. Μεγαλύτερες βελτιώσεις του FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες με υψηλότερα αρχικά επίπεδα φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2, όπως τα ηωσινόφιλα αίματος ή το FeNO (Πίνακας 12 και Πίνακας 13).

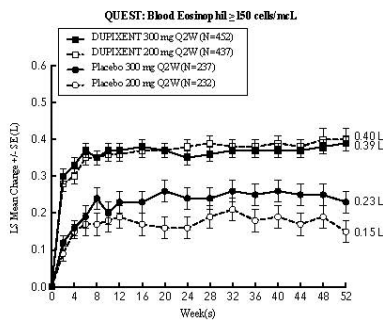
Σημαντικές βελτιώσεις του FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 μετά την πρώτη δόση του dupilumab και για αμφότερες τις δοσολογικές περιεκτικότητες των 200 mg και 300 mg, οι οποίες διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 24 (DRI12544) και την εβδομάδα 52 στη μελέτη QUEST (βλ. Εικόνα 1).

**Εικόνα 1: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον FEV<sub>1</sub> (L) προ βρογχοδιασταλτικού συναρτήσεων του χρόνου (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL και FeNO  $\geq 25$  ppb) στη μελέτη QUEST**

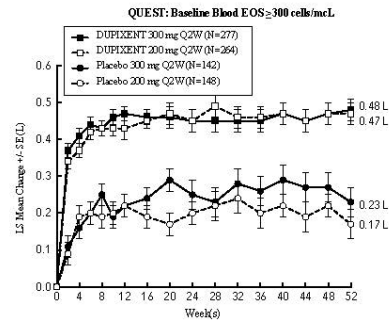
**QUEST: ηωσινόφιλα στο αίμα  $\geq 150$  κύτταρα/mcL**



**QUEST: ηωσινόφιλα στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL**



**QUEST: FeNO  $\geq 25$  ppb**



**Πίνακας 12: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού έως την εβδομάδα 12 στις μελέτες DRI12544 και QUEST (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL)**

Θεραπεία	Αρχικό επίπεδο EOS αίματος					
	$\geq 150$ κύτταρα/mcL			$\geq 300$ κύτταρα/mcL		
	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση $\Delta$ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
<b>Μελέτη DRI12544</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06, 0,36)
Εικονικό φάρμακο	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Μελέτη QUEST</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13, 0,29)
Εικονικό φάρμακο	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16, 0,32)
Εικονικό φάρμακο	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup> τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>b</sup>τιμή  $p = 0,0004$ , <sup>c</sup>τιμή  $p = 0,0008$ , <sup>d</sup>τιμή  $p = 0,0063$ , <sup>e</sup>τιμή  $p < 0,0001$  (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα), <sup>f</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$

**Πίνακας 13: Μέση μεταβολή του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού την εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη QUEST στις υποομάδες βάσει του αρχικού FeNO**

Θεραπεία	N	Την εβδομάδα 12		Την εβδομάδα 52	
		Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95 % CI)	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης L (%)	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95 % CI)
<b>FeNO ≥ 25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) <sup>a</sup>	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) <sup>a</sup>	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
<b>FeNO ≥ 50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) <sup>a</sup>	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) <sup>a</sup>	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) <sup>a</sup>
Εικονικό φάρμακο	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

<sup>a</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001

*Ποιότητα ζωής/αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις στο άσθμα*

Η ανάλυση του προκαθορισμένου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου του ποσοστού ανταπόκρισης κατά ACQ-5 και AQLQ(S) πραγματοποιήθηκε στις 24 εβδομάδες (DRI12544 και VENTURE) και στις 52 εβδομάδες (QUEST, Πίνακας 14). Ως ποσοστό ανταπόκρισης ορίστηκε η βελτίωση της βαθμολογίας κατά 0,5 μονάδες ή περισσότερες (εύρος κλίμακας 0-6 για το ACQ-5 και 1-7 για το AQLQ(S)). Βελτιώσεις στα ACQ-5 και AQLQ(S) παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν για 24 εβδομάδες στη μελέτη DRI12544 και 52 εβδομάδες στη μελέτη QUEST. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη VENTURE.

**Πίνακας 14: Ποσοστά ανταποκριθέντων στα ACQ-5 και AQLQ(S) την εβδομάδα 52 στη μελέτη QUEST**

PRO	Θεραπεία	EOS ≥ 150 κύτταρα/mc L		EOS ≥300 κύτταρα/mcL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Ποσοστό ανταποκρι θέντων %	N	Ποσοστό ανταποκριθέν των (%)	N	Ποσοστό ανταποκριθέ ντων (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	72,9	239	74,5	262	74,4
	Εικονικό φάρμακο	20 1	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	70,1	248	71,0	277	75,8
	Εικονικό φάρμακο	21 7	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	39 5	66,6	239	71,1	262	67,6
	Εικονικό φάρμακο	20 1	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	40 8	62,0	248	64,5	277	65,3
	Εικονικό φάρμακο	21 7	53,9	129	55,0	159	58,5

*Μελέτη μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών (VENTURE)*

Στη μελέτη VENTURE αξιολογήθηκε η επίδραση του dupilumab στη μείωση της χρήσης από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών συντήρησης. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την έναρξη της μελέτης. Η αρχική μέση χρήση από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ήταν 11,75 mg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 10,75 mg στην ομάδα που έλαβαν dupilumab.

Σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 βδομάδων, οι παροξύνσεις του άσθματος (ορίστηκαν ως προσωρινή αύξηση στη δόση των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες) μειώθηκαν κατά 59 % στα υποσύνολα των ασθενών που έλαβαν dupilumab σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (ετησιοποιημένο ποσοστό 0,65 και 1,60 για την ομάδα του dupilumab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η αναλογία ποσοστών 0,41 [95 % CI 0,26, 0,63]) και η βελτίωση του FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού την εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν μεγαλύτερη στους συμμετέχοντες που έλαβαν dupilumab, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση διαφορά LS για το dupilumab έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,22 L [95% CI: 0,09 έως 0,34 L]). Οι επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία, καθώς και στη μείωση των από στόματος χορηγούμενων στεροειδών και των παροξύνσεων ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα των φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών τύπου 2 (π.χ., ηωσινόφιλα αίματος, FeNO). Στη μελέτη VENTURE αξιολογήθηκαν επίσης και τα ACQ-5 και AQLQ(S), τα οποία και κατέδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη QUEST.

Τα αποτελέσματα για τη μελέτη VENTURE βάσει των βιολογικών δεικτών αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

**Πίνακας 15: Επίδραση του dupilumab στη μείωση της δόσης των OCS, μελέτη VENTURE (αρχικά επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα  $\geq 150$  και  $\geq 300$  κύτταρα/mcL και FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Αρχικό επίπεδο EOS αίματος $\geq 150$ κύτταρα/mcL		Αρχικό επίπεδο EOS αίματος $\geq 300$ κύτταρα/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Εικονικό φάρμακο N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Εικονικό φάρμακο N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Εικονικό φάρμακο N=57
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο (εβδομάδα 24)</b>						
<b>Ποσοστιαία μείωση των OCS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης</b>						
Μέση συνολική ποσοστιαία μείωση από την έναρξη της μελέτης (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Διαφορά (% [95% CI]) (Dupilumab έναντι εικονικού φαρμάκου)	29,39 <sup>b</sup> (15,67, 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94, 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08, 49,97)	
Διάμεση % μείωση της ημερήσιας δόσης του OCS από την έναρξη της μελέτης	100	50	100	50	100	50
Ποσοστιαία μείωση από την έναρξη της μελέτης						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90$ %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75$ %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50$ %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$\geq 25$ %	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
Καμία μείωση ή αύξηση στη δόση του OCS ή απόσυρση από τη μελέτη						
<b>Δευτερεύον καταληκτικό σημείο (εβδομάδα 24)<sup>a</sup></b>						
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν μείωση της δόσης του OCS σε επίπεδα <5 mg/ημέρα	77	44	84	40	79	34
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	4,29 <sup>c</sup> (2,04, 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71, 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69, 19,28)	

<sup>a</sup>εκτιμήσεις μοντέλου με λογιστική παλινδρόμηση, <sup>b</sup>ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ , <sup>c</sup>ονομαστική τιμή  $p = 0,0001$ , <sup>d</sup>ονομαστική τιμή  $p = 0,0002$

#### Μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (TRAVERSE)

Η μακροχρόνια ασφάλεια του dupilumab σε 2.193 ενήλικες και 89 εφήβους με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, συμπεριλαμβανομένων 185 ενηλίκων με άσθμα εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από στόματος, οι οποίοι είχαν συμμετάσχει σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές του dupilumab (DRI12544, QUEST και VENTURE), αξιολογήθηκε στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης (TRAVERSE) (βλ. παράγραφο 4.8). Η αποτελεσματικότητα που μετρήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις κεντρικές μελέτες και διατηρήθηκε έως και 96 εβδομάδες. Στους ενήλικες με άσθμα εξαρτώμενο από κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από στόματος, υπήρξε συνεχής μείωση των παροξύνσεων και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας έως και 96 εβδομάδες, παρά τη μείωση ή διακοπή της από του στόματος δόσης κορτικοστεροειδών.

### *Παιδιατρική μελέτη (ηλικίας 6 έως 11 ετών· VOYAGE)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (VOYAGE) διάρκειας 52 εβδομάδων σε 408 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών, με μέτριο έως σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης ICS και ένα φάρμακο ελέγχου ή μόνο ICS υψηλής δόσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη dupilumab (N=273) ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου (N=135) κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση το σωματικό βάρος,  $\leq 30$  kg ή  $> 30$  kg, αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε πληθυσμούς με φλεγμονή τύπου 2 που ορίστηκε ως επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 150$  κύτταρα/mcL ή FeNO  $\geq 20$  ppb.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό συμβάντων σοβαρής παρόξυνσης του άσθματος κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των 52 εβδομάδων και το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 12. Πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης και τα ποσοστά των ανταποκριθέντων στις βαθμολογίες των ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τη μελέτη VOYAGE παρατίθενται στον Πίνακα 16 παρακάτω.

**Πίνακας 16. Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά για τη μελέτη VOYAGE**

Παράμετρος	EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ή FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 κύτταρα/mcL (N = 259)
Μέση ηλικία (έτη) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Γυναίκες, %	34,3	32,8
Λευκοί, %	88,6	87,3
Μέσο σωματικό βάρος (kg)	36,09	35,94
Μέσος αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος (± SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Δόση ICS (%) Μέτρια Υψηλή	55,7 43,4	54,4 44,4
FEV <sub>1</sub> (L) προ δόσης στην έναρξη της μελέτης (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Μέσος προβλεπόμενος ποσοστιαίος FEV <sub>1</sub> (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Μέση αναστρεψιμότητα % (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Μέση βαθμολογία ACQ-7-IA (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Μέση βαθμολογία PAQLQ(S)-IA (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Ιατρικό ιστορικό ατοπίας % Συνολικά (ΑΔ %, AP %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Μέση ολική IgE IU/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Μέσο επίπεδο FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% ασθενών με FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Μέσος αρχικός αριθμός ηωσινόφιλων (± SD) κύτταρα/mcL	570 (380)	710 (360)
% ασθενών με EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ≥ 300 κύτταρα/mcL	94,6 74	0 100

ICS = εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, FEV<sub>1</sub> = μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, ACQ-7-IA = ερωτηματολόγιο για τον έλεγχο του άσθματος-7 που συμπληρώνεται από τον ερωτώντα, PAQLQ(S)-IA = ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών με άσθμα με τυποποιημένες δραστηριότητες που συμπληρώνεται από τον ερωτώντα, ΑΔ = ατοπική δερματίτιδα, AP = αλλεργική ρινίτιδα, EOS = ηωσινόφιλα στο αίμα, FeNO = κλάσμα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου

Το dupilumab μείωσε σημαντικά το ετησιοποιημένο ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 και στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση αρχικά επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα ≥ 300 κύτταρα/mcL ή με αρχικά επίπεδα FeNO ≥ 20 ppb. Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης και στα ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA την εβδομάδα 24, οι οποίες και διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 52. Μεγαλύτερα ποσοστά ανταποκριθέντων παρατηρήθηκαν στα

ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη VOYAGE παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2, η μέση μεταβολή LS στον FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 ήταν 0,22 L στην ομάδα του dupilumab και 0,12 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,10 L (95% CI: 0,04, 0,16). Η επίδραση της θεραπείας διατηρήθηκε κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 52 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,24).

Στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση αρχικό αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL, η μέση μεταβολή LS στον FEV<sub>1</sub> προ βρογχοδιασταλτικού από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 ήταν 0,22 L στην ομάδα του dupilumab και 0,12 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,10 L (95% CI: 0,03, 0,17). Η επίδραση της θεραπείας διατηρήθηκε κατά την περίοδο θεραπείας των 52 εβδομάδων, με μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 52 0,17 L (95% CI: 0,09, 0,26).

Και στους δύο πληθυσμούς κύριας αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ταχεία βελτίωση στον FEF<sub>25-75%</sub> και στον FEV<sub>1</sub>/FVC (διαφορά παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 2), η οποία και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων, βλ. Πίνακα 17.



**Πίνακας 17: Ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων, μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον FEV<sub>1</sub>, στα ποσοστά ανταποκριθέντων στα ACQ-7-IA και PAQLQ(S)-IA στη μελέτη VOYAGE**

Θεραπεία	EOS ≥ 150 κύτταρα/mcL ή FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 κύτταρα/mcL			FeNO ≥ 20 ppb		
<b>Ετησιοποιημένο ποσοστό σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων</b>									
	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95% CI)	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95% CI)	N	Ποσοστό (95% CI)	Αναλογία ποσοστού (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 <sup>b</sup> (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 <sup>b</sup> (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 <sup>c</sup> (0,227, 0,649)
Εικονικό φάρμακο	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
<b>Μέση μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	10,53	5,21 <sup>c</sup> (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 <sup>d</sup> (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 <sup>d</sup> (2,54, 10,93)
Εικονικό φάρμακο	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>Μέση μεταβολή στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEF 25-75% από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16,70	11,93 <sup>e</sup> (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 <sup>e</sup> (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 <sup>e</sup> (8,30, 19,65)
Εικονικό φάρμακο	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
<b>Μέση μεταβολή στο FEV<sub>1</sub>/FVC % σε σχέση με την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12</b>									
	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Μέση Δ LS σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	Μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08, 6,81)

Εικονικό φάρμακο	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
<b>ACQ-7-IA την Εβδομάδα 24a</b>									
	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21, 5,59)
Εικονικό φάρμακο	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA την Εβδομάδα 24a</b>									
	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)	N	Ποσοστό ανταποκριθέντων %	OR έναντι του εικονικού φαρμάκου (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Εικονικό φάρμακο	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

<sup>a</sup>ως ποσοστό ανταποκριθέντων ορίστηκε η βελτίωση της βαθμολογίας κατά 0,5 μονάδες και άνω (εύρος κλίμακας 0-6 για το ACQ-7-IA και 1-7 για το PAQLQ(S))

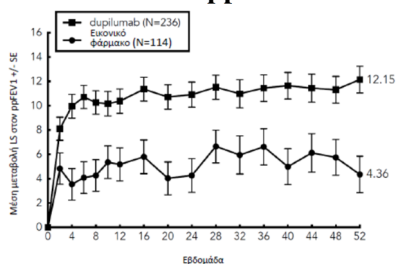
<sup>b</sup>τιμή p < 0,0001, <sup>c</sup>τιμή p < 0,001, <sup>d</sup>τιμή p < 0,01 (όλες οι τιμές ήταν στατιστικά σημαντικές έναντι του εικονικού φαρμάκου με προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα), <sup>e</sup>ονομαστική τιμή p < 0,0001, <sup>f</sup>ονομαστική τιμή p < 0,01, <sup>g</sup>ονομαστική τιμή p < 0,05

Σημαντικές βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 στη μελέτη VOYAGE.

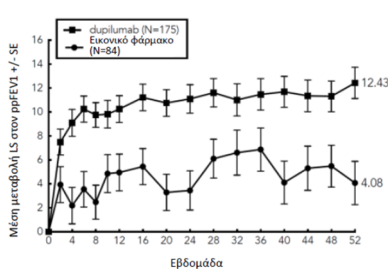
Οι βελτιώσεις στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> συναρτήσεως του χρόνου στη μελέτη VOYAGE παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.

