

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık meslek mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUPIXENT 150 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör 2 mL çözeltide 300 mg (150 mg/mL) dupilumab içerir.

Dupilumab, interlökin (IL)-4 reseptör alfaya karşı tamamen bir insan monoklonal antikorudur. Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilir ve IL-4/IL-13 sinyalini inhibe eder.

Yardımcı maddeler:

	<u>Her mL'de</u>
Sodyum asetat trihidrat	1,3 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Yaklaşık 5,9 pH değerine sahip, görünür parçacıklardan arındırılmış, berrak veya hafif bulanık, renksiz veya soluk sarı renkli steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DUPIXENT, sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli atopik dermatitli yetişkin ve 12 yaş ve üzeri adolesan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli:

Tedavi atopik dermatitin tanı ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin Hastalar

Yetişkin hastalar için önerilen dupilumab dozu, 600 mg'lık bir başlangıç dozu (300 mg'lık iki enjeksiyon), bunu takiben iki haftada bir subkütan enjeksiyon olarak verilen 300 mg'dır.

Adolesan Hastalar (12-17 yaş)

12 ila 17 yaş aralığındaki adolesan hastalar için önerilen dupilumab dozu Tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 1: Atopik dermatitli 12 ila 17 yaş arasındaki adolesan hastalarda subkütan uygulamaya yönelik dupilumab dozu

Hastanın Vücut Ağırlığı	Başlangıç Dozu	Sonraki Dozlar (iki haftada bir)
60 kg ve üzeri	600 mg (iki adet 300 mg enjeksiyon)	300 mg

Dupilumab topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri ile birlikte veya bunlar olmadan kullanılabilir.

16 haftalık atopik dermatit tedavisinden sonra yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Kısmi cevap veren bazı hastalarda 16. haftadan sonra tedaviye devam edilmesi durumunda klinik iyileşme daha belirgin olabilir. Dupilumab tedavisine ara verilmesi durumunda tekrar başlandığında tedavi başarılı olabilir.

Kaçırılan doz

Bir doz atlanırsa, mümkün olan en kısa sürede doz uygulanmalıdır. Daha sonra, düzenli olarak planlanan zamanda dozlamaya devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Subkütan yolla uygulanır.

Dupilumab, göbek deliği çevresindeki 5 cm'lik alan hariç olmak üzere karın veya uyluk bölgesine subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır. Enjeksiyonu başka biri uygularsa, üst kol da kullanılabilir.

Başlangıç 600 mg'lık doz için, farklı enjeksiyon bölgesine ardışık olarak iki 300 mg enjeksiyon uygulanmalıdır.

Her bir enjeksiyon ile birlikte enjeksiyon bölgesinin yerinin dönüşümlü olarak değiştirilmesi önerilmektedir. Dupilumab, hassas, hasarlı veya ezikler ya da yara izleri bulunan cilde enjekte edilmemelidir.

Sağlık uzmanı uygun olduğuna karar verirse bir hasta kendine dupilumab enjekte edebilir veya hastanın bakıcısı dupilumabı uygulayabilir. İlaç kullanılmadan önce Kullanma Talimatı'na göre DUPIXENT'in hazırlanması ve uygulanması konusunda hastalara ve/veya hasta bakıcılarına uygun eğitim verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Dupilumabın 12 yaşın altındaki atopik dermatitli çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer:*Vücut ağırlığı*

Atopik dermatitli yetişkin hastalar için vücut ağırlığına göre doz ayarlaması önerilmemektedir. (bkz. Bölüm 5.2).

Atopik dermatitli 12 ila 17 yaş arasındaki hastalar için, önerilen doz; iki haftada bir 300 mg (≥ 60 kg)'dır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dupilumab tedavisi başlatıldıktan sonra sistemik, topikal veya inhale kortikosteroidler aniden durdurulmamalıdır. Uygun olan durumlarda kortikosteroid dozunda yapılacak azaltmalar kademeli olarak ve doğrudan hekim gözetimi altında yapılmalıdır. Kortikosteroid dozunun azaltılması sistemik geri çekilme semptomlarıyla ilişkilendirilebilir ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisinin daha önce baskıladığı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Tip 2 inflamasyon biyomarkerleri sistemik kortikosteroid kullanımı ile baskılanabilir. Oral kortikosteroid kullanan hastalarda tip 2 durumu belirlemek için bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Aşırı duyarlılık

Sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (ani veya gecikmeli) meydana gelirse, dupilumab uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve serum hastalığı / serum hastalığı benzeri reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Dupilumab enjeksiyonundan sonra anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem dakikalar ile yedi gün arasında meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Helmint enfeksiyonu

Bilinen helmint enfeksiyonları olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Dupilumab, IL-4 / IL-13 sinyalini inhibe ederek helmint enfeksiyonlarına karşı immün yanıtı etkileyebilir. Önceden var olan helmint enfeksiyonlarına sahip hastalar dupilumab başlatılmadan önce tedavi edilmelidir. Hastalar, dupilumab tedavisi alırken enfekte olurlarsa ve anti-helmint tedavisine cevap vermezlerse, enfeksiyon ortadan kalkıncaya kadar, dupilumab tedavisi kesilmelidir.

Konjunktivit ve keratit ile ilgili olaylar

Dupilumab ile konjunktivit ve keratite bağlı olaylar, ağırlıklı olarak atopik dermatit hastalarında bildirilmiştir. Bazı hastalarda, konjunktivit veya keratit ile ilişkili görme bozuklukları (örn. Bulanık görme) raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalara yeni başlayan veya kötüleşen göz semptomlarını sağlık uzmanlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Standart tedaviyi takiben düzelmeyen konjunktivit veya keratiti düşündürülen belirti ve semptomlar geliştiren dupilumab ile tedavi edilen hastalar, uygun şekilde oftalmolojik muayeneye tabi tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Eş zamanlı astımı olan atopik dermatit hastaları

Eş zamanlı astımı olan ve orta-şiddetli atopik dermatiti için dupilumab alan hastalar hekimlerine danışmadan astım tedavilerini ayarlamamalı veya durdurmamalıdır. Eş zamanlı olarak astımı olan hastalar, dupilumabın kesilmesini takiben dikkatle izlenmelidir.

Aşılar

Klinik güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için, canlı ve canlı atenüe aşılar dupilumabla eş zamanlı verilmemelidir. Tdap aşısı ve meningokokkal polisakkarit aşısına verilen immün yanıtları incelenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Hastaların dupilumab tedavisinden önce mevcut immünizasyon kılavuzlarına göre canlı ve canlı atenüe immünizasyon açısından güncellenmesi önerilmektedir.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her 300 mg dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Atopik dermatitli hastaların 16 hafta boyunca haftada bir kez 300 mg dupilumab ile tedavi edildiği bir çalışmada aşılama karşı immün yanıtlar değerlendirilmiştir. 12 haftalık dupilumab uygulamasından sonra, hastalar bir Tdap aşısı (T hücresi bağımlı) ve bir meningokok polisakkarit aşısı (T hücrelerinden bağımsız) ile aşılanmış ve immün yanıtları 4 hafta sonra değerlendirilmiştir. Hem tetanoz aşısı hem de meningokok polisakkarit aşısına karşı antikor yanıtları, dupilumab ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir. Çalışmada canlı olmayan aşılar ve dupilumab arasında herhangi bir olumsuz etkileşim not edilmemiştir.

Bu nedenle, dupilumab alan hastalar eş zamanlı inaktif veya canlı olmayan aşılar alabilirler. Canlı aşılarla ilişkin bilgilendirme için, bkz. Bölüm 4.4.

AD hastalarının klinik bir çalışmada, dupilumabın CYP substratlarının farmakokinetiği (FK) üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, dupilumabın CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP2C9 aktivitesi üzerinde klinik olarak ilişkili etkilerini göstermemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dupilumab ile çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda bir çalışma yürütülmemiştir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dupilumabın kullanımından elde edilen sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3).

Dupilumab, gebelik sırasında potansiyel yararın sadece fetüse karşı potansiyel riski almaya değer olduğunda kullanılmalıdır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Dupilumabın insan sütüne geçip geçmediği veya yutulduğunda sistemik olarak absorbe edilip edilmediği bilinmemektedir. Çocuk için emzirmenin yararının ve kadın için tedavinin yararının göz önünde bulundurulması suretiyle emzirmeyi veya dupilumab tedavisini bırakıp bırakmama kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, fertilite bozukluğu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dupilumabın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Dupilumabın atopik dermatit, astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP) hastalarında yapılmış kontrollü klinik çalışmalarında en yaygın advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ödem, kaşıntı, ağrı ve şişlik), konjunktivit, artralji oral herpes ve eozinofilidir. Serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonları ve ülseratif kreatit hastalığı olan seyrek vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Monoterapi atopik dermatit yetişkin çalışmalarında, advers olaylara bağlı tedaviyi bırakan hastaların oranı plasebo grubunun % 1,9'u, dupilumab 300 mg Q2W grubunun % 1,9'u, dupilumab 300 mg QW grubunun % 1,5'idir. Yetişkinlerde eş zamanlı topikal kortikosteroidler (TKS) çalışmasında, advers olaylara bağlı tedaviyi bırakan hastaların oranı, plasebo + TCS grubunun % 7,6'sı, dupilumab 300 mg Q2W + TCS grubunun % 1,8'i ve dupilumab 300 mg QW + TCS grubunun % 2,9'udur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Dupilumab, atopik dermatit, astım ve CRSwNP hastalarının dahil olduğu 12 randomize, plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Pivot kontrollü çalışmalar, kontrollü dönemde dupilumab alan 4.206 hastayı ve plasebo alan 2.326 hastayı içermiştir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası verilerde atopik dermatit, astım ve CRSwNP hastalarında gözlemlenen, şu kategoriler: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$)

kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre sunulan advers reaksiyonlar Tablo 2’de listelenmektedir.

