

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 300 mg/2 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 dupilumab içerir.

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

Yardımcı madde(ler):

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

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 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

Atopik Dermatit

Yetişkin ve adolesan hastalar

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

6 ay ila 11 yaş arasındaki çocuk hastalar

DUPIXENT, sistemik tedaviye aday olan şiddetli atopik dermatitli 6 ay ila 11 yaş arasındaki çocuk hastaların tedavisinde endikedir.

Prurigo Nodularis (PN)

DUPIXENT, sistemik tedavi için aday olan orta ila şiddetli prurigo nodularisli (PN) yetişkinlerin tedavisi için endikedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)

DUPIXENT, yetişkinlerde inhale kortikosteroid (İKS), uzun etkili beta2-agonist (LABA) ve uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) kombinasyonunda veya İKS uygun değilse LABA ve LAMA kombinasyonunda yüksek kan eozinofilleri ile karakterize kontrol edilemeyen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) için ek idame tedavisi olarak endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli:

Tedavi atopik dermatitin tanı ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.1)

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Atopik Dermatit

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.

Adölesan Hastalar (12-17 yaş)

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

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

Hastanın Vücut Ağırlığı	Başlangıç Dozu	Sonraki Dozlar (iki haftada bir)
60 kg'dan az	400 mg (iki adet 200 mg enjeksiyon)	200 mg
60 kg ve üzeri	600 mg (iki adet 300 mg enjeksiyon)	300 mg

Çocuk hastalar (6-11 yaş)

6 ila 11 yaş aralığındaki çocuk hastalar için önerilen dupilumab dozu Tablo 2'de belirtilmektedir.

Tablo 2: Atopik dermatitli 6 ila 11 yaş arasındaki çocuk hastalarda subkütan uygulamaya yönelik dupilumab dozu

Hastanın Vücut Ağırlığı	Başlangıç Dozu	Sonraki Dozlar
15 kg'dan 60 kg'a kadar	1. Günde 300 mg (bir 300 mg enjeksiyon), ardından 15. Günde 300 mg	15. Gün dozundan 4 hafta sonra başlayarak her 4 haftada bir 300 mg (Q4W)*
60 kg ve üzeri	600 mg (iki adet 300 mg enjeksiyon)	İki haftada bir 300 mg (Q2W)

***Vücut ağırlığı 15 kg ile 60 kg arası hastalarda hekimin değerlendirmesine göre doz 200 mg iki haftada bir çıkarılabilir.**

Çocuk hastalar (6 ay-5 yaş)

6 ay ile 5 yaş aralığındaki çocuk hastalar için önerilen dupilumab dozu Tablo 3'te belirtilmektedir.

Tablo 3:Atopik dermatitli 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuk hastalarda subkütan uygulamaya yönelik dupilumab dozu

Hastanın Vücut Ağırlığı	Başlangıç Dozu	Sonraki Dozlar
5 kg'dan 15 kg'a kadar	200 mg (bir adet 200 mg enjeksiyon)	Dört haftada bir 200 mg (Q4W)
15 kg'dan 30 kg'a kadar	300 mg (bir adet 300 mg enjeksiyon)	Dört haftada bir 300 mg (Q4W)

Dupilumab topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri ile birlikte veya bunlar olmadan kullanılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir, ancak yalnızca yüz, boyun, intertrijinöz ve genital bölgeler gibi sorunlu bölgeler için kullanılmalıdır.

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 gerektiği durumunlarda , tedaviye tekrar başlandığında hastalar başarılı şekilde tedavi edilebilir.

Prurigo Nodularis (PN)

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.

Dupilumab topikal kortikosteroidler ile birlikte veya topikal kortikosteroidler olmadan kullanılabilir.

PN klinik çalışma verileri, 24 haftaya kadar tedavi edilen hastalar için mevcuttur. PN için 24 haftalık tedaviden sonra yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)

Yetişkin hastalar için önerilen dupilumab dozu iki haftada bir subkütan enjeksiyon olarak verilen 300 mg'dır.

Dupilumab, uzun süreli tedavi için tasarlanmıştır. 52 haftadan sonra doz uygulaması incelenmemiştir. KOAH için 52 haftalık tedaviden sonra yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kaçırılan doz

Haftada bir uygulanan doz atlanırsa, mümkün olan en kısa sürede doz uygulanmalı ve bu tarihe göre yeni bir program başlatılmalıdır.

İki haftada bir uygulanan doz atlanırsa, kaçırılan dozu takip eden 7 gün içinde doz uygulanmalı ve orijinal programa devam edilmelidir. Kaçırılan dozun 7 gün içinde uygulanmaması durumunda, orijinal programa göre bir sonraki doza kadar beklenmelidir.

Dört haftada bir uygulanan doz atlanırsa, kaçırılan dozu takip eden 7 gün içinde doz uygulanmalı ve orijinal programa devam edilmelidir. Kaçırılan dozun 7 gün içinde uygulanmaması durumunda, doz uygulanmalı bu tarihe göre yeni bir program başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

Subkütan yolla uygulanır.

Dupilumab enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör, 6 ay ve üzeri pediyatrik ve yetişkin hastalarda kullanım içindir.

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.

Her bir kullanıma hazır şırınga tek kullanımlıktır.

600 mg'lık bir başlangıç dozu gerektiren endikasyonlar için (bkz. Bölüm 4.2'deki Pozoloji), iki adet 300 mg enjeksiyon farklı enjeksiyon bölgelerine ardışık olarak 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 bakım sağlayıcısı dupilumabı uygulayabilir. İlaç kullanılmadan önce Kullanma Talimatı'na göre DUPIXENT'in hazırlanması ve uygulanması konusunda hastalara ve/veya bakım sağlayanlarına uygun eğitim verilmelidir. 12 yaş ve üzeri çocuklarda, dupilumabın bir yetişkin tarafından veya yetişkin gözetimi altında uygulanması önerilir. 6 ay ila 12 yaş arası çocuklarda, dupilumab bir bakım sağlayan tarafından uygulanmalıdır.