**Εικόνα 2: Μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> (L) προ βρογχοδιασταλτικού συναρτήσεως του χρόνου στη μελέτη VOYAGE (αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα ≥ 150 κύτταρα/mcL ή FeNO ≥ 20 ppb, Αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων ≥ 300 κύτταρα/mcL και αρχικό επίπεδο FeNO ≥ 20 ppb)**

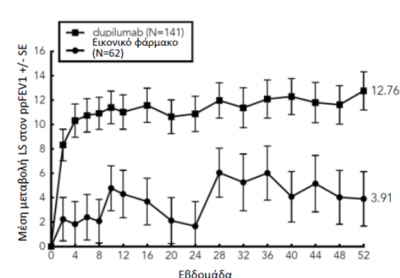
**Αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  
≥ 150 κύτταρα/mcL ή FeNO  
≥ 20 ppb**



**Αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  
≥ 300 κύτταρα/mcL**



**Αρχικό επίπεδο  
FeNO ≥ 20 ppb**



Στη μελέτη VOYAGE, στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2, ο μέσος ετησιοποιημένος συνολικός αριθμός κύκλων συστηματικών κορτικοστεροειδών λόγω του άσθματος μειώθηκε κατά 59,3% έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,350 [95% CI: 0,256, 0,477] έναντι 0,860 [95% CI: 0,616, 1,200]). Στον πληθυσμό που ορίστηκε με βάση το αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων  $\geq 300$  κύτταρα/mcL, ο μέσος ετησιοποιημένος συνολικός αριθμός κύκλων συστηματικών κορτικοστεροειδών λόγω του άσθματος μειώθηκε κατά 66,0% έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,274 [95% CI: 0,188, 0,399] έναντι 0,806 [95% CI: 0,563, 1,154]).

Το dupilumab βελτίωσε τη συνολική κατάσταση της υγείας, σύμφωνα με την οπτική αναλογική κλίμακα του Ευρωπαϊκού Ερωτηματολογίου για την Ποιότητα Ζωής 5 Διαστάσεων για τους Νέους (EQ-VAS) τόσο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 όσο και στον πληθυσμό με αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL την εβδομάδα 52. Η μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,73 (95% CI: 1,18, 8,28) και 3,38 (95% CI: -0,66, 7,43), αντίστοιχα.

Το dupilumab μείωσε την επίπτωση του άσθματος των παιδιατρικών ασθενών στην ποιότητα ζωής των φροντιστών, σύμφωνα με το Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής των Παιδιατρικών Ασθενών (PACQLQ) τόσο στον πληθυσμό με φλεγμονή τύπου 2 όσο και στον πληθυσμό με αρχικό επίπεδο ηωσινόφιλων στο αίμα  $\geq 300$  κύτταρα/mcL την εβδομάδα 52. Η μέση διαφορά LS έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) και 0,50 (95% CI: 0,21, 0,79), αντίστοιχα.

#### *Μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (EXCURSION)*

Η αποτελεσματικότητα του dupilumab, μετρημένη ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, αξιολογήθηκε σε 365 παιδιατρικούς ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 6 έως 11 ετών) στη μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (EXCURSION). Παρατηρήθηκαν διαρκείς μειώσεις στις παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία και/ή επισκέψεις στα επείγοντα περιστατικά και μείωση της έκθεσης σε συστηματικά κορτικοστεροειδή χορηγούμενα από του στόματος. Παρατηρήθηκαν διαρκείς βελτιώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων σε πολλές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEV<sub>1</sub>, του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FVC, της αναλογίας FEV<sub>1</sub>/FVC και του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEF 25-75%. Επιπλέον, το 75% των ασθενών πέτυχε και/ή διατήρησε φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων με προ βρογχοδιασταλτικό προβλεπόμενο ποσοστιαίο FEV<sub>1</sub> > 80% μέχρι το τέλος της EXCURSION. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για συνολική διάρκεια θεραπείας έως και 104 εβδομάδες (VOYAGE και EXCURSION).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Ατοπική δερματίτιδα*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dupilumab έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με ατοπική δερματίτιδα. Η χρήση του dupilumab σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα υποστηρίζεται από τη μελέτη AD-1526, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 251 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, τη μελέτη AD-1652 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 367 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και τη μελέτη AD-1539 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 162 παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (125 από τα οποία είχαν σοβαρή ατοπική δερματίτιδα). Η μακροχρόνια χρήση υποστηρίζεται από τη μελέτη AD-1434 στην οποία εντάχθηκαν 823 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών, από τους οποίους 275 ήταν έφηβοι, 368 ήταν παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών και 180 ήταν παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ήταν σε γενικές γραμμές σε συμφωνία μεταξύ των παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών, 6 έως 11 ετών, των εφήβων (ηλικίας 12 έως 17 ετών) και των ενήλικων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 6 μηνών) με ατοπική δερματίτιδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

##### *Άσθμα*

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη QUEST και έλαβαν 200 mg (N=21) ή 300 mg (N=18) dupilumab (ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τις δόσεις των 200 mg [N=34] ή των 300 mg [N=34]) κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Αποτελεσματικότητα ως προς τις σοβαρές παροξύνσεις του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία παρατηρήθηκε τόσο στους εφήβους όσο και στους ενήλικες. Για αμφότερες τις δόσεις των 200 mg και 300 mg χορηγούμενες κάθε δεύτερη εβδομάδα, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον FEV<sub>1</sub> (μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12) (0,36 L και 0,27 L, αντίστοιχα). Για τη δόση των 200 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα, οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση του ποσοστού των σοβαρών παροξύνσεων ανάλογη με εκείνη στους ενήλικες. Το προφίλ ασφαλείας σε εφήβους ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες.

Συνολικά 89 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα συμμετείχαν στην ανοιχτή μακροχρόνια μελέτη (TRAVERSE). Σε αυτή τη μελέτη, η αποτελεσματικότητα που μετρήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο, ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις κεντρικές μελέτες και διατηρήθηκε έως και 96 εβδομάδες.

Συνολικά 408 παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη VOYAGE, στην οποία αξιολογήθηκαν οι δόσεις των 100 mg Q2W και 200 mg Q2W. Η αποτελεσματικότητα του dupilumab 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών προκύπτει από την αποτελεσματικότητα των 100 mg και 200 mg Q2W στη μελέτη VOYAGE και των 200 mg και 300 mg Q2W σε ενήλικες και εφήβους (QUEST). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας της μελέτης VOYAGE μπορούσαν να συμμετάσχουν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης (EXCURSION). Δεκαοχτώ ( $\geq 15$  kg έως  $< 30$  kg) από τους 365 ασθενείς εκτέθηκαν στη δόση των 300 mg Q4W σε αυτή τη μελέτη και το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη μελέτη VOYAGE. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 6$  ετών με άσθμα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το dupilumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο άσθμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Οι υποχρεώσεις σχετικά με τα ερευνητικά σχέδια για την ατοπική δερματίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν εκπληρωθεί.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του dupilumab είναι παρόμοια σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και άσθμα.

### Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια (SC) δόση 75-600 mg dupilumab σε ενήλικες, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $t_{max}$ ) ήταν 3-7 ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dupilumab μετά από SC δόση είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με ΑΔ και άσθμα και κυμαίνεται από 61 % έως 64%, όπως προσδιορίζεται με ανάλυση φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού.

Συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν την εβδομάδα 16 μετά τη χορήγηση δόσης έναρξης 600 mg και δόσης 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι μέσες  $\pm$ SD κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονταν από  $69.2 \pm 36.9$  mcg/ml έως  $80.2 \pm 35.3$  mcg/mL για τη δόση των 300 mg και από  $29.2 \pm 18.7$  έως  $36.5 \pm 22.2$  mcg/mL για τη δόση 200 mg χορηγούμενες κάθε δεύτερη εβδομάδα στους ενήλικες.

### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του dupilumab που είναι περίπου 4,6 L εκτιμήθηκε με ανάλυση PK πληθυσμού, υποδεικνύοντας ότι το dupilumab κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, δεδομένου ότι το dupilumab είναι μία πρωτεΐνη. Το dupilumab αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και επιμέρους αμινοξέα.

## Αποβολή

Η αποβολή του dupilumab διαμεσολαβείται από παράλληλες γραμμικές και μη γραμμικές οδούς. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η αποβολή του dupilumab γίνεται κυρίως μέσω μιας μη κορέσιμης πρωτεολυτικής οδού, ενώ σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις επικρατεί η μη γραμμική, κορέσιμη, μεσολαβούμενη από το στόχο IL-4R α, αποβολή.

Μετά την τελευταία δόση dupilumab των 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W ή 200 mg Q4W σε σταθερή κατάσταση, οι διάμεσοι χρόνοι για τη μείωση σε επίπεδα χαμηλότερα του κατώτερου ορίου ανίχνευσης, που εκτιμήθηκαν με ανάλυση PK πληθυσμού, κυμάνθηκαν από 9 έως 13 εβδομάδες στους ενήλικες και τους εφήβους και είναι περίπου 1,5 και 2,5 φορές μεγαλύτεροι στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών και τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών, αντίστοιχα.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Λόγω της μη γραμμικής κάθαρσης, η έκθεση στο dupilumab, όπως μετράται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου, αυξάνει με τη δόση κατά τρόπο μεγαλύτερο από αναλογικό, μετά από εφάπαξ χορήγηση SC δόσεων από 75 έως 600 mg.

## Ειδικόι πληθυσμοί

### *Φύλο*

Το φύλο δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού.

### *Ηλικιωμένοι*

Από τους 1.539 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα άκρων χειρών και άκρων ποδιών, που εκτέθηκαν σε dupilumab σε μία φάσης 2 μελέτη κυμαινόμενων δόσεων ή στις φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 71 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν επαρκεί για να προσδιοριστεί κατά πόσο ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

Η ηλικία δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού. Ωστόσο, σε αυτή την ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο 61 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Από τους 1.977 ασθενείς με άσθμα που εκτέθηκαν σε dupilumab, συνολικά 240 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν παρόμοιες με αυτές στον συνολικό πληθυσμό ασθενών.

### *Φυλή*

Η φυλή δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο dupilumab, όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση PK πληθυσμού.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το dupilumab, ως μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται να αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό μέσω της ηπατικής οδού. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του dupilumab.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το dupilumab, ως μονοκλωνικό αντίσωμα, δεν αναμένεται να αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό μέσω της νεφρικής οδού. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του dupilumab. Η ανάλυση PK πληθυσμού δεν έδειξε ότι η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ασκεί κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική

έκθεση στο dupilumab. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### Σωματικό βάρος

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του dupilumab ήταν χαμηλότερες σε άτομα με μεγαλύτερο σωματικό βάρος, χωρίς σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Ατοπική δερματίτιδα

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία δεν επηρέασε την κάθαρση του dupilumab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 5 ετών, η κάθαρση αυξήθηκε με την ηλικία αλλά αυτό έχει ληφθεί υπόψη στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Η φαρμακοκινητική του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 6 μηνών) ή με σωματικό βάρος < 5 kg με ατοπική δερματίτιδα δεν έχει μελετηθεί.

Σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν κάθε δεύτερη εβδομάδα (Q2W) δόση είτε 200 mg (<60 kg) είτε 300 mg (≥60 kg), η μέση ±SD κατώτατη συγκέντρωση του dupilumab σε σταθερή κατάσταση ήταν 54,5±27,0 mcg/ml.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν δοσολογία κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) δόση 300 mg (≥ 15 kg) στην AD-1652, η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 76,3 ± 37,2 mcg / ml. Την 16η εβδομάδα στην AD-1434 σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που ξεκίνησαν κάθε τέσσερις εβδομάδες δοσολογίας (Q4W) με 300 mg (≥ 15 kg) και των οποίων η δόση αυξήθηκε σε κάθε δεύτερη εβδομάδα δοσολογίας (Q2W) με 200 mg (≥ 15 έως <60 kg) ή 300 mg (≥ 60 kg), η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 108 ± 53,8 mcg / ml. Για παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών που λαμβάνουν 300 mg Q4W, αρχικές δόσεις 300 mg τις Ημέρες 1 και 15 παράγουν παρόμοια έκθεση σε σταθερή κατάσταση με μια αρχική δόση 600 mg την Ημέρα 1, με βάση προσομοιώσεις PK.

Σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) δόση 300 mg (≥ 15 έως < 30 kg) ή 200 mg (≥ 5 έως < 15 kg), η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 110±42,8 mcg/mL και 109±50,8 mcg/mL, αντίστοιχα.

##### Άσθμα

Η φαρμακοκινητική του dupilumab σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 6 ετών) με άσθμα δεν έχει μελετηθεί.

Συνολικά 107 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με άσθμα εντάχθηκαν στη μελέτη QUEST. Οι μέσες ±SD κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση του dupilumab ήταν 107±51,6 mcg/ml και 46,7±26,9 mcg/mL, αντίστοιχα, για τη δόση των 300 mg ή των 200 mg χορηγούμενες κάθε δεύτερη εβδομάδα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στην φαρμακοκινητική σε εφήβους ασθενείς μετά από διόρθωση ως προς το σωματικό βάρος.

Στη μελέτη VOYAGE, διερευνήθηκε η φαρμακοκινητική του dupilumab σε 270 ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα μετά από υποδόρια χορήγηση 100 mg Q2W (για 91 παιδιά με σωματικό βάρος < 30 kg) ή 200 mg Q2W (για 179 παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 30 kg). Ο όγκος κατανομής του dupilumab των 3,7 L περίπου εκτιμήθηκε με ανάλυση πληθυσμιακής PK. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την εβδομάδα 12. Η μέση ± SD κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 58,4±28,0 mcg/ml και 85,1±44,9 mcg/ml, αντίστοιχα. Η προσομοίωση της υποδόριας δόσης των 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος ≥ 15 kg έως < 30 kg και ≥ 30 kg έως < 60 kg οδήγησε σε προβλεπόμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση παρόμοιες με τις παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις για τα 200 mg Q2W (≥ 30

kg) και τα 100 mg Q2W (< 30 kg), αντίστοιχα. Επιπλέον, η προσομοίωση της υποδόριας δόσης των 300 mg Q4W σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με σωματικό βάρος  $\geq 15$  kg έως < 60 kg οδήγησε σε προβλεπόμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση παρόμοιες με αυτές που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στους ενήλικες και τους εφήβους. Μετά την τελευταία δόση σε σταθερή κατάσταση, ο διάμεσος χρόνος μείωσης των συγκεντρώσεων του dupilumab σε επίπεδα χαμηλότερα του κατώτατου ορίου ανίχνευσης, που εκτιμήθηκε με ανάλυση πληθυσμιακής PK, ήταν 14 έως 18 εβδομάδες για τα 100 mg Q2W, τα 200 mg Q2W ή τα 300 mg Q4W.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (συμπεριλαμβανομένων των καταληκτικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

Η μεταλλαξιγόνο δυνατότητα του dupilumab δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβάλλουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με dupilumab. Η αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων που σχετίζονται με την αναστολή του IL-4Ra και των τοξικολογικών δεδομένων σε ζώα χρησιμοποιώντας υποκατάστατα αντισωμάτων δεν υποδηλώνει αυξημένη καρκινογόνο δράση για το dupilumab.

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους, χρησιμοποιώντας υποκατάστατο αντισώματος ειδικό για τον IL-4Ra του πιθήκου, δεν παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες σε δόσεις που οδηγούν σε κορεσμό του IL-4Ra.

Μία ενισχυμένη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης δεν κατέδειξε ανεπιθύμητες επιδράσεις στις μητέρες ή στους απογόνους τους έως 6 μήνες μετά τον τοκετό/τη γέννηση.

Μελέτες γονιμότητας που διεξήχθησαν σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια χρησιμοποιώντας υποκατάστατο αντίσωμα έναντι του IL-6Ra δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 4.6).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη  
L-Ιστιδίνη  
Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
Οξικό τριυδρικό νάτριο  
Οξικό οξύ, παγόμορφο (E 260)  
Σακχαρόζη  
Ύδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1,14 mL διαλύματος σε σιλικονούχο προγεμισμένη σύριγγα από διαφανές γυαλί τύπου 1, με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας με προσαρτημένη βελόνα λεπτού τοιχώματος από ανοξείδωτο χάλυβα διαστάσεων 27 gauge 12,7 mm (½ inch).

Μέγεθος συσκευασίας:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα
- 2 προγεμισμένες σύριγγες
- Πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες

##### Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

1,14 ml διαλύματος σε σιλικονούχο σύριγγα από διαφανές γυαλί τύπου 1, με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, με προσαρτημένη βελόνα λεπτού τοιχώματος από ανοξείδωτο χάλυβα διαστάσεων 27 gauge 12,7 mm (½ inch).

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διατίθεται είτε με στρογγυλό πώμα και οβάλ παράθυρο παρατήρησης που περιβάλλεται από ένα βέλος ή με τετράγωνο πώμα με ραβδώσεις και οβάλ παράθυρο παρατήρησης χωρίς βέλος.

Μέγεθος συσκευασίας:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
- 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
- Πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Durixent σε προγεμισμένη σύριγγα ή σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο. Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατή σωματιδιακή ύλη.



Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα των 200 mg από το ψυγείο, πρέπει να αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για 30 λεπτά πριν την ένεση του Dupixent.

Η προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα δεν πρέπει να εκτίθεται σε θερμότητα ή άμεσο ηλιακό φως και δεν πρέπει να ανακινείται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μετά τη χρήση, τοποθετήστε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στις διατρήσεις και απορρίψτε σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς. Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02 Σεπτεμβρίου 2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.  
81 Columbia Turnpike  
RENSSELAER  
NEW YORK 12144  
Ηνωμένες Πολιτείες

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)  
Ballycummin  
Raheen Business Park  
Limerick  
Ιρλανδία

Genzyme Flanders  
Cipalstraat 8  
B-2440 Geel  
Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
Γαλλία

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Γερμανία

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.(βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες μετά από την έγκριση.