Tablo 2: Atopik dermatitli hastalardaki advers reaksiyonların listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
<i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</i>	Yaygın	Konjunktivit* Oral herpes*
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>	Yaygın	Eozinofili
<i>Bağışıklık sistem hastalıkları</i>	Seyrek Yaygın olmayan	Serum hastalığı Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar Anafilaktik reaksiyon Anjiyoödem
<i>Göz hastalıkları</i>	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek	Alerjik konjunktivit* Göz kaşıntısı** Blefarit** Keratit* Kuru göz** Ülseratif keratit**
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>	Yaygın olmayan	Yüzde döküntü veya kızarıklık
<i>Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>	Yaygın	Artralji
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ödem, kaşıntı, ağrı ve şişlik),

*Atopik dermatit çalışmalarında ağırlıklı olarak göz bozuklukları ve oral herpes görülmüştür.

**Atopik dermatit çalışmalarında göz kaşıntısı, blefarit ve kuru göz sıklıkları yaygın ve ülseratif keratit yaygın değildir.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Aşırı duyarlılık

Dupilumab uygulamasının ardından serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve anaflaktik reaksiyon, anjiyoödem çok seyrek vakada bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Konjunktivit ve keratit ilişkili olaylar

Konjunktivit ve keratit, dupilumab alan atopik dermatit hastalarında plaseboya oranla daha sık gerçekleşmiştir. Konjunktivitli ya da keratitli hastaların çoğu iyileşmiş veya tedavi süresi boyunca iyileşiyordu (bkz. Bölüm 4.4). 3 yıllık uzun süreli OLE atopik dermatit çalışmasında (AD-1225),

ilgili konjunktivit ve keratit oranları, plasebo kontrollü atopik dermatit çalışmalarındaki dupilumab kolundakilere benzer kalmıştır.

Egzema herpetikum

Egzema herpetikum, 16 haftalık atopik dermatit yetişkin monoterapi çalışmalarında dupilumab gruplarının <% 1'inde ve plasebo grubunun <% 1'inde bildirilmiştir. 52 haftalık atopik dermatit dupilumab + yetişkinlerde TCS çalışmasında, egzema herpetikum, dupilumab + TCS grubunun % 0,2'sinde ve plasebo + TCS grubunun % 1,9'unda bildirilmiştir. Bu oranlar, uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 3 yıl sabit kalmıştır.

Eozinofili

Dupilumabla tedavi edilen hastalarda, eozinofil sayımındaki bazala göre ortalama ilk artış plaseboyla tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Eozinofil sayımları çalışma tedavisi sırasında bazala yakın düzeylere düşmüştür. Ortalama kan eozinofil seviyeleri, 20. haftaya kadar bazal çizgisinin altına düşmüş ve uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 3 yıla kadar korunmuştur.

Tedavi gerektiren eozinofili (≥ 5.000 hücre/mcL), dupilumab ile tedavi edilen hastaların < % 2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların < % 0,5'inde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar

16 haftalık atopik dermatit monoterapi yetişkin klinik çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastaların % 1,0'ında ve dupilumab ile tedavi edilen hastaların % 0,5'inde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. 52 haftalık atopik dermatit CHRONOS yetişkin çalışmasında, plasebo ile tedavi edilen hastaların % 0,6'sında ve dupilumab ile tedavi edilen hastaların % 0,2'sinde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) ciddi enfeksiyon oranları 3 yıl sabit kalmıştır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, dupilumab ile immünojenisite potansiyeli bulunmaktadır.

Anti-İlaç Antikorları (ADA) yanıtları genellikle, dupilumab maruziyeti, güvenliliği veya etkililiğine dair etki ile ilişkili olmamıştır.

52 hafta boyunca 300 mg Q2W dupilumab alan atopik dermatit, astım ve CRSwNP hastalarının yaklaşık %5'inde dupilumaba ADA gelişmiştir; yaklaşık %2'sinde kalıcı ADA yanıtları vardı ve yaklaşık %2'sinde nötralize edici antikorlar vardı. Uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 3 yıla kadar dupilumab ile tedavi edilen atopik dermatitli erişkin hastalarda benzer ADA yanıtları gözlenmiştir. 16 hafta boyunca 200 mg ya da 300 mg Q2W dupilumab alan atopik dermatitli adolesan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada adolesanların yaklaşık %16'sında dupilumaba antikor gelişti. Yaklaşık %3'ü kalıcı ADA yanıtları sergiledi ve yaklaşık %5'i nötralize edici antikorlara sahipti.

Yaş veya popülasyona bakılmaksızın, plasebo gruplarındaki hastaların yaklaşık % 2 ila 4'ü de dupilumab antikorları için pozitif; yaklaşık %2'si kalıcı ADA yanıtı göstermişti ve yaklaşık %1'i nötralize edici antikorlara sahipti.

% 1'inden daha az onaylanmış dozaj rejimlerinde dupilumab alan hasta, maruziyet ve etkililik azalmasıyla ilişkili yüksek titreli ADA yanıtları sergilemiştir. Bununla birlikte, yüksek ADA titreleri ile ilişkili serum hastalığı olan bir hasta ve serum hastalığı benzeri reaksiyonu olan bir hasta (<% 0,1) bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Atopik dermatitli adolesan hastalar (12-17 yaş)

Dupilumabın güvenliliği, 12 ila 17 yaşında olan ve orta ile şiddetli atopik dermatit hastası 250 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada incelenmiştir (AD-1526). Dupilumabın 16. haftaya kadar bu hastalarda izlenen güvenlilik profili atopik dermatit hastası erişkinlerde yapılan çalışmalarda görülen güvenlilik profiline benzerdir.

Uzun dönem güvenlilik

Atopik dermatit

Yetişkin atopik dermatit hastalarında 52 hafta boyunca dupilumab + TCS'nin (CHRONOS) güvenlilik profili, 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıydı. Dupilumabın uzun vadeli güvenliliği, 6 ila 17 yaş arası orta-şiddetli atopik dermatitli hastalarda açık etiketli bir uzatma çalışmasında değerlendirildi (AD-1434). 52 hafta boyunca takip edilen hastalarda dupilumabın güvenlilik profili, AD-1526 ve AD-1652 çalışmalarında 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profiline benzerdi. Çocuklarda ve adolesanlarda gözlenen dupilumabın uzun vadeli güvenlilik profili, atopik dermatitli yetişkinlerde izlenenle tutarlıydı.

Bir faz 3, çok merkezli, açık etiketli uzatma (OLE) çalışmasında (AD-1225), orta ile şiddetli atopik dermatitli 2.677 yetişkinde, tekrarlanan dupilumab dozlarının uzun vadeli güvenliliği haftalık 300 mg dozlamaya (%99,7) maruz kalan ve çalışmanın en az 148 haftasını tamamlayan 347 kişide değerlendirildi. Bu çalışmada 3 yıla kadar gözlemlenen uzun vadeli güvenlilik profili, genellikle dupilumabın kontrollü çalışmalarda gözlenen güvenlilik profili ile tutarlıydı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi önem taşımaktadır. Tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesini sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dupilumab doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta herhangi bir advers reaksiyonların belirti veya semptomları için izlenmeli ve hemen uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik preparatlar, dermatit ajanları, kortikosteroidler hariç
ATC kodu: D11AH05

Etki mekanizması

Dupilumab, interlökin-4 ve interlökin-13 sinyallerini inhibe eden rekombinant bir insan IgG4 monoklonal antikordur. Dupilumab, Tip I reseptörü (IL-4R α / γ c) yoluyla IL-4 sinyalini ve Tip II reseptörü (IL-4R α /IL-13R α) yoluyla IL-4 ve IL-13 sinyalini inhibe eder. IL-4 ve IL-13 insan tip 2 inflamatuvar hastalığı olan atopik dermatit için temel itici güçlerdir. Hastalarda IL-4 / IL-13

yolunun dupilumab ile bloke edilmesi, tip 2 inflamasyonun aracılarının çoğunu azaltır.