#### **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 300 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.  
Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / / .

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/005 1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
EU/1/17/1229/006 2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΜΕ BLUE BOX)  
Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 300 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/mL).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.  
Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / / .

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/008 6 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 2)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)  
Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 300 mg**

#### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
dupilumab

#### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/mL).

#### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

#### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

#### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

#### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/008 6 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 2)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**  
Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 300 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dupixent 300 mg ένεση  
dupilumab  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

300 mg/2 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 300 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupilixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg of dupilumab σε 2 mL διαλύματος (150 mg/mL).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.  
Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/017 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
EU/1/17/1229/018 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα  
EU/1/17/1229/020 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα  
EU/1/17/1229/026 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
EU/1/17/1229/027 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg pen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 300 mg - Πολυσυσκευασία (περιέχει Blue Box)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 ml διαλύματος  
(150 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-Αργινίνη μονοϋδροχλωρική, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριωδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ  
για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο:  / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/028 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (2 συσκευασίες των 3)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg pen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 300 mg - Πολυσυσκευασία (χωρίς Blue Box)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 ml διαλύματος  
(150 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ  
για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο:  / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/028 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (2 συσκευασίες των 3)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 300 mg pen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ Σ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 300 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dupixent 300 mg ένεση  
dupilumab  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

300 mg/2 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 200 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL διαλύματος (175 mg/mL).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/009 1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

EU/1/17/1229/010 2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΜΕ BLUE BOX)  
Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 200 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
durilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg durilumab σε 1,14 ml διαλύματος (175 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/012 6 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 2)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)  
Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 200 mg**

#### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
dupilumab

#### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 ml διαλύματος (175 mg/ml).

#### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

#### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
2 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας  
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

#### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

#### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/012 6 προγεμισμένες σύριγγες με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας (3 συσκευασίες των 2)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg syringe

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας 200 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Durixent 200 mg ένεση  
durilumab  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ****3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

200 mg/1,14 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 200 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL διαλύματος  
(175 mg/mL).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ  
για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: / / .

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/013 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
EU/1/17/1229/014 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
EU/1/17/1229/016 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
EU/1/17/1229/023 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
EU/1/17/1229/024 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg pen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 200 mg - Πολυσυσκευασία (περιέχει Blue Box)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dupilixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 ml διαλύματος (175 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο:  / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/025 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (2 συσκευασίες των 3)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg pen

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 200 mg - Πολυσυσκευασία (χωρίς Blue Box)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
dupilumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 ml διαλύματος  
(175 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ  
για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση  
Μην ανακινείτε  
Ανοίξτε εδώ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Dupixent μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως τη μέγιστη θερμοκρασία των 25°C για μία περίοδο έως 14 ημερών όταν προστατεύεται από το φως.

Χρήση εντός 14 ημερών μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο ή απόρριψη.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο:  / /

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1229/025 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (2 συσκευασίες των 3)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dupixent 200 mg συσκευή τύπου πένα

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**  
Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 200 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dupixent 200 mg ένεση  
dupilumab  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

200 mg/1,14 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Dupilixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα dupilumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dupilixent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupilixent
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupilixent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dupilixent
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Dupilixent και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Dupilixent**

Το Dupilixent περιέχει τη δραστική ουσία dupilumab.

Το dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος εξειδικευμένης πρωτεΐνης) που αναστέλλει τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των σημείων και των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος, της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyposis), της οζώδους κνήφης (PN - prurigo nodularis) και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (EoE - eosinophilic esophagitis).

##### **Ποια είναι η χρήση του Dupilixent**

Το Dupilixent χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα. Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Το Dupilixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης με άλλα φάρμακα για το άσθμα, για τη θεραπεία συντήρησης του σοβαρού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για το άσθμα (π.χ. κορτικοστεροειδή).

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία συντήρησης της CRSwNP σε ενήλικες των οποίων η νόσος δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για τη CRSwNP. Το Dupilixent μπορεί επίσης να μειώσει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και την ανάγκη για χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή οζώδη κνήφη (PN - prurigo nodularis), η οποία είναι γνωστή και ως χρόνια οζώδης κνήφη (CNPg - chronic nodular



prurigo). Το Dupixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για την PN που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω, σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE).

### **Πώς δρα το Dupixent**

Η χρήση του Dupixent για την ατοπική δερματίτιδα (ατοπικό έκζεμα) μπορεί να βελτιώσει τη δερματική σας πάθηση και να μειώσει τον κνησμό. Το Dupixent έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, το Dupixent συμβάλλει στη βελτίωση της διαταραχής του ύπνου και της συνολικής ποιότητας ζωής.

Το Dupixent βοηθά στην πρόληψη σοβαρών κρίσεων άσθματος (παροξυσμών) και μπορεί να βελτιώσει την αναπνοή σας. Το Dupixent μπορεί επίσης να σας βοηθήσει να μειώσετε την ποσότητα μιας άλλης ομάδας φαρμάκων που χρειάζεστε για να ελέγξετε το άσθμα σας, που ονομάζονται από του στόματος κορτικοστεροειδή, αποτρέποντας ταυτόχρονα σοβαρές κρίσεις άσθματος και βελτιώνοντας την αναπνοή σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο dupilumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία ή εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

Dupixent **δεν είναι φάρμακο διάσωσης** και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μια ξαφνικής κρίσης άσθματος.

Κάθε φορά που λαμβάνετε μία νέα συσκευασία Dupixent, είναι σημαντικό να σημειώνετε την ημερομηνία και τον αριθμό παρτίδας (ο οποίος αναγράφεται στη συσκευασία μετά την ένδειξη «Παρτίδα») και να φυλάσσετε αυτές τις πληροφορίες σε ασφαλές μέρος.

### Αλλεργικές αντιδράσεις

- Σπάνια, το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) και αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν από λεπτά μέχρι επτά ημέρες μετά την χορήγηση του Dupixent. Θα πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των παθήσεων (π.χ., αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας, λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος), πυρετός, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρησμένοι λεμφαδένες, κνίδωση, κνησμός, αρθραλγία, δερματικό εξάνθημα) ενόσω λαμβάνετε το Dupixent. Αυτά τα σημεία παρατίθενται στην ενότητα "Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες" της παραγράφου 4.
- Σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε το γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

### Ηωσινοφιλικές συνθήκες

- Σπάνια οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο για το άσθμα μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων ή των πνευμόνων εξαιτίας της αύξησης ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία).

- Δεν είναι γνωστό εάν αυτό προκαλείται από το Dupixent. Αυτό συνήθως, αλλά όχι πάντα, συμβαίνει σε άτομα που λαμβάνουν, επίσης, ένα στεροειδές φάρμακο που το διακόπτουν ή για το οποίο η δόση μειώνεται.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων όπως μια ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, καρφίτσες και βελόνες ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων και/ή εξάνθημα.

#### Παρασιτική (εντερικά παράσιτα) λοίμωξη

- Το Dupixent μπορεί να εξασθενίσει την ανθεκτικότητά σας στις λοιμώξεις που προκαλούνται από παράσιτα. Εάν ήδη έχετε παρασιτική λοίμωξη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το Dupixent.
- Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν έχετε διάρροια, αέρια, στομαχική διαταραχή, λιπαρές κενώσεις και αφυδάτωση, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημεία παρασιτικής λοίμωξης.
- Αν ζείτε σε μία περιοχή στην οποία αυτές οι λοιμώξεις είναι συχνές ή αν ταξιδεύετε σε τέτοιες περιοχές, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Άσθμα

Εάν έχετε άσθμα και λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπισή του, μην αλλάξετε ή διακόψετε τα φάρμακα για το άσθμα χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε τη θεραπεία με το Dupixent ή εάν το άσθμα σας παραμένει ανεξέλεγκτο ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

#### Οφθαλμολογικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως πόνο στους οφθαλμούς ή μεταβολές της όρασης.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με CRSwNP ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι γνωστά σε παιδιά με PN ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με ΕοΕ ηλικίας κάτω των 12 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Dupixent**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό.

#### **Άλλα φάρμακα για το άσθμα**

Μην σταματήσετε ή μειώσετε τα φάρμακα για το άσθμα σας, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

- Αυτά τα φάρμακα (ειδικά αυτά που ονομάζονται κορτικοστεροειδή) πρέπει να σταματήσουν σταδιακά.
- Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας και ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο Dupixent.

#### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Ως εκ τούτου, είναι προτιμητέο

να αποφεύγεται η χρήση του Dupixent κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν ο γιατρός σας συμβουλευτεί να το χρησιμοποιήσετε.

- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Dupixent. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dupixent δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### Το Dupixent περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου σε κάθε δόση των 300 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

## 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### Πόσο Dupixent θα λάβετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα

Για ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε εφήβους με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες*</b> ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

\* Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των	200 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>

	200 mg)	
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και οι οποίοι είναι σε αγωγή με από του στόματος κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συν-νοσηρότητα από μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή σε ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg που δίνεται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Σε όλους τους άλλους ασθενείς με σοβαρό άσθμα η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg).
- Ακολουθούμενη από 200 mg που δίνεται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά με άσθμα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b> ή 300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
60 kg και άνω	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα και συνυπάρχουσα σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ο γιατρός θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP)

Στη CRSwNP, η συνιστώμενη πρώτη δόση είναι 300 mg, ακολουθούμενη από 300 mg χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες μέσω υποδόριας ένεσης.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με οζώδη κνήφη (PN)

Για ασθενείς με οζώδη κνήφη, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)
- Ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω) με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE)

Στην EoE, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι 300 mg χορηγούμενα κάθε εβδομάδα με υποδόρια ένεση (για ασθενείς με σωματικό βάρος 40 kg και άνω).

#### **Ενίοντας το Dupixent**

Το Dupixent χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν θα πρέπει να χορηγήτε την ένεση του Dupixent μόνοι σας.

Πριν χορηγήσετε την ένεση του Dupixent μόνοι σας θα πρέπει να έχετε εκπαιδευτεί καταλλήλως από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η ένεση του Dupixent μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί και από έναν φροντιστή μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει μία δόση Dupixent (300 mg). Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.

Διαβάστε προσεκτικά τις «Οδηγίες Χρήσης» που περιλαμβάνονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική ή εάν η δόση χορηγήθηκε πολύ νωρίς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε μία δόση της ένεσης Dupixent, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Επίσης,

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση του Dupixent το συντομότερο δυνατό και ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε εβδομάδα από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε δεύτερη εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση για να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε 4 εβδομάδες** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων αλλεργικών αντιδράσεων (αντιδράσεων υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αντίδρασης ορονοσίας και της αντίδρασης τύπου ορονοσίας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αναπνευστικά προβλήματα
- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος του λαιμού ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος)
- πυρετό
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πρησμένους λεμφαδένες

- κνίδωση
- κνησμό
- αρθραλγία
- δερματικό εξάνθημα

Εάν αναπτύξετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ., ερυθρότητα, πρήξιμο, κνησμός, πόνος, μώλωπες)
- ερυθρότητα και κνησμός του οφθαλμού
- λοίμωξη του οφθαλμού
- έρπης (στα χείλη και στο δέρμα)
- αύξηση ενός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του φάρυγγα ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- κνησμός, ερυθρότητα και πρήξιμο του βλεφάρου
- φλεγμονή της επιφάνειας των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (κερατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο ή ερυθρότητα
- ξηροφθαλμία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- έλκη στην εξωτερική διαυγή στιβάδα των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (ελκώδης κερατίτιδα)

#### Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα

**Συχνές:** εντερικά παράσιτα (οξουρίαση)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να

απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή ότι περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Dupixent**

- Η δραστική ουσία είναι το dupilumab.
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL ενέσιμου διαλύματος (ένεση).
- Τα άλλα συστατικά είναι Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Dupixent και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Dupixent είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.

Το Dupixent διατίθεται ως 300 mg προγεμισμένες σύριγγες σε συσκευασία που περιέχει 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες ή σε πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
Γαλλία

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Γερμανία

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00



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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

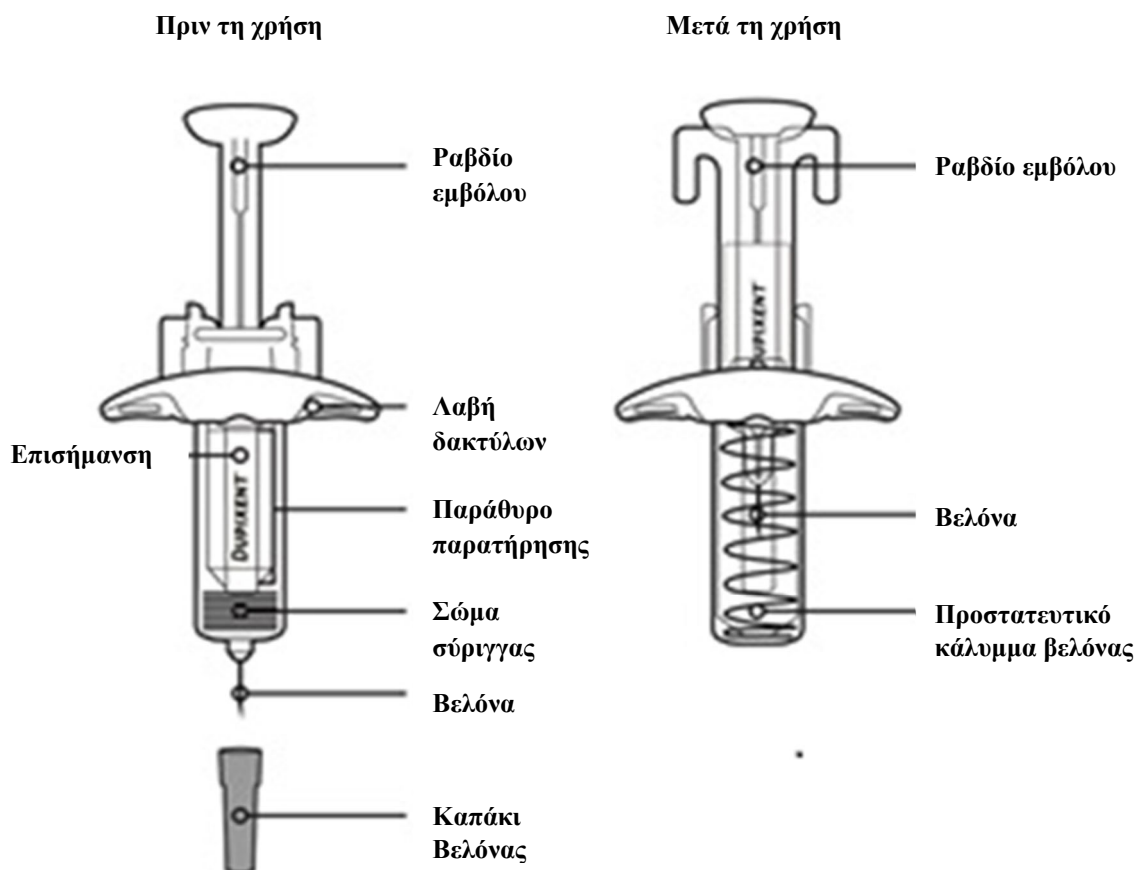
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας με dupilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης σύριγγας του Durixent με προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης. Περιέχει 300 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δεν πρέπει εσείς ή κάποιο άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, το Durixent θα πρέπει να χορηγείται από έναν φροντιστή.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα.
- Συμβουλευτείτε τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει σχετικά με το πόσο συχνά χρειάζεται να χορηγείτε την ένεση του φαρμάκου.
- Ζητήστε από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει να σας δείξει το σωστό τρόπο χρήσης της σύριγγας πριν χορηγήσετε την ένεση για πρώτη φορά.
- Να εναλλάσσετε τη θέση χορήγησης με κάθε ένεση.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν έχει πέσει πάνω σε μια σκληρή επιφάνεια ή έχει υποστεί ζημιά.

- **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν το καπάκι της βελόνας λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** αγγίζετε το ραβδί του εμβόλου μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** απομακρύνετε τις φυσαλίδες αέρα που ενδέχεται να υπάρχουν στη σύριγγα.
- Για την αποφυγή ακούσιου τραυματισμού από τη βελόνα, κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας που ενεργοποιείται αυτόματα προκειμένου να καλυφθεί η βελόνα αφότου κάνετε την ένεση.
- **Ποτέ** μην τραβάτε πίσω το ραβδί του εμβόλου.
- **Μην** επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα.