Farmakodinamik etkiler

Atopik dermatit klinik çalışmalarında, dupilumab ile tedavi, serumdaki timüs ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (TARC/CCL17), total serum IgE ve alerjene özgü IgE gibi tip 2 immünite biyobelirteçleri konsantrasyonlarında başlangıç değerden azalmalar ile ilişkilendirilmiştir. Dupilumab tedavisi ile, AD hastalığının aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili bir biyobelirteç olan laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesinde düşüş gözlemlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Atopik dermatitli yetişkin hastalar

Dupilumabın monoterapi olarak ve eş zamanlı topikal kortikosteroidler ile birlikte etkililiği ve güvenliliği, Araştırmacının Küresel Değerlendirme (IGA) skoru ≥ 3 , bir Egzema Bölgesi ve Şiddet İndeksi (EASI) skoru ≥ 16 ve minimum vücut yüzey alanı (BSA) tutulumu $\geq 10\%$ olarak tanımlanan orta ila şiddetli derecede atopik dermatit (AD) olan 18 yaş ve üstü 2.119 hastada üç pivotal randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (SOLO 1, SOLO 2 ve CHRONOS) değerlendirilmiştir. Üç çalışmaya dahil edilen uygun hastalar daha önce topikal ilaca yetersiz yanıt vermiştir.

Her üç çalışmada da, hastalar 1) birinci günde 600 mg'lık bir dupilumab (300 mg'lık iki enjeksiyon) başlangıç dozu, ardından her iki haftada bir 300 mg (Q2W); 2) birinci günde 600 mg'lık bir dupilumab başlangıç dozu, ardından haftada bir kez 300 mg (QW); veya 3) eşleşen dozlarda plasebo almışlardır. Dupilumab, tüm çalışmalarda subkütan (SC) enjeksiyon ile uygulanmıştır. Atopik dermatitin tolere edilemeyen semptomlarını kontrol etmek için gerekirse, hastalara araştırmacının takdirine bağlı olarak kurtarma tedavisi (daha yüksek güçlü topikal steroidler veya sistemik immünosüpresanlar içeren tedavi) verilmesine izin verilmiştir. Kurtarma tedavisi alan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

SOLO 1, 16 haftalık tedavi süresince 671 hastayı (plasebo için 224, dupilumab 300 mg Q2W için 224 ve dupilumab 300 mg QW için 223) kaydetmiştir.

SOLO 2, 16 haftalık tedavi süresince 708 hastayı (plasebo için 236, dupilumab 300 mg Q2W için 233 ve dupilumab 300 mg QW için 239) kaydetmiştir.

CHRONOS, 52 haftalık tedavi süresince 740 hastayı (plasebo + topikal kortikosteroid (TCS) için 315, dupilumab 300 mg Q2W + TCS için 106 ve dupilumab 300 mg QW + TCS için 319) kaydetmiştir. Hastalar, standart bir rejim kullanarak başlangıçta başlayan eş zamanlı TCS ile birlikte dupilumab veya plasebo almıştır. Hastaların topikal kalsinörin inhibitörleri (TCI) kullanmalarına da izin verilmiştir.

Sonlanım noktaları

Her üç pivotal araştırmada da, ortak birincil sonlanım noktaları, başlangıçtan 16. haftaya kadar 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puanlık bir azalma ile birlikte IGA 0 veya 1 (“temiz” veya “neredeyse temiz”) olan hastaların oranı ve EASI (EASI-75)'de en az % 75'lik iyileşmesi olan hastaların oranıydı.. Değerlendirilen diğer sonuçlar, başlangıçtan 16. haftaya kadar EASI (EASI-50 ve EASI-90)'de sırasıyla en az % 50 ve % 90'lık iyileşmesi olan hastaların oranını, pik pruritus numerik Değerlendirme Ölçeği (NRS) ile ölçüldüğü gibi kaşıntıda azalma ve SCORing Atopik Dermatit (SCORAD) ölçülen yüzde değişimi içermiştir. Ek ikincil sonlanım noktaları, başlangıçtan 16. haftaya kadar Hasta Odaklı Egzema Ölçeği (POEM), Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI)

ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) skorlarında ortalama değişimi içermiştir. CHRONOS'ta etkililik, 52. haftada da değerlendirilmiştir.

Başlangıç Özellikleri

Monoterapi çalışmalarında (SOLO 1 ve SOLO 2), tüm tedavi grupları boyunca ortalama yaş 38,3, ortalama ağırlık 76,9 kg, % 42,1 kadın, % 68,1 beyaz, % 21,8 Asyalı ve % 6,8 siyahi olmuştur. Bu çalışmalarda hastaların % 51,6'sı başlangıç IGA 3 (orta AD) skoruna, hastaların % 48,3'ü başlangıç IGA 4 (şiddetli AD) skoruna sahipti, hastaların % 32,4'ü daha önce sistemik immünsüpresan almıştır. Başlangıç ortalama EASI skoru 33,0, başlangıç haftalık ortalama pruritus NRS 7,4; başlangıçta ortalama SCORAD skoru 67,8; başlangıç ortalama POEM skoru 20,5; başlangıç ortalama DLQI 15, başlangıç ortalama HADS toplam skoru 13,3 olmuştur. Eş zamanlı TCS çalışmasında (CHRONOS), tüm tedavi grupları boyunca, yaş ortalaması 37,1, ortalama ağırlık 74,5 kg, % 39,7'si kadın, % 66,2'si beyaz, % 27,2'si Asyalı ve % 4,6'sı siyahi olmuştur. Bu çalışmada hastaların % 53,1'nin başlangıçta IGA skoru 3 ve % 46,9'nun başlangıçta IGA skoru 4 olmuştur ve hastaların % 33,6'sı önceden sistemik immünosüpresanlar almıştır. Başlangıç ortalama EASI skoru 32,5, başlangıç haftalık pruritus NRS değeri 7,3, başlangıç ortalama SCORAD skoru 66,4, başlangıç ortalama POEM skoru 20,1, başlangıç ortalama DLQI 14,5 ve başlangıç ortalama HADS toplam skor 12,7 olmuştur.

Klinik Yanıt

16 Haftalık Monoterapi Çalışmaları (SOLO 1 ve SOLO 2)

SOLO 1 ve SOLO 2'de, dupilumaba randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, plaseboya kıyasla başlangıçtan 16 haftaya kadar IGA 0 veya 1 yanıtını, EASI-75'i ve/veya pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık bir iyileşmeyi elde etmiştir (bkz. Tablo 3).

Dupilumaba, randomize edilen hastaların anlamlı derecede daha büyük bir oranı, pruritus NRS'de plaseboya kıyasla hızlı bir iyileşme sağlamıştır (2. Haftaya kadar ≥ 4 puanlık erken iyileşme; $p < 0,01$) ve pruritus NRS'de yanıt veren hastaların oranı tedavi süresince artmaya devam etmiştir. Pruritus NRS'deki iyileşme atopik dermatitin objektif bulgularının iyileşmesi ile birlikte ortaya çıkmıştır.

Şekil 1 ve Şekil 2, 16. haftaya kadar sırasıyla EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi ve NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi göstermektedir.

Tablo 3: Dupilumab monoterapisinin 16. Haftadaki etkililik sonuçları (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
<i>Randomize hastalar</i>	224	224	223	236	233	239
IGA 0 veya 1 ^b , % yanıt verenler ^c	% 10,3	% 37,9 ^e	% 37,2 ^e	% 8,5	% 36,1 ^e	% 36,4 ^e
EASI-50, % yanıt verenler ^c	% 24,6	% 68,8 ^e	% 61 ^e	% 22	% 65,2 ^e	% 61,1 ^e
EASI-75, % yanıt verenler ^c	% 14,7	% 51,3 ^e	% 52,5 ^e	% 11,9	% 44,2 ^e	% 48,1 ^e
EASI-90, % yanıt verenler ^c	% 7,6	% 35,7 ^e	% 33,2 ^e	% 7,2	% 30 ^e	% 30,5 ^e

EASI, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -37,6 (3,28)	% -72,3 ^e (2,63)	% -72 ^e (2,56)	% -30,9 (2,97)	% -67,1 ^e (2,52)	% -69,1 ^e (2,49)
SCORAD, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -29 (3,21)	% -57,7 ^e (2,11)	% -57 ^e (2,11)	% -19,7 (2,52)	% -51,1 ^e (2,02)	% -53,5 ^e (2,03)
Pruritus NRS, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -26,1 (3,02)	% -51 ^e (2,5)	% -48,9 ^e (2,6)	% -15,4 (2,98)	% -44,3 ^e (2,28)	% -48,3 ^e (2,35)
Başlangıç pruritus NRS skoru ≥ 4 olan hasta sayısı	212	213	201	221	225	228
Pruritus NRS (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler ^{c,d}	% 12,3	% 40,8 ^e	% 40,3 ^e	% 9,5	% 36 ^e	% 39 ^e

LS = en küçük kareler; SE = standart hata

^a Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir

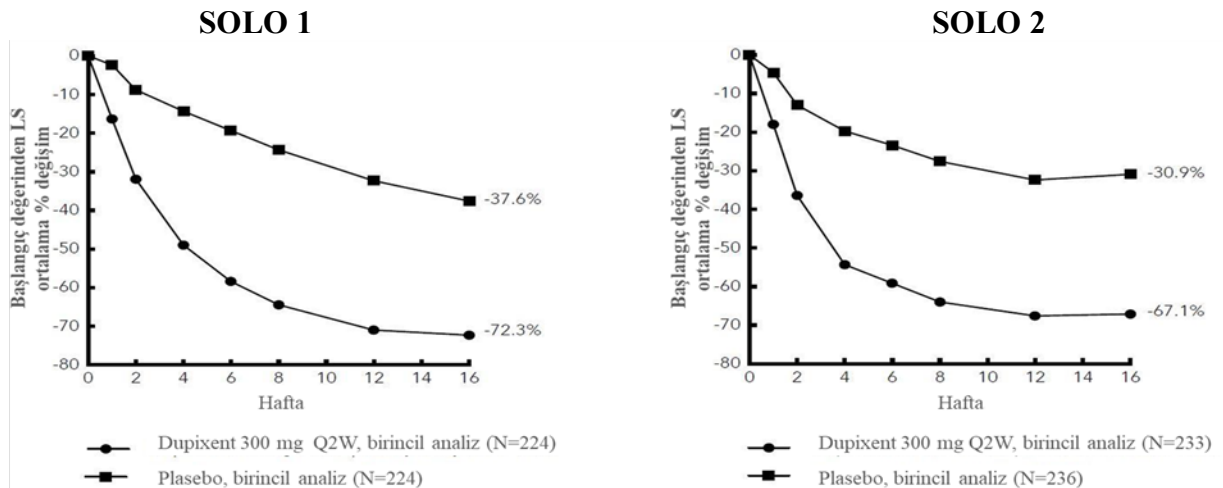
^b Yanıt verenler, 0-4 IGA ölçeğinde > 2 puanlık bir azalma ile birlikte IGA 0 veya 1 (“açık” veya “neredeyse açık”) olan bir hasta olarak tanımlanmıştır.

^c Kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^d Dupilumab tedavisinde hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, 2.haftada plaseboya kıyasla pruritus NRS’de ≥ 4 puanlık iyileşme göstermiştir (p < 0,01).

^e p değeri < 0,0001

Şekil 1: SOLO 1^a ve SOLO 2^a (FAS)^b’de EASI’da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim

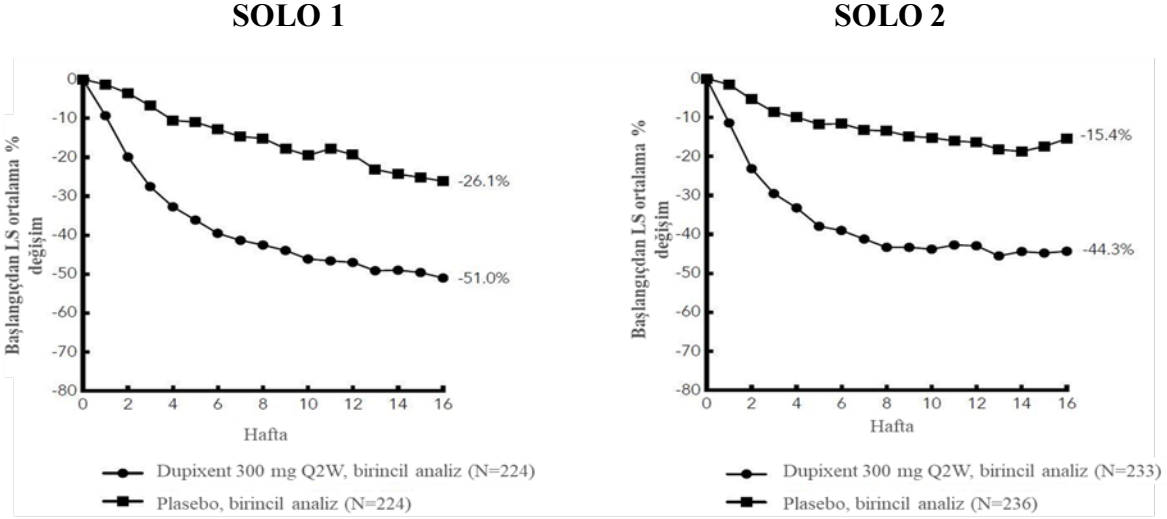


LS = en küçük kareler

^a Etkililik sonlanım noktalarının birincil analizlerinde, kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^b Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

Şekil 2: SOLO 1^a ve SOLO 2^a (FAS)^b'de NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim



LS = en küçük kareler

^a Etkililik sonlanım noktalarının birincil analizlerinde, kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^b Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

SOLO 1 ve SOLO 2'de, alt gruplarda (ağırlık, yaş, cinsiyet, ırk ve immünsüpresanlar dahil olmak üzere tedavi geçmişi) tedavi etkileri, genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlı olmuştur.

52 Haftalık Eş zamanlı Topikal Kortikosteroid (TCS) Çalışması (CHRONOS)

CHRONOS'ta, dupilumab 300 mg Q2W + TCS'ye randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, plasebo + TCS'ye kıyasla başlangıçtan 16. haftaya ve 52. haftaya kadar IGA 0 veya 1 yanıtı, EASI-75'i ve/veya pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık bir iyileşme elde etmiştir (bkz. Tablo 4).

Randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı Dupilumab + TCS ile, plasebo + TCS'ye kıyasla pruritus NRS'de (daha 2. haftada ≥ 4 puanlık iyileşme olarak tanımlanmıştır; $p < 0,05$) hızlı bir iyileşme elde etmiştir ve pruritus NRS'de yanıt veren hastaların oranı tedavi süresince artmaya devam etmiştir. Pruritus NRS'de iyileşme atopik dermatitin objektif bulgularının iyileşmesi ile birlikte ortaya çıkmıştır.

Şekil 3 ve Şekil 4 sırasıyla, CHRONOS'ta 52. Haftaya kadar EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi ve NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi göstermektedir.

Tablo 4: CHRONOS'ta 16. Hafta ve 52. Haftada dupilumabın eş zamanlı TCS^a ile etkililik sonuçları

	16. Hafta (FAS) ^b			52. Hafta (FAS 52. Hafta) ^b		
	Plasebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Plasebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomize hastalar	315	106	319	264	89	270
IGA 0 veya 1 ^c , % yanıt veren ^d	% 12,4	% 38,7 ^f	% 39,2 ^f	% 12,5	% 36 ^f	% 40 ^f
EASI-50, % yanıt veren ^d	% 37,5	% 80,2 ^f	% 78,1 ^f	% 29,9	% 78,7 ^f	% 70 ^f
EASI-75, % yanıt veren ^d	% 23,2	% 68,9 ^f	% 63,9 ^f	% 21,6	% 65,2 ^f	% 64,1 ^f
EASI-90, % yanıt veren ^d	% 11,1	% 39,6 ^f	% 43,3 ^f	% 15,5	% 50,6 ^f	% 50,7 ^f
EASI, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -48,4 (3,82)	% -80,5 ^f (6,34)	% -81,5 ^f (5,78)	% -60,9 (4,29)	% -84,9 ^g (6,73)	% -87,8 ^h (6,19)
SCORAD, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -36,2 (1,66)	% -63,9 ^f (2,52)	% -65,9 ^f (1,49)	% -47,3 (2,18)	% -69,7 ^f (3,06)	% -70,4 ^f (1,72)
Pruritus NRS, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -30,3 (2,36)	% -56,6 ^f (3,95)	% -57,1 ^f (2,11)	% -31,7 (3,95)	% -57 ⁱ (6,17)	% -56,5 ^f (3,26)
Başlangıç pruritus NRS skoru ≥ 4 olan hasta sayısı	299	102	295	249	86	249
Pruritus NRS (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler ^{d,e}	% 19,7	% 58,8 ^f	% 50,8 ^f	% 12,9	% 51,2 ^f	% 39 ^f

LS = en küçük kareler; SE = standart hata

^a Tüm hastalar geçmiş topikal kortikosteroid tedavisindeydiler ve hastaların topikal kalsinörin inhibitörlerini kullanmalarına izin verilmiştir.

^b Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir. FAS 52. Hafta, birincil analizin kapanış tarihinden en az bir yıl önce randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

^c Yanıt verenler, 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puanlık bir azalma ile IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") olan bir hasta olarak tanımlanmıştır.

^d Kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^e Dupilumab tedavisinde hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, 2.haftada plaseboya kıyasla pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme göstermiştir (p <0,01).