### Πώς να φυλάσσετε το Dupixent

- Φυλάσσετε τη σύριγγα σε μέρη που δεν την φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες σύριγγες στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- **Μη** φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Dupixent εντός 14 ημερών.
- **Ποτέ μην** ανακινείτε τη σύριγγα.
- **Μη** θερμαίνετε τη σύριγγα.
- **Μην** καταψύχετε τη σύριγγα.
- **Μην** τοποθετείτε τη σύριγγα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

### Βήμα 1: Αφαίρεση από το κουτί

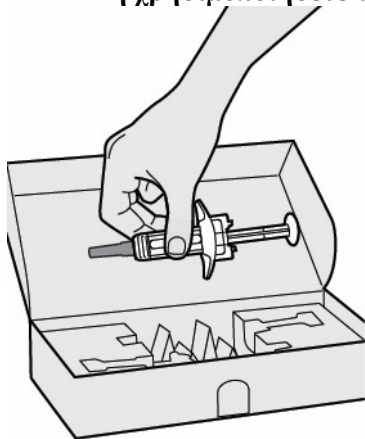
Βγάλτε τη σύριγγα από το κουτί κρατώντας την από το μέσο του σώματος της σύριγγας.



**Μη βγάλετε το καπάκι της βελόνας μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.**



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν έχει πέσει σε σκληρή επιφάνεια ή έχει υποστεί ζημιά.**



### Βήμα 2: Προετοιμασία

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη σύριγγα του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα 12)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

Ελέγξτε την επισήμανση:

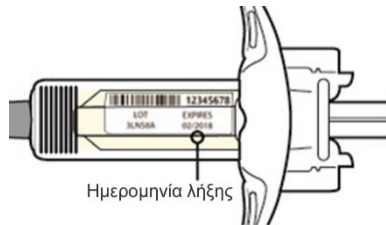
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης.
- Ελέγξτε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.**



**Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.**



### **Βήμα 3: Επιθεώρηση**

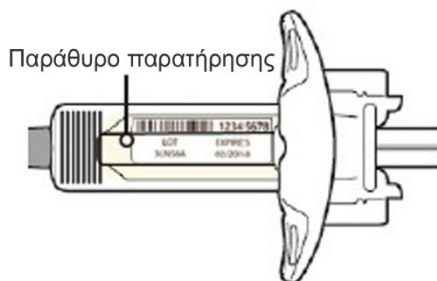
Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου παρατήρησης της σύριγγας:

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

*Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.*



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει νιφάδες ή σωματίδια.**



### **Βήμα 4: Περιμένετε για 45 λεπτά**

Ακουμπήστε τη σύριγγα σε μια επίπεδη επιφάνεια για τουλάχιστον 45 λεπτά και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου με φυσικό τρόπο.



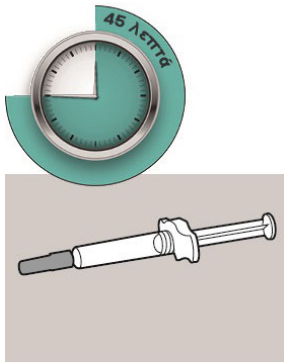
**Μη θερμαίνετε τη σύριγγα σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.**



**Μην τοποθετείτε τη σύριγγα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.**



**Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.**



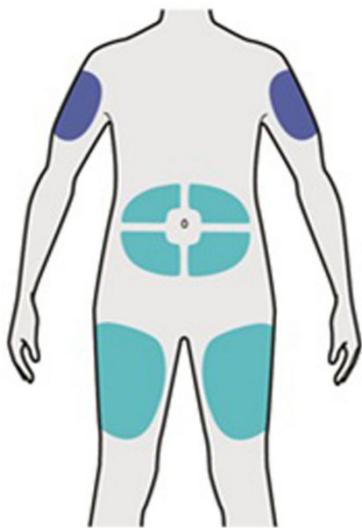
### Βήμα 5: Επιλογή της θέσης ένεσης

Επιλέξτε τη θέση της ένεσης.

- Μπορείτε να κάνετε την ένεση στο μηρό ή στην κοιλιά σας (στόμαχος), εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.
- Εάν σας χορηγεί την ένεση κάποιο άλλο άτομο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει το άνω μέρος του βραχίονα.
- Να εναλλάσσετε τη θέση χορήγησης με κάθε ένεση.



**Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



- Αυτοχορήγηση ή χορήγηση της ένεσης από φροντιστή
- Χορήγηση της ένεσης μόνο από φροντιστή

### Βήμα 6: Καθαρισμός

Πλύνετε τα χέρια σας.

Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα μαντήλι με οινόπνευμα.

Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.

**!** Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.



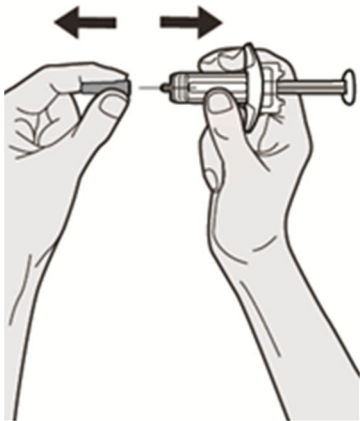
### **Βήμα 7: Αφαίρεση του καπακιού**

Κρατήστε τη σύριγγα από το μέσο του σώματος της σύριγγας, με τη βελόνα στραμμένη μακριά από εσάς και αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας.

**!** Μην τοποθετείτε ξανά το καπάκι της βελόνας.

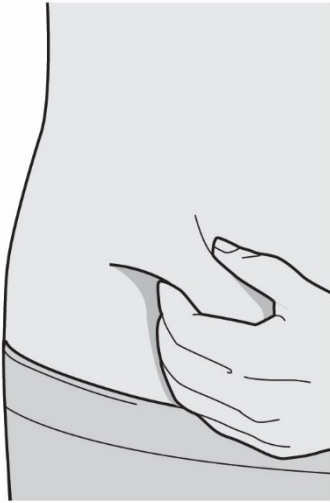
**!** Μην αγγίζετε τη βελόνα.

Χορηγήστε την ένεση του φαρμάκου αμέσως μόλις βγάλετε το καπάκι της βελόνας.



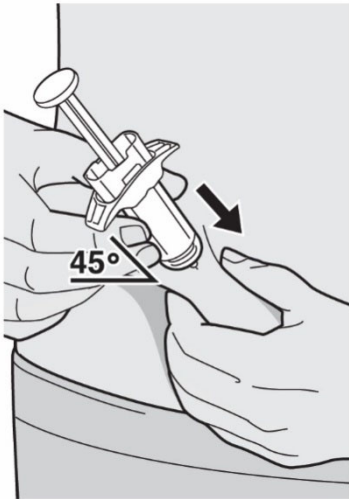
### **Βήμα 8: Τσιμπήστε και ανασηκώστε**

Τσιμπήστε και ανασηκώστε το δέρμα στη θέση της ένεσης, όπως φαίνεται στην εικόνα.



### **Βήμα 9: Εισαγωγή της βελόνας**

Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία 45° περίπου.



### **Βήμα 10: Πιέστε**

Χαλαρώστε την πτυχή του ανασηκωμένου δέρματος.

Πιέστε αργά και σταθερά το ραβδί του εμβόλου προς τα κάτω έως το τέρμα της διαδρομής του, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.

*Σημείωση: Θα αισθανθείτε κάποια αντίσταση. Αυτό είναι φυσιολογικό.*



### **Βήμα 11: Απελευθέρωση και αφαίρεση της βελόνας**

Ανασηκώστε τον αντίχειρα για να απελευθερώσετε το ραβδί εμβόλου έως ότου η βελόνα καλύπτεται από το προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και, στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το σημείο της ένεσης.

Πιέστε ελαφρά ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα στο σημείο της ένεσης, αν δείτε αίμα.



**Μην τοποθετήσετε ξανά το καπάκι της βελόνας.**



**Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση**



### **Βήμα 12: Απόρριψη**

Απορρίψτε τη σύριγγα και το καπάκι της βελόνας σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα.



**Μην τοποθετήσετε ξανά το καπάκι της βελόνας.**

Να φυλάσσετε πάντα τον περιέκτη σε μέρη που δεν τον φθάνουν τα παιδιά.





## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Dupilixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας dupilumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dupilixent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupilixent
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupilixent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dupilixent
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Dupilixent και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Dupilixent**

Το Dupilixent περιέχει τη δραστική ουσία dupilumab.

Το dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος εξειδικευμένης πρωτεΐνης) που αναστέλλει τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των σημείων και των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος, της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyposis), της οζώδους κνήφης (PN - prurigo nodularis) και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (EoE - eosinophilic esophagitis).

##### **Ποια είναι η χρήση του Dupilixent**

Το Dupilixent χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα. Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (βλ. παράγραφο Παιδιά και έφηβοι). Το Dupilixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης με άλλα φάρμακα για το άσθμα για τη θεραπεία συντήρησης του σοβαρού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για το άσθμα (π.χ. κορτικοστεροειδή).

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία συντήρησης της CRSwNP σε ενήλικες των οποίων η νόσος δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για τη CRSwNP. Το Dupilixent μπορεί επίσης να μειώσει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και την ανάγκη για χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Το Dupilixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή οζώδη κνήφη (PN - prurigo nodularis), η οποία είναι γνωστή και ως χρόνια οζώδης κνήφη (CNPNG - chronic nodular

prurigo). Το Dupixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για την PN που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω, σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE).

### **Πώς δρα το Dupixent**

Η χρήση του Dupixent για την ατοπική δερματίτιδα (ατοπικό έκζεμα) μπορεί να βελτιώσει τη δερματική σας πάθηση και να μειώσει τον κνησμό. Το Dupixent έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, το Dupixent συμβάλλει στη βελτίωση της διαταραχής του ύπνου και της συνολικής ποιότητας ζωής.

Το Dupixent βοηθά στην πρόληψη σοβαρών κρίσεων άσθματος (παροξυσμών) και μπορεί να βελτιώσει την αναπνοή σας. Το Dupixent μπορεί επίσης να σας βοηθήσει να μειώσετε την ποσότητα μιας άλλης ομάδας φαρμάκων που χρειάζεστε για να ελέγξετε το άσθμα σας, που ονομάζονται από του στόματος κορτικοστεροειδή, αποτρέποντας ταυτόχρονα σοβαρές κρίσεις άσθματος και βελτιώνοντας την αναπνοή σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο dupilumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία ή εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

Dupixent **δεν είναι φάρμακο διάσωσης** και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μια ξαφνικής κρίσης άσθματος.

Κάθε φορά που λαμβάνετε μία νέα συσκευασία Dupixent, είναι σημαντικό να σημειώνετε την ημερομηνία και τον αριθμό παρτίδας (ο οποίος αναγράφεται στη συσκευασία μετά την ένδειξη «Παρτίδα») και να φυλάσσετε αυτές τις πληροφορίες σε ασφαλές μέρος.

### Αλλεργικές αντιδράσεις

- Σπάνια, το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) και αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν από λεπτά μέχρι επτά ημέρες μετά την χορήγηση του Dupixent. Θα πρέπει να επαγρυπνεείτε για σημεία αυτών των παθήσεων (π.χ., αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας, λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος), πυρετός, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρησμένοι λεμφαδένες, κνίδωση, κνησμός, αρθραλγία, δερματικό εξάνθημα) ενόσω λαμβάνετε το Dupixent. Αυτά τα σημεία παρατίθενται στην ενότητα "Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες" της παραγράφου 4.
- Σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε το γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

### Ηωσινοφιλικές συνθήκες

- Σπάνια οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο για το άσθμα μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων ή των πνευμόνων εξαιτίας της αύξησης ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία).

- Δεν είναι γνωστό εάν αυτό προκαλείται από το Dupixent. Αυτό συνήθως, αλλά όχι πάντα, συμβαίνει σε άτομα που λαμβάνουν, επίσης, ένα στεροειδές φάρμακο που το διακόπτουν ή για το οποίο η δόση μειώνεται.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων όπως μια ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, καρφίτσες και βελόνες ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων και/ή εξάνθημα.

#### Παρασιτική (εντερικά παράσιτα) λοίμωξη

- Το Dupixent μπορεί να εξασθενίσει την ανθεκτικότητά σας στις λοιμώξεις που προκαλούνται από παράσιτα. Εάν ήδη έχετε παρασιτική λοίμωξη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το Dupixent.
- Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν έχετε διάρροια, αέρια, στομαχική διαταραχή, λιπαρές κενώσεις και αφυδάτωση, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημεία παρασιτικής λοίμωξης.
- Αν ζείτε σε μία περιοχή στην οποία αυτές οι λοιμώξεις είναι συχνές ή αν ταξιδεύετε σε τέτοιες περιοχές, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Άσθμα

Εάν έχετε άσθμα και λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπισή του, μην αλλάξετε ή διακόψετε τα φάρμακα για το άσθμα χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Ενημερώστε το γιατρό σας πριν διακόψετε τη θεραπεία με το Dupixent ή εάν το άσθμα σας παραμένει ανεξέλεγκτο ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

#### Οφθαλμολογικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως πόνο στους οφθαλμούς ή μεταβολές της όρασης.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Dupixent δεν προορίζεται για χρήση σε **παιδιά κάτω των 12 ετών**. Για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα και άσθμα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας που θα συνταγογραφήσει την κατάλληλη προγεμισμένη σύριγγα Dupixent.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με CRSwNP ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι γνωστά σε παιδιά με PN ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με EoE ηλικίας κάτω των 12 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Dupixent**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό.

#### **Άλλα φάρμακα για το άσθμα**

Μην σταματήσετε ή μειώσετε τα φάρμακα για το άσθμα σας, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

- Αυτά τα φάρμακα (ειδικά αυτά που ονομάζονται κορτικοστεροειδή) πρέπει να σταματήσουν σταδιακά.
- Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας και ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο Dupixent.

#### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Ως εκ τούτου, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Dupixent κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν ο γιατρός σας συμβουλεύσει να το χρησιμοποιήσετε.
- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Dupixent. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dupixent δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### Το Dupixent περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου σε κάθε δόση των 300 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

## 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### Πόσο Dupixent θα λάβετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα

Για ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg χορηγούμενα κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε εφήβους με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες*</b> ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

\* Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των 200 mg)	200 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και οι οποίοι είναι σε αγωγή με από του στόματος κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συν-νοσηρότητα μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή σε ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg που δίνονται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Σε όλους τους άλλους ασθενείς με σοβαρό άσθμα η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg).
- Ακολουθούμενη από 200 mg που δίνονται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε παιδιά με άσθμα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b> ή 300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
60 kg και άνω	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα και συνυπάρχουσα σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ο γιατρός θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP)

Στη CRSwNP, η συνιστώμενη πρώτη δόση είναι 300 mg, ακολουθούμενη από 300 mg χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες μέσω υποδόριας ένεσης.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με οζώδη κνήφη (PN)

Για ασθενείς με οζώδη κνήφη, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση 600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)
- Ακολουθούμενη από δόση 300 mg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

#### Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω) με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (EoE)

Στην EoE, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι 300 mg χορηγούμενα κάθε εβδομάδα με υποδόρια ένεση (για ασθενείς με σωματικό βάρος 40 kg και άνω).

#### **Ενίοντας το Dupixent**

Το Dupixent χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν θα πρέπει να χορηγήτε την ένεση του Dupixent μόνοι σας.

Πριν χορηγήσετε την ένεση του Dupixent μόνοι σας θα πρέπει να έχετε εκπαιδευτεί από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η ένεση του Dupixent μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί και από έναν φροντιστή μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία δόση Dupixent (300 mg). Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διαβάστε προσεκτικά τις «Οδηγίες Χρήσης» που περιλαμβάνεται στο τέλος του φύλλου οδηγιών πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική ή εάν η δόση χορηγήθηκε πολύ νωρίς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε μία δόση της ένεσης Dupixent, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Επίσης,

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση του Dupixent το συντομότερο δυνατό και ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε εβδομάδα από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε δεύτερη εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση για να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε 4 εβδομάδες** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent**

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων αλλεργικών αντιδράσεων (αντιδράσεων υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αντίδρασης ορονοσίας και της αντίδρασης τύπου ορονοσίας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αναπνευστικά προβλήματα
- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)

- λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος)
- πυρετό
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πρησμένους λεμφαδένες
- κνίδωση
- κνησμό
- αρθραλγία
- δερματικό εξάνθημα

Εάν αναπτύξετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ., ερυθρότητα, πρήξιμο, κνησμός, πόνος, μώλωπες)
- ερυθρότητα και κνησμός του οφθαλμού
- λοίμωξη του οφθαλμού
- έρπης (στα χείλη και στο δέρμα)
- αύξηση ενός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του φάρυγγα ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- κνησμός, ερυθρότητα και πρήξιμο του βλεφάρου
- φλεγμονή της επιφάνειας των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (κερατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο ή ερυθρότητα
- ξηροφθαλμία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- έλκη στην εξωτερική διαυγή στιβάδα των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (ελκώδης κερατίτιδα)

#### Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα

**Συχνές:** εντερικά παράσιτα (οξυουρίαση)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.



Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή ότι περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Dupixent**

- Η δραστική ουσία είναι το dupilumab.
- Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 300 mg dupilumab σε 2 mL ενέσιμου διαλύματος (ένεση).
- Τα άλλα συστατικά είναι Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριωδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Dupixent και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Dupixent είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να έχει είτε στρογγυλό πώμα και οβάλ παράθυρο παρατήρησης που περιβάλλεται από ένα βέλος, είτε τετράγωνο πώμα με ραβδώσεις και οβάλ παράθυρο παρατήρησης χωρίς βέλος. Παρότι υπάρχουν μικρές διαφορές στην εμφάνιση των δύο προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας, και οι δύο λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο.

Το Dupixent διατίθεται ως 300 mg προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας σε συσκευασία που περιέχει 1, 2 ή 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας ή σε συσκευασία που περιέχει 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
Γαλλία

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN

## Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

### **Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

### **France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

Sanofi S.r.l.

### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Tel: 800 536389

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

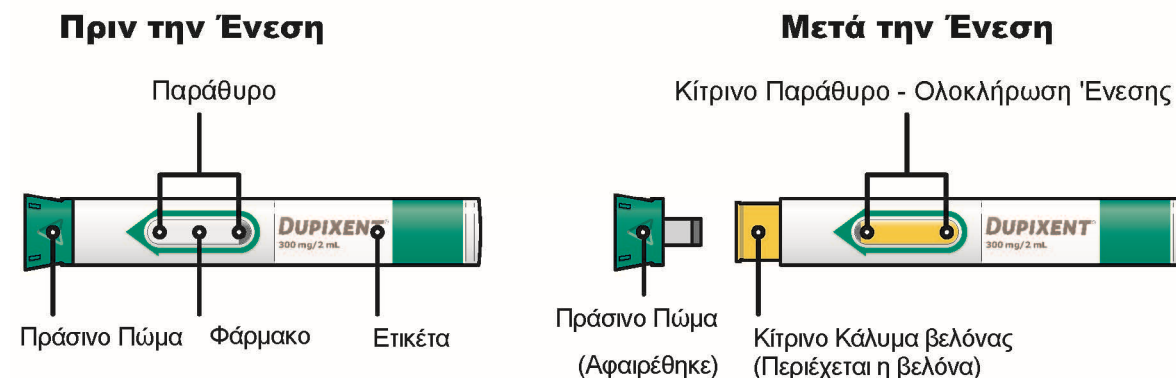
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Dupilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας του Durixent



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μιας χρήσης. Περιέχει 300 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δεν πρέπει εσείς ή κάποιο άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Durixent προορίζεται μόνο για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Ρωτήστε τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει πόσο συχνά θα πρέπει να χορηγείτε την ένεση.
- Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση
- **Μη χρησιμοποιήσετε** την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχει υποστεί ζημιά.
- **Μη χρησιμοποιήσετε** την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το πράσινο πώμα λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα βελόνας με τα χέρια σας.
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** αφαιρείτε το πράσινο πώμα μέχρι τη στιγμή που θα χορηγήσετε την ένεση.
- **Μην** προσπαθήσετε να βάλετε το πράσινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

### Πώς να φυλάσσετε το Durixent

- Φυλάσσετε την(τις) προγεμισμένη(-ες) συσκευή(-ές) τύπου πέννας και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να τις προστατεύσετε από το φως.
- **Μη** φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Durixent εντός 14 ημερών.

- **Ποτέ μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μην** καταψύχετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μην** τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

## A: Προετοιμασία

### A1. Συλλογή απαιτούμενων

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα Δ)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

### A2. Ελέγξτε την επισήμανση


Επιβεβαιώστε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.

#### ΕΛΕΓΞΤΕ ΤΗΝ ΕΤΙΚΕΤΑ



### A3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

 **Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.**

 **Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.**

#### Ημερομηνία Λήξης



### A4. Ελέγξτε το φάρμακο

Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα.

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

*Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.*



Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει ορατές νιφάδες ή σωματίδια.



Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το παράθυρο είναι κίτρινο.



#### A5. Περιμένετε για 45 λεπτά

Ακουμπήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε μια επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C) με φυσικό τρόπο για τουλάχιστον 45 λεπτά.



Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.



Μην τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.



Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.



## B. Επιλογή της θέσης ένεσης

### B1. Συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι:

- **Μηρός**
- **Στόμαχος** εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.
- **Άνω μέρος του βραχίονα.** Εάν ένας φροντιστής σας χορηγήσει τη δόση σας, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

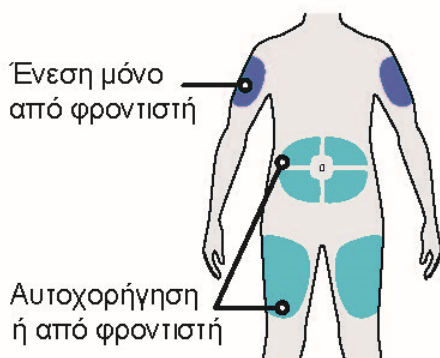
Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση Dupixent.



**Μην κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.**



**Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



Αυτοχορήγηση ή από φροντιστή

Ένεση μόνο από φροντιστή

### B2: Πλύνετε τα χέρια σας.

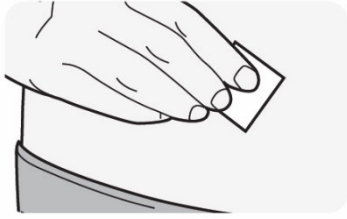


### B3. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.
- Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.



**Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.**



## Γ. Χορήγηση της ένεσης

### Γ1. Αφαίρεση του πράσινου πώματος

Τραβήξτε το πράσινο πώμα μακριά.

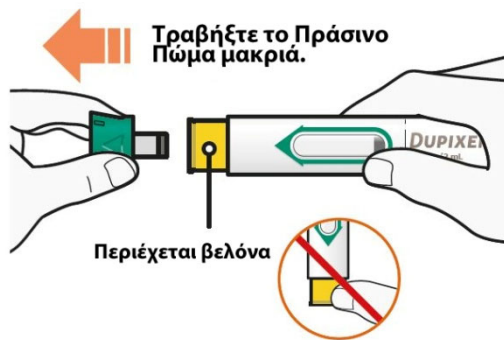
Μην περιστρέφετε το πράσινο πώμα για να το αφαιρέσετε.

Μην αφαιρείτε το πράσινο πώμα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Μην πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.



Μην τοποθετείτε ξανά το πράσινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αφού το έχετε αφαιρέσει.



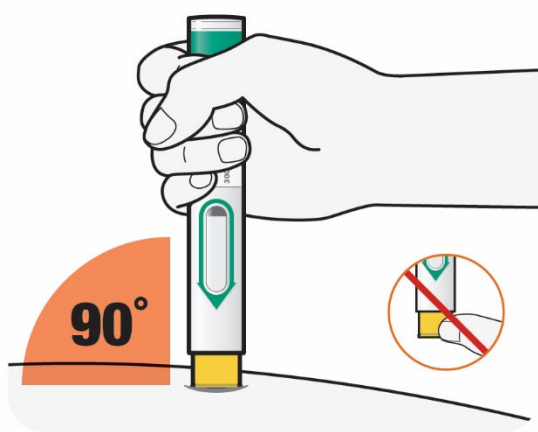
### Γ2. Τοποθέτηση

- Όταν τοποθετείτε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας, κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε να βλέπετε το παράθυρο.
- Τοποθετήστε το κίτρινο κάλυμμα βελόνας στο δέρμα σας σε γωνία περίπου 90 μοιρών.



Μην πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.



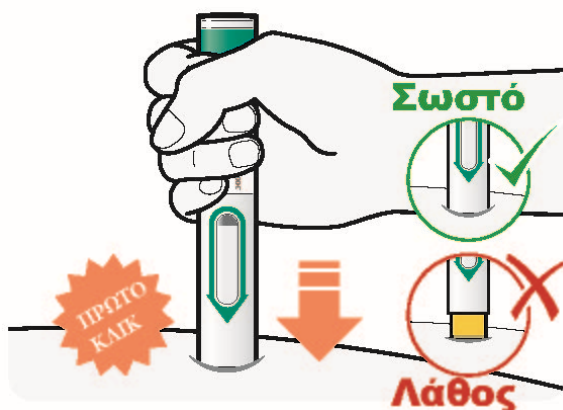


### Γ3. Πιέστε προς τα κάτω

Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σταθερά στο δέρμα σας μέχρι να μην βλέπετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας και κρατήστε την.

- Όταν ξεκινήσει η ένεση, θα ακουστεί ένα "κλικ".
- Το παράθυρο θα αρχίσει να γίνεται κίτρινο.

Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως και 20 δευτερόλεπτα



### Γ4. Κρατήστε σταθερά

Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σταθερά στο δέρμα.

- Μπορεί να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ.
- Ελέγξτε ότι ολόκληρο το παράθυρο έχει γίνει κίτρινο.
- Στη συνέχεια μετρήστε αργά έως το 5.
- Στη συνέχεια, σηκώστε την πένα πάνω από το δέρμα, η ένεσή σας είναι πλήρης.

Εάν το παράθυρο δεν είναι πλήρως κίτρινο, αφαιρέστε τη συσκευή τύπου πένα και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας.



**Μην δώσετε στον εαυτό σας μια δεύτερη δόση χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.**

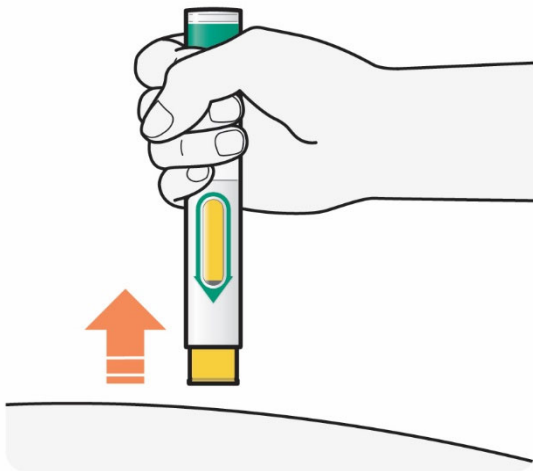


### Γ5. Απομάκρυνση


- Αφού ολοκληρώσετε την ένεση, τραβήξτε προς τα πάνω για να αφαιρέσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα και απορρίψτε αμέσως όπως περιγράφεται στην ενότητα Δ.
- Εάν δείτε αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφριά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.



**Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση.**



### Δ. Απόρριψη

- Απορρίψτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας, (η βελόνα περιέχεται), και το πράσινο πόμα της βελόνας σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα αμέσως μετά τη χρήση.
- **Μην** απορρίπτετε (πετάτε) τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (η βελόνα περιέχεται), και τα πράσινα πόματα στα οικιακά σκουπίδια σας.
-  **Μην τοποθετείτε ξανά το πράσινο πόμα.**



## Durixent 300 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Dupilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας του Durixent.



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μιας χρήσης. Περιέχει 300 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δεν πρέπει εσείς ή κάποιο άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Durixent προορίζεται μόνο για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Ρωτήστε τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει πόσο συχνά θα πρέπει να χορηγείτε την ένεση.
- Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχει υποστεί ζημιά.
- **Μη χρησιμοποιήσετε** την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το πράσινο πώμα λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας.
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** αφαιρείτε το πράσινο πώμα μέχρι τη στιγμή που θα χορηγήσετε την ένεση.
- **Μην** προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το πράσινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

### Πώς να φυλάσσετε το Durixent

- Φυλάσσετε την(τις) προγεμισμένη(-ες) συσκευή(-ές) τύπου πέννας και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να τις προστατεύσετε από το φως.
- **Μη** φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Durixent εντός 14 ημερών.

- Ποτέ **μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** καταψύχετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

## A: Προετοιμασία

### A1. Συλλογή απαιτούμενων

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα Δ)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

### A2. Ελέγξτε την επισήμανση

- Επιβεβαιώστε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.

#### ΕΛΕΓΞΤΕ ΤΗΝ ΕΤΙΚΕΤΑ



### A3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

**⚠** Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

**⚠** Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.

#### Ημερομηνία Λήξης



### A4. Ελέγξτε το φάρμακο

Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.

**⚠** Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει ορατές νιφάδες ή σωματίδια.

**⚠** Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το παράθυρο είναι κίτρινο.



#### A5. Περιμένετε για 45 λεπτά

Ακουμπήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε μια επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C) με φυσικό τρόπο για τουλάχιστον 45 λεπτά.

**⚠** Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.

**⚠** Μην τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

**⚠** Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.



#### B. Επιλογή της θέσης ένεσης

**B1.** Συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι:

- **Μηρός**
- **Στόμαχος** εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.
- **Άνω μέρος του βραχίονα** Εάν ένας φροντιστής σας χορηγήσει τη δόση σας, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση Dupixent.

- ⚠ **Μην κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.**
- ⚠ **Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



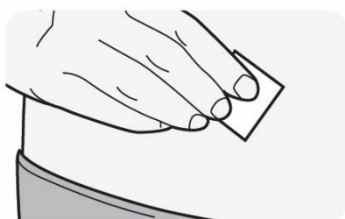
## B2. Πλύνετε τα χέρια σας



## B3. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.
- Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.

- ⚠ **Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.**



## Γ. Χορήγηση της ένεσης

### Γ1. Αφαίρεση του πράσινου πώματος

Τραβήξτε το πράσινο πώμα μακριά.

**Μην** περιστρέφετε το πράσινο πώμα για να το αφαιρέσετε.

**Μην** αφαιρείτε το πράσινο πώμα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

**Μην** πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.

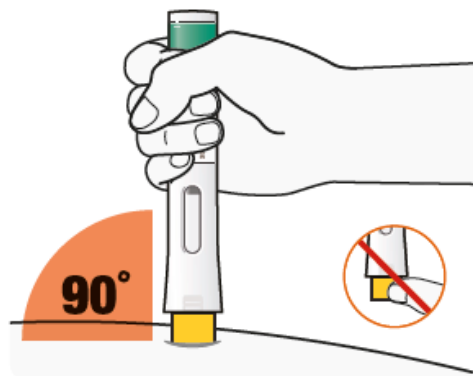
- ⚠ **Μην τοποθετείτε ξανά το πράσινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αφού το έχετε αφαιρέσει.**



### Γ2. Τοποθέτηση

- Όταν τοποθετείτε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας, κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε να βλέπετε το παράθυρο.
- Τοποθετήστε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας σε γωνία περίπου 90 μοιρών.

- ⚠ **Μην πιέζετε ή αγγίζετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.**



### Γ3. Πιέστε προς τα κάτω

Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά στο δέρμα σας μέχρι να μη βλέπετε το κίτρινο κάλυμμα της βελόνας και κρατήστε την.

- Όταν ξεκινήσει η ένεση, θα ακουστεί ένα "κλικ".



- Το παράθυρο θα αρχίσει να γίνεται κίτρινο.

Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως και 15 δευτερόλεπτα.



#### Γ4. Κρατήστε σταθερά

Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σταθερά στο δέρμα σας.

- Μπορεί να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ.
- Ελέγξτε ότι ολόκληρο το παράθυρο έχει γίνει κίτρινο.
- Στη συνέχεια μετρήστε αργά έως το 5.
- Στη συνέχεια, σηκώστε την πένα πάνω από το δέρμα, η ένεσή σας είναι πλήρης.

Εάν το παράθυρο δεν είναι πλήρως κίτρινο, αφαιρέστε τη συσκευή τύπου πένα και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας.

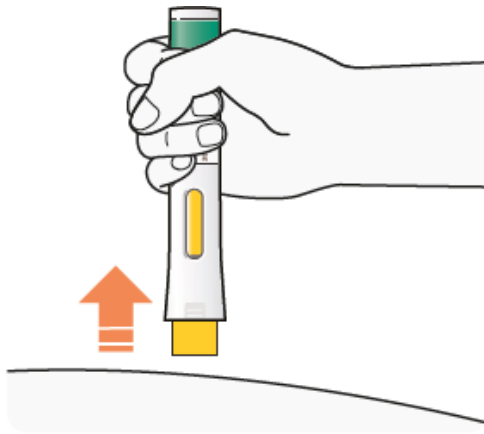
**⚠ Μην δώσετε στον εαυτό σας δεύτερη δόση χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.**



#### Γ5. Απομάκρυνση

- Αφού ολοκληρώσετε την ένεση, τραβήξτε προς τα πάνω για να αφαιρέσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα από το δέρμα και απορρίψτε αμέσως όπως περιγράφεται στην ενότητα Δ.
- Εάν δείτε αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφριά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.

**⚠ Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση.**



#### Δ. Απόρριψη

- Απορρίψτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (η βελόνα περιέχεται) και τα πράσινα πώματα σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα αμέσως μετά τη χρήση.

**Μην** απορρίπτετε (πετάτε) τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (η βελόνα περιέχεται) και τα πράσινα πώματα στα οικιακά σκουπίδια σας.



**Μην τοποθετείτε ξανά το πράσινο πώμα.**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Dupixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα dupilumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dupixent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Dupixent και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Dupixent**

Το Dupixent περιέχει τη δραστική ουσία dupilumab.

Το dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος εξειδικευμένης πρωτεΐνης) που αναστέλλει τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των σημείων και των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας και του άσθματος.

##### **Ποια είναι η χρήση του Dupixent**

Το Dupixent χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα. Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Το Dupixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης με άλλα φάρμακα για το άσθμα για τη θεραπεία συντήρησης του σοβαρού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για το άσθμα (π.χ. κορτικοστεροειδή).