^f p değeri <0,0001

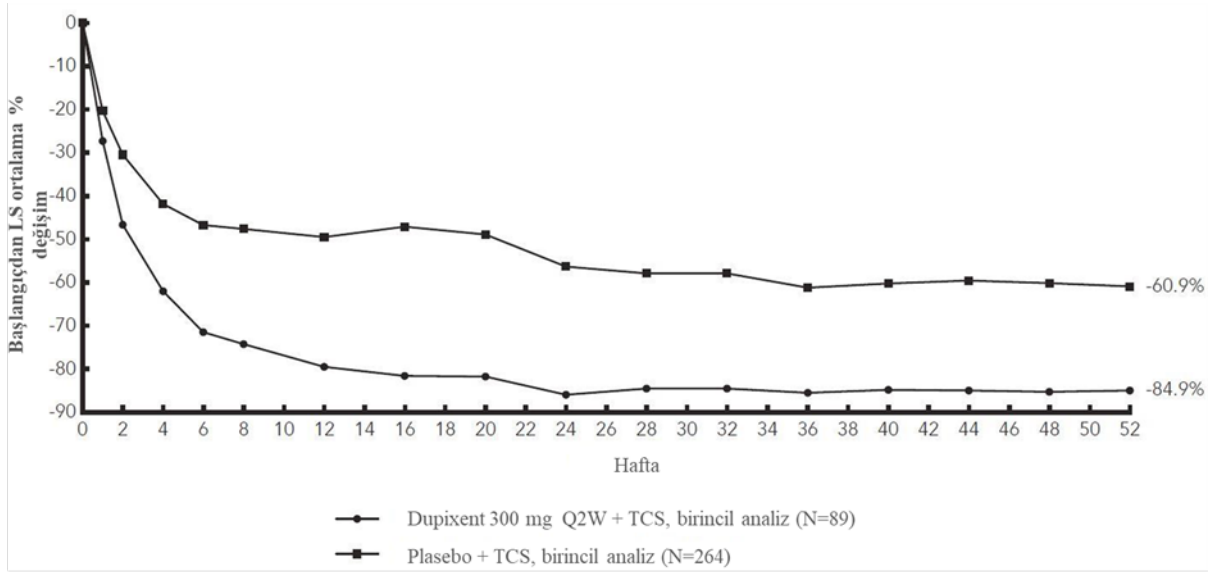
^g p-değeri =0,0015

^h p-değeri = 0,0003

ⁱ p-değeri = 0,0005

Şekil 3: CHRONOS^a'daki EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim (FAS 52. Hafta)^b

CHRONOS

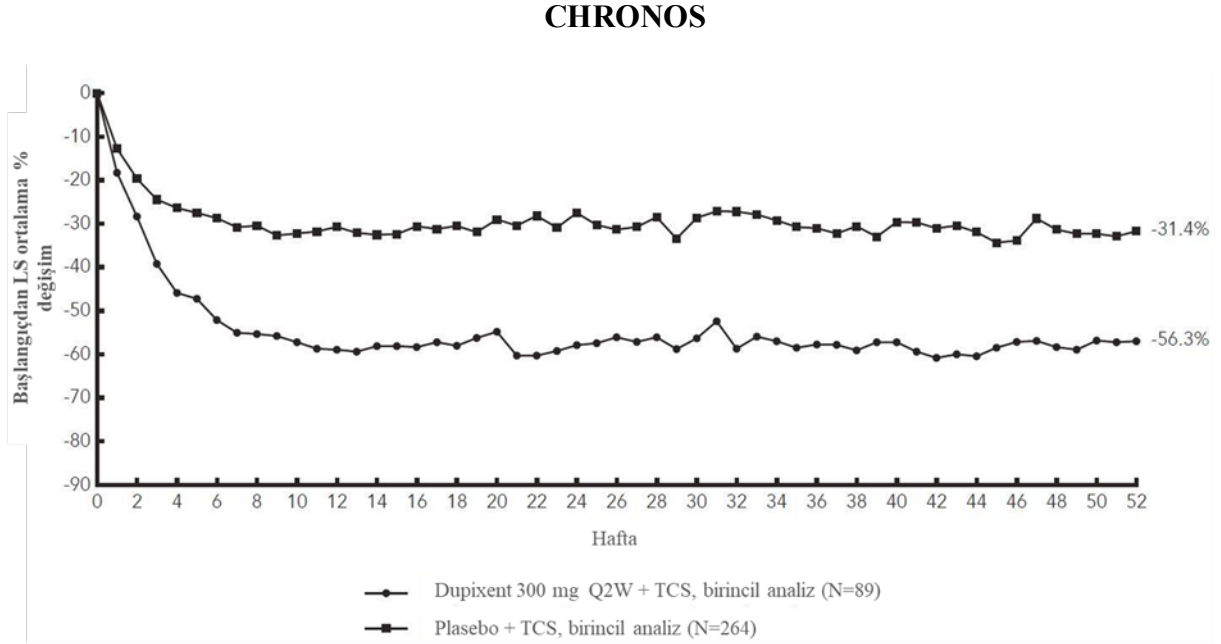


LS = en küçük kareler

^a Etkililik sonlanım noktalarının birincil analizlerinde, kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^b FAS 52. hafta, birincil analizin kapanış tarihinden en az bir yıl önce randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

Şekil 4: CHRONOS^a'daki NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim (FAS 52. Hafta)^b



LS = en küçük kareler

^a Etkililik sonlanım noktalarının birincil analizlerinde, kurtarma tedavisi alan veya eksik veri bulunan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^b FAS 52. hafta, birincil analizin kapanış tarihinden en az bir yıl önce randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

CHRONOS'ta alt gruplarda (ağırlık, yaş, cinsiyet, ırk ve immünoşüpresanlar dahil olmak üzere tedavi geçmişi) tedavi etkileri, genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıydı.

Siklosporin Tedavisi ile Yeterli Olarak Kontrol Altına Alınamayan, Tolere Edemeyen veya Tavsiye Edilmeyen Hastalarda Klinik Yanıt (CAFE çalışması)

CAFE çalışması, oral siklosporin ile yeterince kontrol edilemeyen veya bunlara tolerans göstermeyen veya bu tedavi mevcut durumda kontrendike olan ya da tıbbi olarak tavsiye edilmeyen erişkin hastalarda 16 haftalık bir tedavi periyodu sırasında eş zamanlı TCS ile birlikte uygulanan dupilumabın etkililiğini plaseboya kıyasla değerlendirmiştir.

Daha önce siklosporine maruz kalan 210 hasta ve siklosporin tedavisi tıbbi olarak önerilemediği için siklosporine hiç maruz kalmayan 115 hasta olmak üzere toplam 325 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaş 38,4 yıl, % 38,8'i kadındı, başlangıç EASI skoru 33,1, ortalama BSA 55,7, başlangıç haftalık ortalama pruritus NRS 6,4, başlangıç ortalama SCORAD skoru 67,2 ve başlangıç ortalama DLQI 13,8 idi.

Birincil sonlanım noktası, 16. haftada EASI-75 olan hastaların oranıydı. Tablo 5'te 16 haftalık CAFE çalışması için birincil ve ikincil sonlanım noktaları özetlenmektedir.

Tablo 5: CAFE çalışmasında birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları

	Plasebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW+TCS
Randomize hastalar	108	107	110
EASI-75, % yanıt verenler	% 29,6	% 62,6	% 59,1
EASI, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus NRS, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -25,4 (3,39)	% -53,9 (3,14)	% -51,7 (3,09)
SCORAD, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -29,5 (2,55)	% -62,4 (2,48)	% -58,3 (2,45)
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(tüm p değerleri<0,0001)

52 haftalık CHRONOS çalışması içinde CAFE çalışma popülasyonunu andıran hasta alt grubunda EASI-75'e, 16. haftada dupilumab 300 mg Q2W ile tedavi edilen % 69,6'ya karşı plasebo ile tedavi edilen % 18 ve 52. haftada dupilumab 300 mg Q2W ile tedavi edilen % 52,4'e karşı plasebo ile tedavi edilen % 18,6 hasta ulaşmıştır. Bu alt kümede dupilumab 300 mg Q2W ve plasebo grupları için pruritus NRS'nin başlangıç değerden yüzde değişimi sırasıyla, 16. haftada % -51,4'e karşı % -30,2 ve 52. haftada % -54,8'e karşı % -30,9 idi.

Yanıtın Sürekliliği ve Dayanıklılığı (SOLO CONTINUE çalışması)

Yanıtın sürekliliğini ve dayanıklılığını değerlendirmek için SOLO 1 ve SOLO 2 çalışmalarında 16 hafta boyunca dupilumab ile tedavi edilen ve IGA 0 veya 1 veya EASI-75'e ulaşan hastalar, kümülatif 52 haftalık bir çalışma tedavisi için, SOLO CONTINUE çalışmasında 36 haftalık ilave dupilumab veya plasebo tedavisine yeniden randomize edilmişlerdir. Sonlanım noktaları, 51 veya 52. haftalarda değerlendirilmiştir.