##### **Πώς δρα το Dupixent**

Η χρήση του Dupixent για την ατοπική δερματίτιδα (ατοπικό έκζεμα) μπορεί να βελτιώσει τη δερματική σας πάθηση και να μειώσει τον κνησμό. Το Dupixent έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, το Dupixent συμβάλλει στη βελτίωση της διαταραχής του ύπνου και της συνολικής ποιότητας ζωής.

Το Dupixent βοηθά στην πρόληψη σοβαρών κρίσεων άσθματος (παροξυσμών) και μπορεί να βελτιώσει την αναπνοή σας. Το Dupixent μπορεί επίσης να σας βοηθήσει να μειώσετε την ποσότητα μιας άλλης ομάδας φαρμάκων που χρειάζεστε για να ελέγξετε το άσθμα σας, που ονομάζονται από

του στόματος κορτικοστεροειδή, αποτρέποντας ταυτόχρονα σοβαρές κρίσεις άσθματος και βελτιώνοντας την αναπνοή σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο dupilumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία ή εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

Dupixent δεν είναι φάρμακο διάσωσης και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μια ξαφνικής κρίσης άσθματος.

Κάθε φορά που λαμβάνετε μία νέα συσκευασία Dupixent, είναι σημαντικό να σημειώνετε την ημερομηνία και τον αριθμό παρτίδας (ο οποίος αναγράφεται στη συσκευασία μετά την ένδειξη «Παρτίδα») και να φυλάσσετε αυτές τις πληροφορίες σε ασφαλές μέρος.

### Αλλεργικές αντιδράσεις

- Σπάνια, το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) και αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν από λεπτά μέχρι επτά ημέρες μετά την χορήγηση του Dupixent. Θα πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των παθήσεων (π.χ., αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας, λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος), πυρετός, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρησμένοι λεμφαδένες, κνίδωση, κνησμός, αρθραλγία, δερματικό εξάνθημα) ενόσω λαμβάνετε το Dupixent. Αυτά τα σημεία παρατίθενται στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» της παραγράφου 4.
- Σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε το γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

### Ηωσινοφιλικές συνθήκες

- Σπάνια οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο για το άσθμα μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων ή των πνευμόνων εξαιτίας της αύξησης ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία).
- Δεν είναι γνωστό εάν αυτό προκαλείται από το Dupixent. Αυτό συνήθως, αλλά όχι πάντα, συμβαίνει σε άτομα που λαμβάνουν, επίσης, ένα στεροειδές φάρμακο που το διακόπτουν ή για το οποίο η δόση μειώνεται.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων όπως μια ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, καρφίτσες και βελόνες ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων και/ή εξάνθημα.

### Παρασιτική (εντερικά παράσιτα) λοίμωξη

- Το Dupixent μπορεί να εξασθενήσει την ανθεκτικότητά σας στις λοιμώξεις που προκαλούνται από παράσιτα. Εάν ήδη έχετε παρασιτική λοίμωξη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το Dupixent.
- Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν έχετε διάρροια, αέρια, στομαχική διαταραχή, λιπαρές κενώσεις και αφυδάτωση, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημεία παρασιτικής λοίμωξης.
- Αν ζείτε σε μία περιοχή στην οποία αυτές οι λοιμώξεις είναι συχνές ή αν ταξιδεύετε σε τέτοιες περιοχές, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### Άσθμα

Εάν έχετε άσθμα και λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπισή του, μην αλλάξετε ή διακόψετε τα φάρμακα για το άσθμα χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Ενημερώστε το γιατρό σας πριν

διακόψετε τη θεραπεία με το Dupixent ή εάν το άσθμα σας παραμένει ανεξέλεγκτο ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

#### Οφθαλμολογικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως πόνο στους οφθαλμούς ή μεταβολές της όρασης.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Dupixent**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβλήθηκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό.

#### **Άλλα φάρμακα για το άσθμα**

Μην σταματήσετε ή μειώσετε τα φάρμακα για το άσθμα σας, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

- Αυτά τα φάρμακα (ειδικά αυτά που ονομάζονται κορτικοστεροειδή) πρέπει να σταματήσουν σταδιακά.
- Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας και ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο Dupixent.

#### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Ως εκ τούτου, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Dupixent κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν ο γιατρός σας συμβουλεύσει να το χρησιμοποιήσετε.
- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Dupixent. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Dupixent δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

#### **Το Dupixent περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου σε κάθε δόση των 200 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο Dupixent θα λάβετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

#### Συνιστώμενη δόση σε εφήβους με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες*</b> ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

\*Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των 200 mg)	200 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>

Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg),
- Ακολουθούμενη από 200 mg που δίνεται κάθε δύο εβδομάδες χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και οι οποίοι είναι σε αγωγή με από του στόματος κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συν-νοσηρότητα μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή σε ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg που δίνεται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά με άσθμα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b> ή 300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
60 kg και άνω	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα και συνυπάρχουσα σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ο γιατρός θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

### Ενίοντας το Dupixent

Το Dupixent χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν θα πρέπει να χορηγήτε την ένεση του Dupixent μόνοι σας.

Πριν χορηγήσετε την ένεση του Dupixent μόνοι σας, θα πρέπει να έχετε εκπαιδευτεί καταλλήλως από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η ένεση του Dupixent μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί και από έναν φροντιστή μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει μία δόση Dupixent (200 mg). Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.

Διαβάστε προσεκτικά τις «Οδηγίες Χρήσης» που περιλαμβάνονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική ή εάν η δόση χορηγήθηκε πολύ νωρίς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Dupixent

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε μία δόση της ένεσης Dupixent, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Επίσης,

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση του Dupixent το συντομότερο δυνατό και ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε εβδομάδα από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε δεύτερη εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση για να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε 4 εβδομάδες** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

### Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων αλλεργικών αντιδράσεων (αντιδράσεων υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αντίδρασης ορονοσίας και της αντίδρασης τύπου ορονοσίας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αναπνευστικά προβλήματα
- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος)
- πυρετό
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πρησμένους λεμφαδένες
- κνίδωση
- κνησμό
- αρθραλγία
- δερματικό εξάνθημα

Εάν αναπτύξετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ., ερυθρότητα, πρήξιμο, κνησμός, πόνος, μώλωπες)
- ερυθρότητα και κνησμός του οφθαλμού
- λοίμωξη του οφθαλμού
- έρπης (στα χείλη και στο δέρμα)
- αύξηση ενός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του φάρυγγα ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- κνησμός, ερυθρότητα και πρήξιμο του βλεφάρου
- φλεγμονή της επιφάνειας των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (κερατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο ή ερυθρότητα
- ξηροφθαλμία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- έλκη στην εξωτερική διαυγή στιβάδα των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (ελκώδης κερατίτιδα)

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα

**Συχνές:** εντερικά παράσιτα (οξυουρίαση)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**



Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή ότι περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Dupixent

- Η δραστική ουσία είναι το dupilumab.
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL ενέσιμου διαλύματος (ένεση).
- Τα άλλα συστατικά είναι Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριωδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Dupixent και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dupixent είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας.

Το Dupixent διατίθεται ως 200 mg προγεμισμένες σύριγγες σε συσκευασία που περιέχει 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες ή σε πολυσυσκευασία που περιέχει 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
Γαλλία

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

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

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

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

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

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

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

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

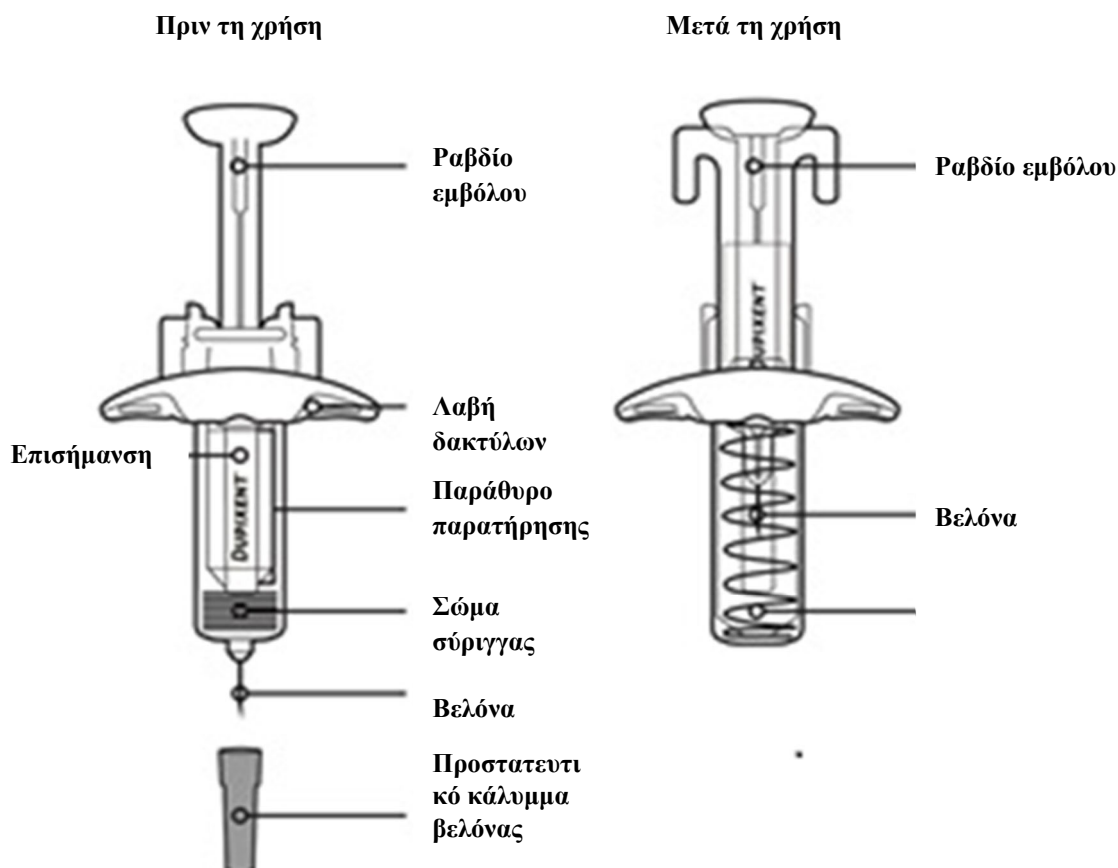
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό κάλυμμα βελόνας durilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης σύριγγας του Durixent με προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης. Περιέχει 200 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δεν πρέπει εσείς ή κάποιο άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, το Durixent θα πρέπει να χορηγείται από έναν φροντιστή.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα.
- Συμβουλευτείτε τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει σχετικά με το πόσο συχνά χρειάζεται να χορηγείτε την ένεση του φαρμάκου.
- Ζητήστε από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει να σας δείξει το σωστό τρόπο χρήσης της σύριγγας πριν χορηγήσετε την ένεση για πρώτη φορά.
- Να εναλλάσσετε τη θέση χορήγησης με κάθε ένεση.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν έχει πέσει πάνω σε μια σκληρή επιφάνεια ή έχει υποστεί ζημιά.

- **Μη** χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν το καπάκι της βελόνας λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** αγγίζετε το ραβδί του εμβόλου μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** απομακρύνετε τις φυσαλίδες αέρα που ενδέχεται να υπάρχουν στη σύριγγα.
- Για την αποφυγή ακούσιου τραυματισμού από τη βελόνα, κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας που ενεργοποιείται αυτόματα προκειμένου να καλυφθεί η βελόνα αφότου κάνετε την ένεση.
- **Ποτέ** μην τραβάτε πίσω το ραβδί του εμβόλου.
- **Μην** επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγα.

### Πώς να φυλάσσετε το Dupixent

- Φυλάσσετε τη σύριγγα σε μέρη που δεν την φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες σύριγγες στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- **Μη** φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Dupixent εντός 14 ημερών.
- **Ποτέ μην** ανακινείτε τη σύριγγα.
- **Μη** θερμαίνετε τη σύριγγα.
- **Μην** καταψύχετε τη σύριγγα.
- **Μην** τοποθετείτε τη σύριγγα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

### Βήμα 1: Αφαίρεση από το κουτί

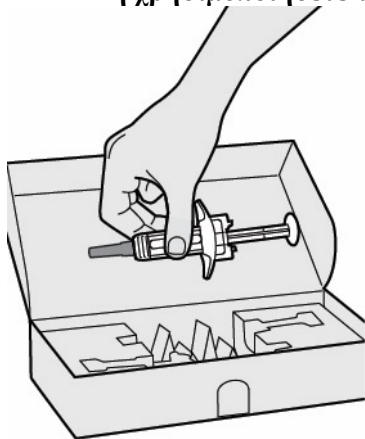
Βγάλετε τη σύριγγα από το κουτί κρατώντας την από το μέσο του σώματος της σύριγγας.



**Μη βγάλετε το καπάκι της βελόνας μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.**



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν έχει πέσει σε σκληρή επιφάνεια ή έχει υποστεί ζημιά.**



### Βήμα 2: Προετοιμασία

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη σύριγγα του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα 12)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

Ελέγξτε την επισήμανση:

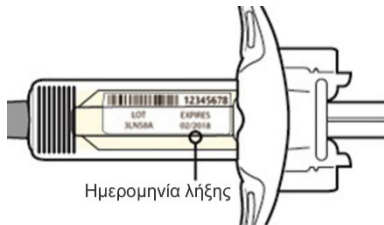
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης.
- Ελέγξτε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.**



**Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.**



### **Βήμα 3: Επιθεώρηση**

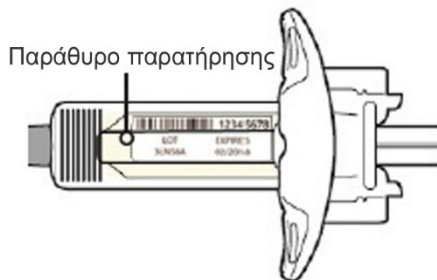
Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου παρατήρησης της σύριγγας:

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

*Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.*



**Μη χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει νιφάδες ή σωματίδια.**



### **Βήμα 4: Περιμένετε για 30 λεπτά**

Ακουμπήστε τη σύριγγα σε μια επίπεδη επιφάνεια για τουλάχιστον 30 λεπτά και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου με φυσικό τρόπο.



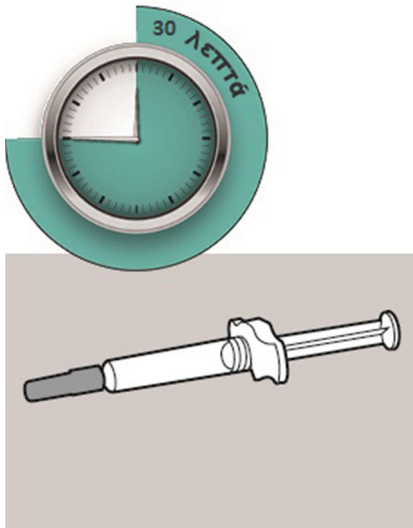
**Μη θερμαίνετε τη σύριγγα σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.**



**Μην τοποθετείτε τη σύριγγα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.**



**Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.**



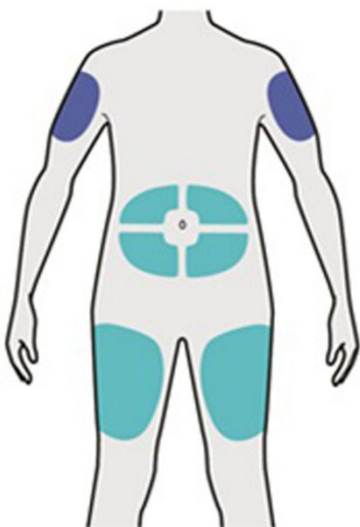
### Βήμα 5: Επιλογή της θέσης ένεσης

Επιλέξτε τη θέση της ένεσης.

- Μπορείτε να κάνετε την ένεση στο μηρό ή στην κοιλιά σας (στόμαχος), εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.
- Εάν σας χορηγεί την ένεση κάποιο άλλο άτομο, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει το άνω μέρος του βραχίονα.
- Να εναλλάσσετε τη θέση χορήγησης με κάθε ένεση.



**Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



- Αυτοχορήγηση ή χορήγηση της ένεσης από φροντιστή
- Χορήγηση της ένεσης μόνο από φροντιστή

## **Βήμα 6: Καθαρισμός**

Πλύνετε τα χέρια σας.

Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα μαντήλι με οινόπνευμα.

Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.



**Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.**



## **Βήμα 7: Αφαίρεση του καπακιού**

Κρατήστε τη σύριγγα από το μέσο του σώματος της σύριγγας, με τη βελόνα στραμμένη μακριά από εσάς και αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας.