Birincil ortak sonlanım noktaları, SOLO 1 ve SOLO 2 çalışmalarının başlangıç değerlerinden EASI'daki yüzde değişimde başlangıç (0. hafta) ve 36. hafta arasındaki fark ve başlangıçta EASI-75'e sahip hastalar arasında 36. haftada EASI-75'e sahip hastaların yüzdesi idi.

SOLO 1 ve SOLO 2 çalışmalarında (300 mg Q2W veya 300 mg QW) alınan aynı doz rejimine devam eden hastalar, klinik yanıtı sürdürmede en uygun etkiyi gösterirken, diğer doz rejimlerinin etkililiği doza bağımlı bir şekilde azalmıştır.

52 haftalık SOLO CONTINUE çalışmasına yönelik birincil ve ikincil sonlanım noktaları, Tablo 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6: SOLO CONTINUE çalışmasında birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları

	Plasebo N=83	Dupilumab 300 mg		
		Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Ortak Birincil Sonlanım Noktaları				
Ana Çalışması başlangıç değerinden EASI Skorunda yüzde değişimde başlangıç ve 36.hafta arasında LS ortalama değişim (SE)	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Başlangıçta EASI-75 olan hastalar için 36. haftada EASI-75 olan hastaların yüzdesi, n (%)	24/79 (% 30,4)	45/82* (% 54,9)	49/84** (% 58,3)	116/162*** (% 71,6)
Başlıca İkincil Sonlanım Noktaları				

Başlangıçta IGA (0,1) olan hasta alt kümesinde, 36. haftada IGA yanıtı 1 puanlık başlangıç değerinde korunmuş olan hastaların yüzdesi, n (%)	18/63 (28,6)	32/64 [†] (50)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Başlangıçta IGA (0,1) olan hasta alt kümesinde 36. haftada IGA (0,1) olan hastaların yüzdesi n (%)	9/63 (14,3)	21/64 [†] (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54)
Başlangıçta pik pruritus NRS ≤7 olan hasta alt kümesinde, peak pruritus NRS başlangıçtan 35. haftaya kadar ≥3 puan kadar artmış olan hastaların yüzdesi, n (%)	56/80 (70)	45/81 (55,6)	41/83 [†] (49,4)	57/168*** (33,9)

[†]P<0,05; *P<0,01; **P<0,001; ***P≤0,0001

SOLO CONTINUE'da, dozlama aralıklarının artışı ile birlikte tedaviyle ortaya çıkan ADA pozitifliğinin artmasına yönelik bir eğilim gözlemlenmiştir. Tedaviyle ortaya çıkan ADA: QW:% 1,2; Q2W:% 4,3; Q4W:% 6; Q8W:% 11,7. On iki haftadan daha uzun süren ADA yanıtları: QW:% 0; Q2W:% 1,4; Q4W:% 0; Q8W:% 2,6.

Atopik Dermatitli Hastalarda Yaşam Kalitesi/Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

Her iki monoterapi çalışmalarında da (SOLO 1 ve SOLO 2) hem dupilumab 300 mg Q2W hem de 300 mg QW grupları plaseboya kıyasla 16 haftada, hasta tarafından bildirilen semptomları ve AD'nin POEM ve DLQI toplam skorları ile ölçüldüğü gibi sırasıyla uyku ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisini anlamlı olarak iyileştirmiştir. Dupilumab uygulanan hasta gruplarının anlamlı olarak daha büyük bir oranı, POEM ve DLQI toplam skorunda (her biri ≥4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır) plasebo grubuna kıyasla başlangıçtan 16. haftaya kadar klinik olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Bununla birlikte, HADS toplam skoru ile ölçülen gibi anksiyete ve depresyon semptomları, dupilumab gruplarında 16 haftada plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaltılmıştır. Başlangıçta HADS-anksiyete veya HADS-depresyon alt ölçek skorları ≥8 (anksiyete veya depresyon için kesim değeri) olan hastaların bir alt kümesinde, dupilumab gruplarında hastaların daha büyük bir oranı plaseboya kıyasla 16. haftada HADS-anksiyete ve HADS-depresyon skorları <8'e ulaşmıştır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: Dupilumab monoterapisinin 16. Haftada ek ikincil sonlanım noktası sonuçları

	Monoterapi					
	16. Haftada SOLO 1			16. Haftada SOLO 2		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomize edilen hastalar	224	224	223	236	233	239
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,3 (0,5)	-9,3 ^a (0,4)	-9 ^a (0,4)	-3,6 (0,5)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11 ^a (0,5)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-3 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)

Başlangıçta DLQI ≥ 4 olan hasta sayısı	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 30,5	% 64,1 ^a	% 58,4 ^a	% 27,6	% 73,1 ^a	% 62 ^a
Başlangıçta POEM ≥ 4 olan hasta sayısı	223	222	222	234	233	239
POEM (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 26,9	% 67,6 ^a	% 63,1 ^a	% 24,4	% 71,7 ^a	% 64 ^a
Başlangıçta HADS-anksiyetesi ≥ 8 veya HADS-depresyonu ≥ 8 olan hasta sayısı	97	100	102	115	129	136
HADS-anksiyete ve HADS-depresyon skoru < 8 'e ulaşan hasta, %	% 12,4	% 41 ^a	% 36,3 ^b	% 6,1	% 39,5 ^a	% 41,2 ^a

LS = en küçük kareler; SE = standart hata

^a p değeri $< 0,0001$

^b p değeri $< 0,001$

Eş zamanlı TCS çalışmasında (CHRONOS), dupilumab 300 mg Q2W + TCS ve dupilumab 300 mg QW + TCS, plasebo + TCS'ye kıyasla 52 haftada hasta tarafından bildirilen semptomlarını ve AD'nin POEM ve DLQI toplam skorları ile ölçüldüğü gibi sırasıyla uyku ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini iyileştirmiştir. Dupilumab 300 mg Q2W + TCS ve 300 mg QW + TCS uygulanan hastaların daha büyük bir oranı, POEM ve DLQI toplam skorunda (her biri ≥ 4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır) plasebo + TCS'ye kıyasla başlangıçtan 52. haftaya kadar klinik olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Bununla birlikte, dupilumab 300 mg Q2W + TCS ve 300 mg QW + TCS, plasebo + TCS kıyasla 52 haftada HADS toplam skoru ile ölçüldüğü gibi anksiyete ve depresyonu azaltmıştır. Başlangıçta HADS-anksiyete veya HADS-depresyon alt ölçeği skorları ≥ 8 (anksiyete veya depresyon için kesim değeri) olan hastaların bir alt kümesinin post-hoc analizde, dupilumab 300 mg Q2W + TCS ve 300 mg QW + TCS grublarında daha büyük oranda hasta, plasebo + TCS'ye kıyasla 52. haftada HADS-anksiyete ve HADS-Depresyon skorları < 8 'e ulaşmıştır (bkz. Tablo 8).

Tablo 8: CHRONOS'ta 16. Hafta ve 52. Haftada dupilumabın eş zamanlı TCS ile diğer ikincil sonlanım noktası sonuçları

	TCS'nin Eş zamanlı Kullanımı					
	16. Haftada CHRONOS			52. Haftada CHRONOS		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Plasebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS

Randomize edilen hastalar	315	106	319	264	89	270
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,8 (0,34)	-10 ^a (0,5)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,4)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-4 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Başlangıçta DLQI ≥4 olan hasta sayısı	300	100	311	254	85	264
DLQI (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 43	% 81 ^a	% 74,3 ^a	% 30,3	% 80 ^a	% 63,3 ^a
Başlangıçta POEM ≥4 olan hasta sayısı	312	106	318	261	89	269
POEM (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 36,9	% 77,4 ^a	% 77,4 ^a	% 26,1	% 76,4 ^a	% 64,7 ^a
Başlangıçta HADS-anksiyetesi ≥8 veya HADS-depresyonu ≥8 olan hasta sayısı	148	59	154	133	53	138
HADS-anksiyetesi ve HADS-depresyonu <8 ulaşan hastalar, %	% 26,4	% 47,5 ^c	% 47,4 ^b	% 18	% 43,4 ^b	% 44,9 ^a

LS = en küçük kareler; SE = standart hata

^a p değeri <0,0001

^b p değeri <0,001

^c p değeri <0,05

Atopik dermatitli adolesanlar (12 ile 17 yaş arası)

Dupilumab monoterapisinin adolesan hastalardaki etkililiği ve güvenliliği, 12 ila 17 yaşında olan ve AD lezyonlarının genel değerlendirmesindeki Araştırmacı Global Değerlendirme (IGA) skoru

0-4 şiddet ölçeğinde ≥ 3 , Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) skoru 0-72 ölçeğinde ≥ 16 olan ve minimum vücut yüzeyi alana (BSA) tutulumu $\geq 10\%$ ile tanımlanan 251 orta ila şiddetli atopik dermatit (AD) hastasında gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (AD-1526) incelenmiştir. Bu çalışmaya kaydedilen uygun hastalar daha önce topikal tedaviyetersiz yanıt vermiştir.

1) Bazal ağırlığı < 60 kg olan hastalara 1. günde başlangıç dozu olarak 400 mg dupilumab (iki 200 mg enjeksiyon), ardından iki haftada bir (Q2W) 200 mg dupilumab, bazal ağırlığı ≥ 60 kg olan hastalara 1. günde başlangıç dozu olarak 600 mg dupilumab (iki 300 mg enjeksiyon) ve ardından Q2W 300 mg dupilumab; 2) bazal vücut ağırlığından bağımsız olarak 1. günde başlangıç dozu olarak 600 mg dupilumab (iki 300 mg enjeksiyon), ardından 4 haftada bir (Q4W) 300 mg, veya 3) karşılık gelen plasebo verilmiştir. Dupilumab subkütan (SC) enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Tolere edilemeyen semptomların kontrolü gerekiyorsa, hastalara araştırmacının isteğine göre kurtarma tedavisi izni verilmiştir. Kurtarma tedavisi gören hastalar yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, ortalama yaş 14,5; medyan ağırlık 59,4 kg'dır ve hastaların %41'i kadın, %62,5'i Beyaz, %15,1'i Asyalı ve %12'si Siyahidir. Bazalda hastaların %46,2'sinin bazal IGA skoru 3'tür (orta AD), %53,8'sinin bazal IGA skoru 4'tür (şiddetli AD), ortalama BSA tutulumu %56,5'tir ve hastaların %42,4'ü önceden sistemik immünoşüpresan almıştır. Ayrıca bazalda ortalama Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) skoru 35,5, başlangıç haftalık ortalama pruritus Nümerik Derecelendirme Ölçeği (NRS) 7,6; başlangıç ortalama SCORing Atopik Dermatit (SCORAD) skoru 70,3, bazal ortalama Hasta Odaklı Egzama Ölçeği (POEM) skoru 21, ve başlangıç ortalama Çocuk Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi (CDLQI) 13,6'dır. Toplamda, hastaların %92'sinde en az bir komorbid alerjik hastalık vardır; %65,6'inde alerjik rinit, %53,6'sında astım, ve %60,8'sinde gıda alerjisi vardır. Eş-primer bitiş noktası, IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") en az 2 puan iyileşme olan hastaların oranı ve başlangıçtan 16. haftaya kadar EASI-75 (EASI'de en az %75 iyileşme) olan hastaların oranıdır. İncelenen diğer sonuçlar arasında, EASI-50 veya EASI-90 (bazala göre sırasıyla en az %50 veya %90 iyileşme) olan deneklerin oranı, pik pruritus NRS'ye göre ölçülen kaşıntı azalması ve bazaldan 16. haftaya kadar SCORAD ölçeğindeki değişim yüzdesi bulunmaktadır. Ek sekonder bitiş noktaları arasında, POEM ve CDLQI skorlarında başlangıçtan 16. haftaya kadar ortalama değişim bulunmaktadır.

Klinik Yanıt

Adolesanlarda yapılan atopik dermatit çalışmasında 16. haftadaki etkililik sonuçları Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Adolesanlarda yapılan atopik dermatit çalışmasında dupilumabın 16. haftadaki etkililik sonuçları (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Plasebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) ve 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
Randomize edilen hastalar	85^a	82^a
IGA 0 veya 1 ^b , yanıt veren hasta % ^c	%2,4	%24,4
EASI-50, yanıt veren hasta % ^c	%12,9	%61
EASI-75, yanıt veren hasta % ^c	%8,2	%41,5
EASI-90, yanıt veren hasta % ^c	%2,4	%23,2

EASI, bazala göre ortalama en küçük kare değişim	%-23,6 (5,49)	%-65,9 (3,99)
SCORAD, bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-17,6 (3,76)	%-51,6 (3,23)
Pruritus NRS, bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-19 (4,09)	%-47,9 (3,43)
PruritusNRS (≥ 4 -puan iyileşme), yanıt veren hasta % ^c	%4,8	%36,6
BSA bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-11,7 (2,72)	%-30,1 (2,34)
CDLQI, bazala göre ortalama en küçük kare değişim (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,5)
CDLQI, (≥ 6 -puan iyileşme), % yanıt veren	%19,7	%60,6
POEM, bazala göre ortalama en küçük kare değişim (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (≥ 6 -puan iyileşme), yanıt veren hasta %	%9,5	%63,4

a Tam analiz setine (FAS) randomize edilen tüm hastalar dahildir.

b Yanıt veren hasta, IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") olan ve 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puan düşüş görülen denek olarak tanımlanmaktadır.

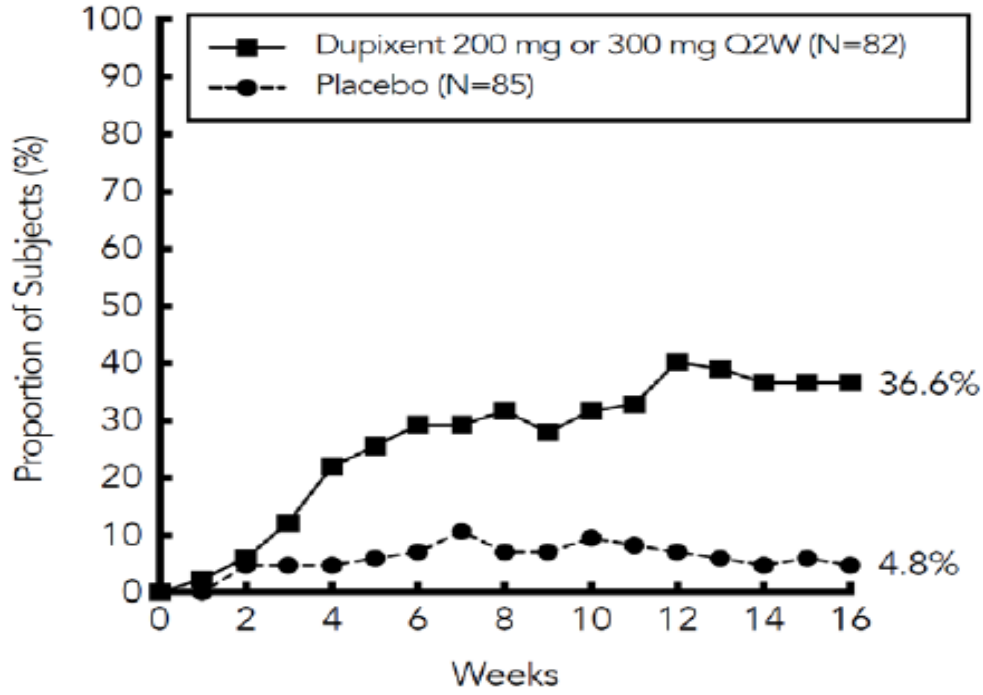
c Kurtarma tedavisi alan veya eksik veri olan hastalar yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilmiştir (plasebo ve dupilumab kollarında sırasıyla %58,8 ve %20,7).

Tüm p değerleri < 0,0001

Plaseboya randomize edilen hastalar dupilumab grubu ile karşılaştırıldığında hastaların daha büyük bir yüzdesi kurtarma tedavisine (topikal kortikosteroid, sistemik kortikosteroid veya sistemik nonsteroid immünosupresan) ihtiyaç duymuştur (sırasıyla %58,8 ve %20,7).

Dupilumaba randomize edilen hastaların belirgin biçimde daha yüksek bir oranı plaseboyla karşılaştırıldığında pruritus NRS'de hızlı bir iyileşme elde etmiştir (4. haftaya kadar >4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır; nominal $p < 0,001$) ve pruritus NRS'ye yanıt veren hastaların oranı tedavi dönemi boyunca yükselmeye devam etmiştir (bkz. Şekil 5). Pruritus NRS'deki iyileşme atopik dermatite yönelik objektif belirtilerdeki iyileşmeyle birlikte gerçekleşmiştir.

Şekil 5: AD-1526 çalışmasında prurit NRS'de ≥ 4 puan iyileşme görülen adolesan hastaların oranı (FAS) ^b



a Etkililik bitiş noktalarının primer analizlerinde, kurtarma tedavisi alan veya eksik veri olan denekler yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilmiştir.

b Tam analiz setine (FAS) randomize edilen tüm hastalar dahildir.

Plaseboyla karşılaştırıldığında dupilumab grubunda 16. haftada hasta bildirimli semptomlar, AD'nin uyku üzerindeki etkisi ve POEM, SCORAD ve CDLQI skorlarına göre ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi belirgin biçimde iyileşmiştir.

Dupilumabın daha önce dupilumabla yapılan klinik çalışmalara katılmış olan orta şiddetli ila şiddetli adolesan AD hastalarındaki uzun süreli etkililiği, açık etiketli bir ek çalışmada değerlendirilmiştir (AD-1434). Bu çalışmada elde edilen etkililik verileri, 16. haftada elde edilen klinik yararın 52. haftaya kadar korunduğuna işaret etmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek bir subkütan (SC) 75-600 mg dupilumab dozundan sonra, serumda maksimum konsantrasyona kadar ortalama geçen zaman (t_{maks}) 3-7 gündür. Bir SC dozunu takiben dupilumabın mutlak biyoyararlanımının, bir popülasyon farmakokinetiği (FK) analizi ile belirlendiği üzere, %61 ve % 64 aralığında olduğu tahmin edilmektedir.