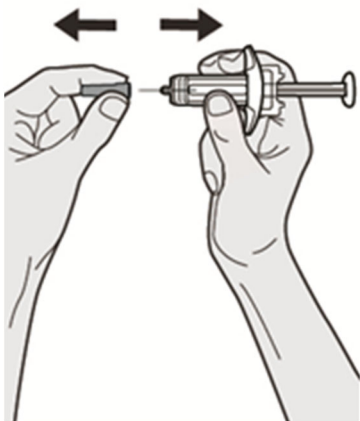


**Μην τοποθετείτε ξανά το καπάκι της βελόνας.**



**Μην αγγίζετε τη βελόνα.**

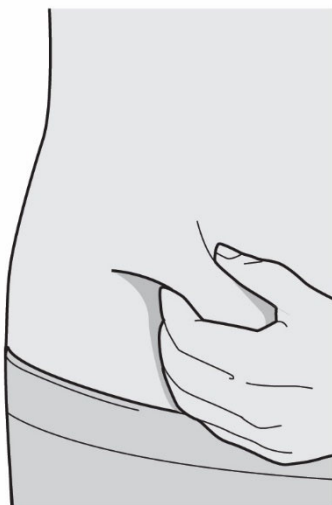
Χορηγήστε την ένεση του φαρμάκου αμέσως μόλις βγάλετε το καπάκι της βελόνας.





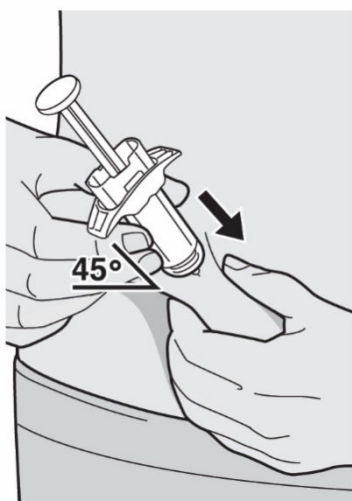
### **Βήμα 8: Τσιμπήστε και ανασηκώστε**

Τσιμπήστε και ανασηκώστε το δέρμα στη θέση της ένεσης, όπως φαίνεται στην εικόνα.



### **Βήμα 9: Εισαγωγή της βελόνας**

Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία 45° περίπου.

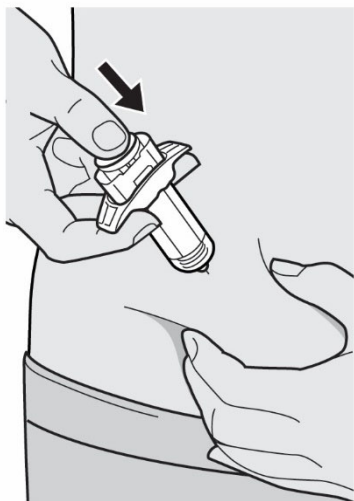


## Βήμα 10: Πιέστε

Χαλαρώστε την πτυχή του ανασηκωμένου δέρματος.

Πιέστε αργά και σταθερά το ραβδί του εμβόλου προς τα κάτω έως το τέρμα της διαδρομής του, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.

*Σημείωση: Θα αισθανθείτε κάποια αντίσταση. Αυτό είναι φυσιολογικό.*



## Βήμα 11: Απελευθέρωση και αφαίρεση της βελόνας

Ανασηκώστε τον αντίχειρα για να απελευθερώσετε το ραβδί εμβόλου έως ότου η βελόνα καλύπτεται από το προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και, στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το σημείο της ένεσης.

Πιέστε ελαφρά ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα στο σημείο της ένεσης, αν δείτε αίμα.



**Μην τοποθετήσετε ξανά το καπάκι της βελόνας.**




**Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση**



## Βήμα 12: Απορρίψη

Απορρίψτε τη σύριγγα και το καπάκι της βελόνας σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα.

 **Μην τοποθετήσετε ξανά το καπάκι της βελόνας.**

Να φυλάσσετε πάντα τον περιέκτη σε μέρη που δεν τον φθάνουν τα παιδιά.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Dupixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας dupilumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dupixent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Dupixent και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Dupixent**

Το Dupixent περιέχει τη δραστική ουσία dupilumab.

Το dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος εξειδικευμένης πρωτεΐνης) που αναστέλλει τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13. Και οι δύο αυτές πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των σημείων και των συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας και του άσθματος.

##### **Ποια είναι η χρήση του Dupixent**

Το Dupixent χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, η οποία είναι γνωστή και ως ατοπικό έκζεμα. Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (βλ. παράγραφο Παιδιά και εφηβοί). Το Dupixent μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε σε συνδυασμό με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζετε στο δέρμα, είτε μόνο του.

Το Dupixent χρησιμοποιείται επίσης με άλλα φάρμακα για το άσθμα για τη θεραπεία συντήρησης του σοβαρού άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται με τα τρέχοντα φάρμακα για το άσθμα (π.χ. κορτικοστεροειδή).

##### **Πώς δρα το Dupixent**

Η χρήση του Dupixent για την ατοπική δερματίτιδα (ατοπικό έκζεμα) μπορεί να βελτιώσει τη δερματική σας πάθηση και να μειώσει τον κνησμό. Το Dupixent έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης που σχετίζονται με την ατοπική δερματίτιδα. Επιπλέον, το Dupixent συμβάλλει στη βελτίωση της διαταραχής του ύπνου και της συνολικής ποιότητας ζωής.

Το Dupixent βοηθά στην πρόληψη σοβαρών κρίσεων άσθματος (παροξυσμών) και μπορεί να βελτιώσει την αναπνοή σας. Το Dupixent μπορεί επίσης να σας βοηθήσει να μειώσετε την ποσότητα μιας άλλης ομάδας φαρμάκων που χρειάζεστε για να ελέγξετε το άσθμα σας, που ονομάζονται από

του στόματος κορτικοστεροειδή, αποτρέποντας ταυτόχρονα σοβαρές κρίσεις άσθματος και βελτιώνοντας την αναπνοή σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο dupilumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορείτε να έχετε αλλεργία ή εάν έχετε αμφιβολίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

Dupixent δεν είναι φάρμακο διάσωσης και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μια ξαφνικής κρίσης άσθματος.

Κάθε φορά που λαμβάνετε μία νέα συσκευασία Dupixent, είναι σημαντικό να σημειώνετε την ημερομηνία και τον αριθμό παρτίδας (ο οποίος αναγράφεται στη συσκευασία μετά την ένδειξη «Παρτίδα») και να φυλάσσετε αυτές τις πληροφορίες σε ασφαλές μέρος.

### Αλλεργικές αντιδράσεις

- Σπάνια, το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) και αναφυλακτική αντίδραση και αγγειοοίδημα. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν από λεπτά μέχρι επτά ημέρες μετά την χορήγηση του Dupixent. Θα πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των παθήσεων (π.χ., αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας, λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος), πυρετός, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πρησμένοι λεμφαδένες, κνίδωση, κνησμός, αρθραλγία, δερματικό εξάνθημα) ενόσω λαμβάνετε το Dupixent. Αυτά τα σημεία παρατίθενται στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» της παραγράφου 4.
- Σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε το γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

### Ηωσινοφιλικές συνθήκες

- Σπάνια οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο για το άσθμα μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων ή των πνευμόνων εξαιτίας της αύξησης ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία).
- Δεν είναι γνωστό εάν αυτό προκαλείται από το Dupixent. Αυτό συνήθως, αλλά όχι πάντα, συμβαίνει σε άτομα που λαμβάνουν, επίσης, ένα στεροειδές φάρμακο που το διακόπτουν ή για το οποίο η δόση μειώνεται.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων όπως μια ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, καρφίτσες και βελόνες ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών, επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων και/ή εξάνθημα.

### Παρασιτική (εντερικά παράσιτα) λοίμωξη

- Το Dupixent μπορεί να εξασθενήσει την ανθεκτικότητά σας στις λοιμώξεις που προκαλούνται από παράσιτα. Εάν ήδη έχετε παρασιτική λοίμωξη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το Dupixent.
- Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν έχετε διάρροια, αέρια, στομαχική διαταραχή, λιπαρές κενώσεις και αφυδάτωση, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημεία παρασιτικής λοίμωξης.
- Αν ζείτε σε μία περιοχή στην οποία αυτές οι λοιμώξεις είναι συχνές ή αν ταξιδεύετε σε τέτοιες περιοχές, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### Άσθμα

Εάν έχετε άσθμα και λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπισή του, μην αλλάξετε ή διακόψετε τα φάρμακα για το άσθμα χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Ενημερώστε το γιατρό σας πριν

διακόψετε τη θεραπεία με το Dupixent ή εάν το άσθμα σας παραμένει ανεξέλεγκτο ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

#### Οφθαλμολογικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως πόνο στους οφθαλμούς ή μεταβολές της όρασης.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Dupixent δεν προορίζεται για χρήση σε **παιδιά κάτω των 12 ετών**. Για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα και άσθμα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας που θα συνταγογραφήσει την κατάλληλη προγεμισμένη σύριγγα Dupixent.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 6 μηνών.
- Η ασφάλεια και τα οφέλη του Dupixent δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά με άσθμα ηλικίας κάτω των 6 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Dupixent**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό.

#### **Άλλα φάρμακα για το άσθμα**

Μην σταματήσετε ή μειώσετε τα φάρμακα για το άσθμα σας, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

- Αυτά τα φάρμακα (ειδικά αυτά που ονομάζονται *κορτικοστεροειδή*) πρέπει να σταματήσουν σταδιακά.
- Αυτό θα πρέπει να γίνει υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας και ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στο Dupixent.

#### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Ως εκ τούτου, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Dupixent κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν ο γιατρός σας συμβουλεύσει να το χρησιμοποιήσετε.
- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Dupixent. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Dupixent δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

#### **Το Dupixent περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου σε κάθε δόση των 200 mg, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dupixent**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο Dupixent θα λάβετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

Συνιστώμενη δόση σε εφήβους με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις (κάθε δεύτερη εβδομάδα)
μικρότερο από 60 kg	400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg)	200 mg
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
15 kg έως κάτω των 60 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg) την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 300 mg την Ημέρα 15	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες*</b> ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά τη δόση της 15ης ημέρας
60 kg και άνω	600 mg (δύο ενέσεις των 300 mg)	300 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

\*Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα με βάση την εκτίμηση του ιατρού.

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών με ατοπική δερματίτιδα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση	Επόμενες δόσεις
5 kg έως κάτω των 15 kg	200 mg (μία ένεση των 200 mg)	200 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
15 kg έως κάτω των 30 kg	300 mg (μία ένεση των 300 mg)	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>

Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με άσθμα (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg).
- Ακολουθούμενη από 200 mg χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες με υποδόρια ένεση.

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και οι οποίοι είναι σε αγωγή με από του στόματος κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και συν-νοσηρότητα μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα ή σε ενήλικες με συνυπάρχουσα σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, η συνιστώμενη δόση του Dupixent είναι:

- Μία αρχική δόση των 600 mg (δύο ενέσεις 300 mg).
- Ακολουθούμενη από 300 mg που δίνονται κάθε δεύτερη εβδομάδα χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση.

Συνιστώμενη δόση σε παιδιά με άσθμα

Η συνιστώμενη δόση του Dupixent για παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών) με άσθμα βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική δόση και επόμενες δόσεις
15 έως κάτω των 30 kg	300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
30 kg έως κάτω των 60 kg	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b> ή 300 mg <b>κάθε 4 εβδομάδες</b>
60 kg και άνω	200 mg <b>κάθε δεύτερη εβδομάδα</b>

Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα και συνυπάρχουσα σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ο γιατρός θα αποφασίσει ποια δόση του Dupixent είναι κατάλληλη για εσάς.

### Ενίοντας το Dupixent

Το Dupixent χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν θα πρέπει να χορηγήσετε την ένεση του Dupixent μόνοι σας.

Πριν χορηγήσετε την ένεση του Dupixent μόνοι σας, θα πρέπει να έχετε εκπαιδευτεί καταλλήλως από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η ένεση του Dupixent μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί και από έναν φροντιστή μετά από κατάλληλη εκπαίδευση από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει μία δόση Dupixent (200 mg). Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διαβάστε προσεκτικά τις «Οδηγίες Χρήσης» που περιλαμβάνονται στο τέλος του φύλλου πριν χρησιμοποιήσετε το Dupixent.

### Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Dupixent από την κανονική ή εάν η δόση χορηγήθηκε πολύ νωρίς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Dupixent

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε μία δόση της ένεσης Dupixent, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Επίσης,

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση του Dupixent το συντομότερο δυνατό και ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε εβδομάδα από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε δεύτερη εβδομάδα** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση για να κάνετε την ένεση Dupixent.

Εάν το δοσολογικό σας πρόγραμμα είναι **κάθε 4 εβδομάδες** και παραλείψετε μία δόση Dupixent:

- χορηγήστε την ένεση Dupixent εντός 7 ημερών από τη δόση που παραλείψατε και κατόπιν συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα.
- εάν η δόση που παραλείψατε δεν χορηγηθεί εντός 7 ημερών, ξεκινήστε ένα νέο δοσολογικό πρόγραμμα χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες από τη χρονική στιγμή που θυμηθήκατε να κάνετε την ένεση Dupixent.

### Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Dupixent χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.



Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dupixent μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων αλλεργικών αντιδράσεων (αντιδράσεων υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αντίδρασης ορονοσίας και της αντίδρασης τύπου ορονοσίας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αναπνευστικά προβλήματα
- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του λαιμού ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- λιποθυμία, ζάλη, αίσθημα ζαλάδας (χαμηλή πίεση αίματος)
- πυρετό
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πρησμένους λεμφαδένες
- κνίδωση
- κνησμό
- αρθραλγία
- δερματικό εξάνθημα

Εάν αναπτύξετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε τη χρήση του Dupixent και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αντιδράσεις της θέσης ένεσης (π.χ., ερυθρότητα, πρήξιμο, κνησμός, πόνος, μώλωπες)
- ερυθρότητα και κνησμός του οφθαλμού
- λοίμωξη του οφθαλμού
- έρπης (στα χείλη και στο δέρμα)
- αύξηση ενός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, του φάρυγγα ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα)
- κνησμός, ερυθρότητα και πρήξιμο του βλεφάρου
- φλεγμονή της επιφάνειας των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (κερατίτιδα)
- εξάνθημα στο πρόσωπο ή ερυθρότητα
- ξηροφθαλμία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας)
- έλκη στην εξωτερική διαυγή στιβάδα των ματιών, μερικές φορές με θολή όραση (ελκώδης κερατίτιδα)

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών με άσθμα

**Συχνές:** εντερικά παράσιτα (οξυουρίαση)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Dupixent

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Εάν είναι απαραίτητο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να απομακρυνθεί από το ψυγείο και να διατηρηθεί στη συσκευασία για έως 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C, προστατευόμενη από το φως. Η ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί. Η συσκευασία πρέπει να απορρίπτεται εάν παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 14 ημέρες ή εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή ότι περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Dupixent

- Η δραστική ουσία είναι το dupilumab.
- Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg dupilumab σε 1,14 mL ενέσιμου διαλύματος (ένεση).
- Τα άλλα συστατικά είναι Μονοϋδροχλωρική L-Αργινίνη, L-Ιστιδίνη, Μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική L-Ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80 (E 433), Οξικό τριυδρικό νάτριο, Οξικό οξύ παγόμορφο (E 260), Σακχαρόζη, Ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Dupixent και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dupixent είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα που παρέχεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να έχει είτε στρογγυλό πώμα και οβάλ παράθυρο παρατήρησης που περιβάλλεται από ένα βέλος, είτε τετράγωνο πώμα με ραβδώσεις και οβάλ παράθυρο παρατήρησης χωρίς βέλος. Παρότι υπάρχουν μικρές διαφορές στην εμφάνιση των δύο προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας, και οι δύο λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο.

Το Dupixent διατίθεται ως 200 mg προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας σε συσκευασία που περιέχει 1, 2 ή 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας ή σε συσκευασία που περιέχει 6 (2 συσκευασίες των 3) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
Γαλλία

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

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

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

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

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555

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

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

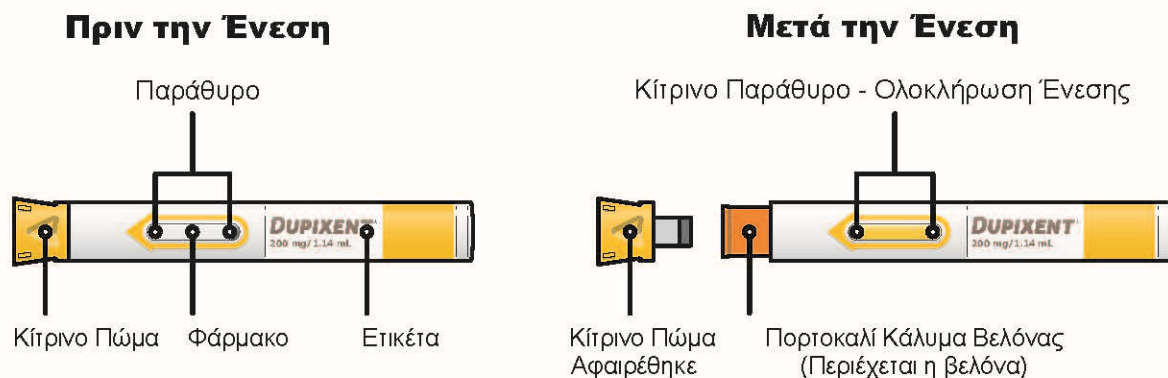
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας dupilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας του Durixent.



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μιας χρήσης. Περιέχει 200 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Δεν πρέπει εσείς ή κάποιο άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Durixent προορίζεται μόνο για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας .
- Ζητήστε από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει να σας δείξει το σωστό τρόπο χρήσης της σύριγγας πριν χορηγήσετε την ένεση για πρώτη φορά.
- Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχει υποστεί ζημιά.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το κίτρινο πώμα λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα βελόνας με τα χέρια σας
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** αφαιρείτε το κίτρινο πώμα μέχρι τη στιγμή που θα χορηγήσετε την ένεση.
- **Μην** προσπαθήσετε να βάλετε το κίτρινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

### Πώς να φυλάσσετε το Durixent

- Φυλάσσετε την(τις) προγεμισμένη(-ες) συσκευή(-ές) τύπου πέννας και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να τις προστατεύσετε από το φως.
- **Μη** φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Durixent εντός 14 ημερών.
- **Ποτέ μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

- **Μην** καταψύχετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

## A: Προετοιμασία

### A1. Συλλογή απαιτούμενων

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα Δ)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

### A2. Ελέγξτε την επισήμανση


- Επιβεβαιώστε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.

#### ΕΛΕΓΞΤΕ ΤΗΝ ΕΤΙΚΕΤΑ



### A3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

 **Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.**

 **Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.**

#### Ημερομηνία Λήξης




### A4. Ελέγξτε το φάρμακο

Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

*Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.*

 **Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει ορατές νιφάδες ή σωματίδια.**



Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το παράθυρο είναι κίτρινο.



#### A5. Περιμένετε για 30 λεπτά

Ακουμπήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε μια επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C) με φυσικό τρόπο για τουλάχιστον 30 λεπτά.



Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.



Μην τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.



Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερες από 14 ημέρες.



#### B. Επιλογή της θέσης ένεσης

B1. Συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι:

- Μηρός
- Στόμαχος εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.

- **Άνω μέρος του βραχίονα.** Εάν ένας φροντιστής, σας χορηγήσει τη δόση σας, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

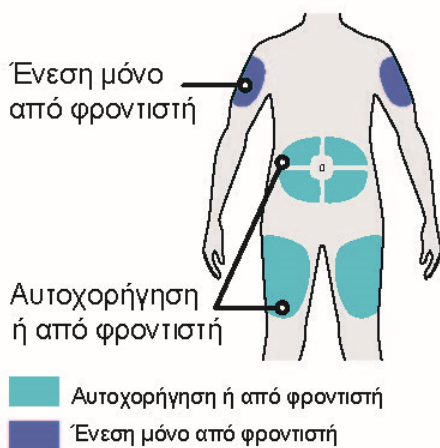
Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση Dupixent.



**Μην κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.**



**Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



### **B2: Πλύνετε τα χέρια σας.**

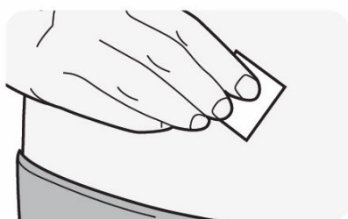


### **B3. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης**

- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.
- Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.



**Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.**



## **Γ. Χορήγηση της ένεσης**

### **Γ1. Αφαίρεση του κίτρινου πώματος**



Τραβήξτε το κίτρινο πώμα μακριά.

Μην περιστρέφετε το κίτρινο πώμα για να το αφαιρέσετε.

Μην αφαιρείτε το κίτρινο πώμα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Μην πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.

**!** Μην τοποθετείτε ξανά το κίτρινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αφού το έχετε αφαιρέσει.



## Γ2. Τοποθέτηση

- Όταν τοποθετείτε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας, κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε να βλέπετε το παράθυρο.
- Τοποθετήστε το πορτοκαλί κάλυμμα βελόνας στο δέρμα σας σε γωνία περίπου 90 μοιρών.

**!** Μην πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.

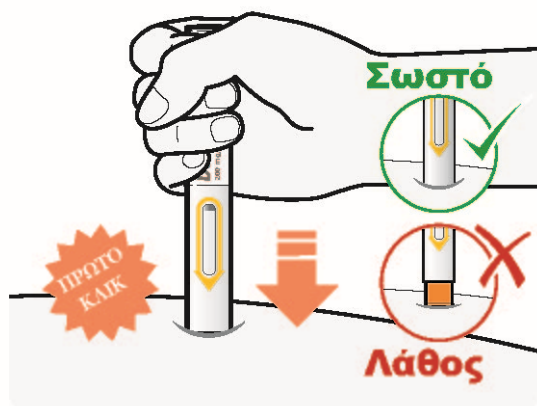


## Γ3. Πιέστε προς τα κάτω

Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά στο δέρμα σας μέχρι να μην βλέπετε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας και κρατήστε την.

- Όταν ξεκινήσει η ένεση, θα ακουστεί ένα "κλικ".
- Το παράθυρο θα αρχίσει να γίνεται κίτρινο.

Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως και 20 δευτερόλεπτα.



#### Γ4. Κρατήστε σταθερά

Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σταθερά στο δέρμα σας.

- Μπορεί να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ.
- Ελέγξτε ότι ολόκληρο το παράθυρο έχει γίνει κίτρινο.
- Στη συνέχεια μετρήστε αργά έως το 5.
- Στη συνέχεια, σηκώστε την πένα πάνω από το δέρμα, η ένεσή σας είναι πλήρης.

Εάν το παράθυρο δεν είναι πλήρως κίτρινο, αφαιρέστε τη συσκευή τύπου πένα και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας.



**Μην δώσετε στον εαυτό σας μια δεύτερη δόση χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.**

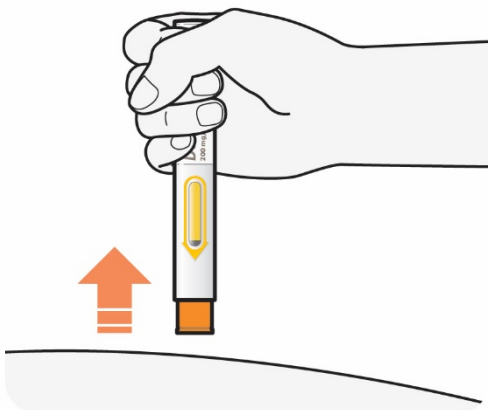


#### Γ5. Απομάκρυνση

- Αφού ολοκληρώσετε την ένεση, τραβήξτε προς τα πάνω για να αφαιρέσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το δέρμα και απορρίψτε αμέσως όπως περιγράφεται στην ενότητα Δ.
- Εάν δείτε αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφριά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.



**Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση.**



#### Δ. Απόρριψη

- Απορρίψτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας, (η βελόνα περιέχεται), και το κίτρινο πώμα της βελόνας σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα αμέσως μετά τη χρήση.

**Μην απορρίπτετε (πετάτε) τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (η βελόνα περιέχεται), και τα κίτρινα πώματα στα οικιακά σκουπίδια σας.**



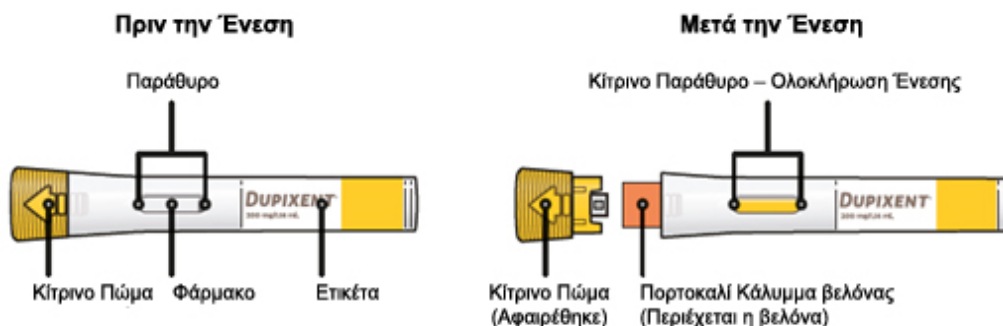
**Μην τοποθετείτε ξανά το κίτρινο πώμα.**



## Durixent 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Dupilumab

### Οδηγίες χρήσης

Σε αυτή την εικόνα απεικονίζονται τα μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας του Durixent.



### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτή η συσκευή είναι μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μιας χρήσης. Περιέχει 200 mg Durixent για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δεν πρέπει εσείς ή κάποιος άλλο άτομο να προσπαθήσετε να χορηγήσετε μόνοι σας την ένεση, εκτός εάν έχετε εκπαιδευτεί από τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, συνιστάται η χορήγηση του Durixent να γίνεται από ενήλικα ή υπό την επίβλεψη του ενήλικα. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Durixent προορίζεται μόνο για χρήση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω.

- Διαβάστε όλες τις οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Ρωτήστε τον επαγγελματία υγείας που σας φροντίζει πόσο συχνά θα πρέπει να χορηγείτε την ένεση.
- Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχει υποστεί ζημιά.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το κίτρινο πώμα λείπει ή δεν είναι σταθερά προσαρμοσμένο.
- **Μην** πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα βελόνας με τα δάχτυλά σας.
- **Μην** κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.
- **Μην** αφαιρείτε το κίτρινο πώμα μέχρι τη στιγμή που θα χορηγήσετε την ένεση.
- **Μην** προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το κίτρινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μην** επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

### Πώς να φυλάσσετε το Durixent

- Φυλάσσετε την(τις) προγεμισμένη(-ες) συσκευή(-ές) τύπου πέννας και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
- Να διατηρείτε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί και να τις φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C.
- Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να τις προστατεύσετε από το φως.
- **Μη** φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας σε θερμοκρασία δωματίου (<25°C) για περισσότερες από 14 ημέρες. Εάν χρειάζεται να βγάλετε οριστικά το κουτί από το ψυγείο, σημειώστε την ημερομηνία εξόδου στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο εξωτερικό κουτί και χρησιμοποιήστε το Durixent εντός 14 ημερών.

- Ποτέ **μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μην** καταψύχετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.
- **Μην** τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

## A: Προετοιμασία

### A1. Συλλογή απαιτούμενων

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα:

- την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα του Dupixent
- 1 μαντήλι με οινόπνευμα\*
- 1 κομμάτι βαμβάκι ή γάζα\*
- έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα\* (Βλ. Βήμα Δ)

\*Υλικά που δεν περιλαμβάνονται στο κουτί

### A2. Ελέγξτε την επισήμανση

- Επιβεβαιώστε ότι έχετε το σωστό προϊόν και τη σωστή δόση.



### A3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης

**⚠ Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.**

**⚠ Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.**



### A4. Ελέγξτε το φάρμακο

Ελέγξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα.

Ελέγξτε εάν το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

*Σημείωση: Μπορεί να δείτε μια φυσαλίδα αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.*

**⚠** Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή εάν περιέχει ορατές νιφάδες ή σωματίδια.

**⚠** Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν το παράθυρο είναι κίτρινο.



#### A5. Περιμένετε για 30 λεπτά

Ακουμπήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε μια επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C) με φυσικό τρόπο για τουλάχιστον 30 λεπτά.

**⚠** Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή απευθείας ηλιακό φως.

**⚠** Μην τοποθετείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε σημείο όπου εκτίθεται απευθείας στο ηλιακό φως.

**⚠** Μη φυλάσσετε το Dupixent σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 14 ημέρες.



#### B. Επιλογή της θέσης ένεσης

B1. Συνιστώμενες θέσεις ένεσης είναι:

- Μηρός

- **Στόμαχος** εκτός της περιοχής που βρίσκεται έως 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό σας.
- **Άνω μέρος του βραχίονα** Εάν ένας φροντιστής σας χορηγήσει τη δόση σας, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Να επιλέγετε διαφορετική θέση χορήγησης για κάθε ένεση Dupixent.

**⚠ Μην κάνετε την ένεση πάνω από τα ρούχα.**

**⚠ Μη χορηγείτε την ένεση σε ευαίσθητο, κατεστραμμένο δέρμα ή σε δέρμα με μώλωπες ή ουλές.**



## B2. Πλύνετε τα χέρια σας



## B3. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.
- Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.

**⚠ Μην αγγίζετε ξανά τη θέση της ένεσης ή μη φυσάτε τη θέση της ένεσης πριν τη χορήγηση.**



## Γ. Χορήγηση της ένεσης

### Γ1. Αφαίρεση του κίτρινου πώματος

Τραβήξτε το κίτρινο πώμα μακριά.

Μην περιστρέφετε το κίτρινο πώμα για να το αφαιρέσετε.

Μην αφαιρείτε το κίτρινο πώμα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Μην πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.

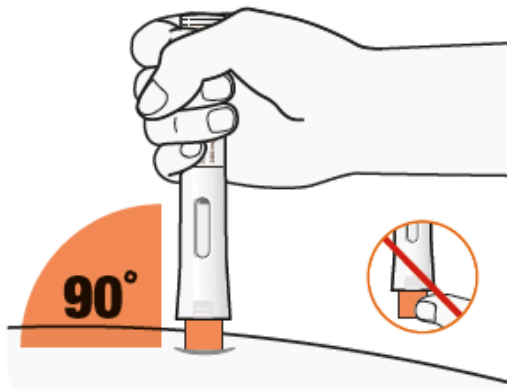
**⚠ Μην τοποθετείτε ξανά το κίτρινο πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας αφού το έχετε αφαιρέσει.**



### Γ2. Τοποθέτηση

- Όταν τοποθετείτε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας, κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας έτσι ώστε να βλέπετε το παράθυρο.
- Τοποθετήστε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας στο δέρμα σας σε γωνία περίπου 90 μοιρών.

**⚠ Μην πιέζετε ή αγγίζετε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας με τα δάχτυλά σας. Η βελόνα είναι μέσα.**



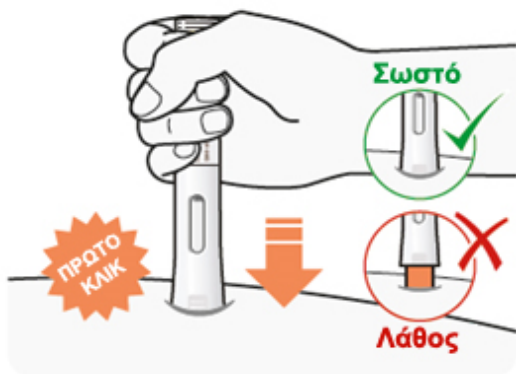
### Γ3. Πιέστε προς τα κάτω



Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά στο δέρμα σας μέχρι να μη βλέπετε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας και κρατήστε την.

- Όταν ξεκινήσει η ένεση, θα ακουστεί ένα "κλικ".
- Το παράθυρο θα αρχίσει να γίνεται κίτρινο.

Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως και 15 δευτερόλεπτα.



#### Γ4. Κρατήστε σταθερά

Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά στο δέρμα σας.

- Μπορεί να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ.
- Ελέγξτε ότι ολόκληρο το παράθυρο έχει γίνει κίτρινο.
- Στη συνέχεια μετρήστε αργά έως το 5.
- Στη συνέχεια, σηκώστε την πένα πάνω από το δέρμα, η ένεσή σας είναι πλήρης.

Εάν το παράθυρο δεν είναι πλήρως κίτρινο, αφαιρέστε τη συσκευή τύπου πέννας και επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας.

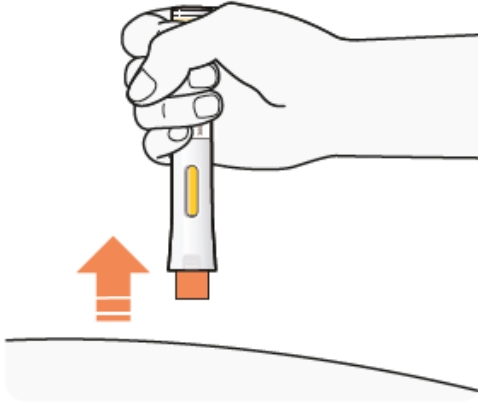
**⚠ Μην δώσετε στον εαυτό σας δεύτερη δόση χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.**



#### Γ5. Απομάκρυνση

- Αφού ολοκληρώσετε την ένεση, τραβήξτε προς τα πάνω για να αφαιρέσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα και απορρίψτε αμέσως όπως περιγράφεται στην ενότητα Δ.
- Εάν δείτε αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφριά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.

**⚠ Μην τρίβετε το δέρμα σας μετά την ένεση.**



#### Δ. Απόρριψη

- Απορρίψτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (η βελόνα περιέχεται) και τα κίτρινα πώματα σε έναν περιέκτη ανθεκτικό στα τρυπήματα αμέσως μετά τη χρήση.

**Μην** απορρίπτετε (πετάτε) τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας (η βελόνα περιέχεται) και τα κίτρινα πώματα στα οικιακά σκουπίδια σας.

**⚠ Μην τοποθετείτε ξανά το κίτρινο πώμα.**