Kararlı durum konsantrasyonlarına, 600 mg başlangıç dozunun ve iki haftada bir 300 mg doz veya yükleme dozu olmaksızın iki haftada bir 300 mg doz uygulanması ile 16. haftaya kadar ulaşılmıştır. Klinik çalışmalar boyunca, ortalama \pm SD kararlı durum çukur konsantrasyonları, yetişkinlere iki haftada bir 300 mg doz için $69,2 \pm 36,9$ mcg/mL ila $80,2 \pm 35,3$ mcg/mL arasında, 200 mg doz için $29,2 \pm 18,7$ ila $36,5 \pm 22,2$ mcg/mL arasında değişmiştir.

Dağılım:

Dupilumab için yaklaşık 4,6 L'lik bir dağılım hacmi, popülasyon FK analizi ile tahmin edilmiştir, bu da dupilumabın esas olarak vasküler sistemde dağıtıldığına işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Dupilumab bir protein olduğu için spesifik metabolizma çalışmaları yapılmamıştır. Dupilumabın küçük peptidlere ve tek tek amino asitlere indirgenmesi beklenir.

Eliminasyon:

Dupilumabın eliminasyonuna, paralel doğrusal ve doğrusal olmayan yollar aracılık eder. Daha yüksek konsantrasyonlarda dupilumab eliminasyonu esas olarak doyurulmamış proteolitik bir yoldan yapılırken, daha düşük konsantrasyonlarda doğrusal olmayan doyurulabilir IL-4R α hedef aracılı eliminasyon baskındır. Son sabit durum dozundan sonra, dupilumab konsantrasyonlarının, popülasyon FK analizi ile tahmin edilen alt tespit limitinin altına düşmesi için medyan süre, 300 mg Q4W rejimi için 6-7 hafta, 200 mg Q2W rejimi için 9 hafta ve 300 mg Q2W rejimi için 10-11 hafta ve 300 mg QW rejimi için 13 hafta idi.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusal olmayan klirens nedeniyle, konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan ile ölçüldüğü gibi dupilumab maruziyeti, 75-600 mg arasında tek SC dozları takiben orantısız biçimde daha büyük doz ile artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Cinsiyet:

Cinsiyetin, dupilumabın sistemik maruziyetinde popülasyon FK analizi tarafından belirlendiği üzere klinik olarak anlamlı herhangi bir etki ile ilişkili olduğu bulunmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Bir faz 2 doz bulma çalışmasında veya faz 3 plasebo kontrollü çalışmalarda dupilumaba maruz kalan atopik dermatitli 1.472 hastadan, toplam 67'si 65 yaş ve üzerindedir. Yaşlı ve genç atopik dermatitli hastalar arasında güvenilirlik ve etkililik açısından bir farklılık gözlenmemesine rağmen, 65 yaş ve üstü hasta sayısı, genç hastalardan farklı olarak yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli değildir.

Yaşın, dupilumabın sistemik maruziyetinde popülasyon FK analizi tarafından belirlendiği üzere klinik olarak anlamlı herhangi bir etki ile ilişkili olduğu bulunmamıştır. Ancak, bu analize 65 yaş üstü dahil edilmiş sadece 61 hasta vardı.

İrk:

İrkin, dupilumabın sistemik maruziyetinde popülasyon FK analizine göre klinik olarak anlamlı herhangi bir etki ile ilişkili olduğu bulunmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Dupilumabın, bir monoklonal antikor olarak, önemli derecede hepatik eliminasyona uğraması beklenmemektedir. Karaciğer yetmezliğinin dupilumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Dupilumabın, bir monoklonal antikor olarak, önemli derecede renal eliminasyona uğraması beklenmemektedir. Böbrek yetmezliğinin dupilumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır. Popülasyon FK analizi, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliğinin, dupilumabın sistemik maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu belirlememiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çok sınırlı

veriler mevcuttur.

Vücut ağırlığı:

Dupilumab çukur konsantrasyonları, etkililik üzerinde anlamlı bir etkisi olmaksızın, daha fazla vücut ağırlığı olan kişilerde daha düşüktür.

Pediyatrik popülasyon:

Atopik dermatitli pediyatrik hastalarda (< 6 yaş) veya vücut ağırlığı < 15 kg'da dupilumabın farmakokinetiği çalışılmamıştır. 12 ila 17 yaşında olan, atopik dermatit hastası ve iki haftada bir (Q2W) 200 mg (<60 kg) veya 300 mg/ (≥60 kg) dozu alan adolesanlar için, dupilumabın kararlı durumdaki ortalama±SD dip konsantrasyonu 54,5±27 mcg/mL'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, tekrarlanan doz toksisitesi (güvenlilik farmakolojisi sonlanım noktaları dahil olmak üzere) ve üreme ve gelişim toksisitesinin konvansiyonel çalışmalara bağlı olarak insanlara yönelik hiçbir özel risk olmadığını ortaya koymaktadır.

Dupilumabın mutajenik potansiyeli değerlendirilmemiştir; ancak monoklonal antikorların DNA'yı veya kromozomları değiştirmesi beklenmemektedir.

Dupilumab ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır. IL-4Rα inhibisyonuna ilişkin mevcut kanıtların ve vekil antikorlar ile yapılan hayvan toksikolojisi verilerinin bir değerlendirmesi, dupilumaba yönelik karsinogenik potansiyelin arttığını göstermemektedir.

Maymunlarda yapılan bir üreme toksikolojisi çalışması sırasında, maymun IL-4Rα'ya özgü bir vekil antikor kullanılarak, IL-4Rα'yı doyurucu dozajlarda hiçbir fetal anormallik görülmemiştir.

Doğum öncesi ve doğum sonrası kapsayan bir gelişim çalışması, doğum sonrası/doğumdan sonraki 6 aya kadar maternal hayvanlarda veya yavrularında herhangi bir advers etki göstermemiştir.

IL-4Rα'ye karşı bir vekil antikor kullanılarak erkek ve dişi farelerde yapılan fertilitite çalışmaları, fertilitenin bozulmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Arjinin monohidroklorür
L-Histidin
L-Histidin monohidroklorür monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Sodyum asetat trihidrat
Glasiyal asetik asit (E260)
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Gerekirse, kullanıma hazır enjektörler en fazla 14 gün boyunca 25 °C'ye kadar oda sıcaklığında muhafaza edilebilir.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Karton ambalajın buzdolabından kalıcı olarak çıkarılması gerekiyorsa, çıkarılması tarihi ambalaj üzerine kaydedilebilir. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra DUPIXENT'in, 14 gün içinde kullanılması veya atılması gerekir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C-8 °C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sabit bir 27 ayar 12,7 mm (½ inç), ince duvarlı paslanmaz çelik iğne ile donatılan gri renkli sert iğne koruması (RNS, elastomerik yumuşak iğne korumasından ve sert polipropilen kapaktan oluşmaktadır.) veya şeffaf renkli yumuşak iğne koruması (SNS, farklı tasarımda bulunabilen elastomerik yumuşak iğne korumasından oluşmaktadır.) ile korunan veya iğne koruması olmayan, silikonlu tip-1 şeffaf cam kullanıma hazır enjektörde 2 mL'lik bir çözelti.

Ambalaj boyutu:

- 1 adet kullanıma hazır enjektör
- 2 adet kullanıma hazır enjektör
- 3 adet kullanıma hazır enjektör içeren çoklu ambalaj (1 adet 3'lü ambalaj)
- 6 adet kullanıma hazır enjektör içeren çoklu ambalaj (2 adet 3'lü ambalaj)

Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanıma hazır enjektörde DUPIXENT'in hazırlanması ve uygulanması için talimatlar kullanma talimatında yer almaktadır.

Çözelti, berrak ila hafif bulanık, renksiz ila açık sarı renkli olmalıdır. Çözelti, bulanık, rengi değişmiş veya görünür partikül maddesi içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektörü buzdolabından çıkardıktan sonra, DUPIXENT'i enjekte etmeden önce 45 dakika bekleyerek 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığına ulaşmasına izin verilmelidir.

Kullanıma hazır enjektör ısıya veya doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalı ve çalkalanmamalıdır.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık maddeler yerel yönetmeliklere uygun olarak bertaraf edilmelidir. Kullanımdan sonra, kullanıma hazır enjektörü delinmeye karşı dayanıklı bir kaba yerleştiriniz ve yerel yönetmeliklerin gerektirdiği şekilde atınız. Kabı geri döndürmeyiniz. Kabı çocukların göremeyeceği ve ulaşamayacağı yerlerde saklayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli - İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/440

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25.05.2023