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 6 aylıktan küçük atopik dermatitli çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Dupilumabın vücut ağırlığı < 5 kg olan çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Dupilumab'ın 18 yaşın altındaki PN'li çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Dupilumab'ın 18 yaşın altındaki KOAH'lı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

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

Diğer:

Vücut ağırlığı

Atopik dermatitli, PN'li ve KOAH'lı yetişkin hastalar için vücut ağırlığına göre doz ayarlaması önerilmemektedir. (bkz. Bölüm 5.2).

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

Akut Astım veya KOAH alevlenmeleri

Dupilumab, akut astım veya KOAH belirtilerini veya akut alevlenmelerini tedavi etmek için kullanılmamalıdır. Dupilumab, akut bronkospazm veya status astmatikus tedavisi için kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidler

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 yoksunluk semptomlarıyla ilişkilendirilebilir ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisinin daha önce baskıladığı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Tip 2 inflamasyon biyobelirteçleri 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 vakaları ile yedi gün arasında meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Eozinofilik Durumlar

Astım geliştirme programına katılan yetişkin hastalarda dupilumab ile eozinofilik pnömoni ve eozinofilik granülo-matozis ile polianjeitise (EGPA) uygun vaskülit vakaları bildirilmiştir. KRSvNP geliştirme programında komorbid astımı olan yetişkin hastalarda dupilumab ve plasebo ile EGPA'ya uygun vaskülit vakaları bildirilmiştir. Hekimler, eozinofili olan hastalarında vaskülitik döküntü, kötüleşen pulmoner semptomlar, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropati konusunda dikkatli olmalıdır. Astım tedavisi gören hastalar, bazen klinik özellikler olarak eozinofilik pnömoni veya eozinofilik granülo-matozis ile polianjeitis ile tutarlı vaskülit belirtileriyle kendini gösteren ciddi sistemik eozinofili ile baş vurabilirler. Bu durumlar genellikle,

ancak her zaman olmamakla birlikte, oral kortikosteroid tedavisinin azaltılması ile ilişkilidir ve sistemik kortikosteroid tedavisi ile tedavi edilir.

Helmint enfeksiyonu

Bilinen helmint enfeksiyonu olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Dupilumab, IL-4 / IL-13 sinyali inhibe ederek helmint enfeksiyonlarına karşı immün yanıtı etkileyebilir. Önceden helmint enfeksiyonu olan 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.

Göz kuruluğu konjonktivit ve keratit ile ilgili olaylar

Dupilumab ile göz kuruluğu, konjonktivit ve keratite bağlı olaylar, ağırlıklı olarak atopik dermatit hastalarında bildirilmiştir. Bazı hastalarda, konjonktivit 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. Görmede ani değişiklikler veya düzelmeyen önemli göz ağrısı acil inceleme gerektirir. Standart tedaviyi takiben düzelmeyen göz kuruluğu, konjonktivit veya keratiti düşündüren belirti ve semptomlar geliştiren dupilumab ile tedavi edilen hastalar, uygun şekilde oftalmolojik muayeneye tabi tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Eş zamanlı astımı olan hastalar

Dupilumab kullanan ve eş zamanlı astımı olan 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. Hastaların dupilumab tedavisinden önce mevcut immünizasyon kılavuzlarına göre canlı ve canlı atenüe immünizasyon açısından güncellenmesi önerilmektedir. Dupilumab ile tedavi edilen hastalarda canlı veya canlı atenüe aşıların uygulanması için rehberliği destekleyecek klinik veriler mevcut değildir. TdaP aşısı ve meningokokkal polisakkarit aşısına verilen immün yanıtları incelenmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

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".

Bı tıbbi ürün, her 300 mg dozda (2 mL) 4 mg polisorbata 80 içerir. Polisorbata alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

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 hücresinden 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 tedavisi alan hastalara eş zamanlı inaktif veya canlı olmayan aşılar yapılabilir. Canlı aşılarla ilişkin bilgilendirme için, bkz. Bölüm 4.4.

AD hastaları ile yapılan 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 sayıda 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 riskten daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Dupilumabın insan sütüne geçip geçmediği veya ağızdan alındığında 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 ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Dupilumabın atopik dermatit, astım ve nazal polipli kronik rinosinüzit (KRSvNP) hastalarında yapılmış kontrollü klinik çalışmalarında en yaygın advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ödem, kaşıntı, ağrı ve şişlik), konjonktivit, alerjik konjonktivit, artralji, oral herpes ve eozinofilidir. KOAH'ta enjeksiyon bölgesinde morarma, enjeksiyon bölgesi sertleşmesi, enjeksiyon bölgesi döküntüsü ve enjeksiyon bölgesinde dermatit şeklinde ek advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonları, anafilaktik reaksiyon ve ülseratif keratit hastalığı olan seyrek vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 4'te sunulan dupilumab güvenlik verileri ağırlıklı olarak atopik dermatit, hastalarının dahil olduğu 12 randomize, plasebo kontrollü çalışmadan elde edilmiştir. Kontrollü dönem boyunca dupilumab alan 4.206 hastayı ve plasebo alan 2.326 hastayı dahil eden bu çalışmalar dupilumab için genel güvenlik profilini temsil etmektedir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası verilerde gözlenen advers reaksiyonlar, şu kategoriler kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre Tablo 4'te listelenmektedir.: 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 ($<1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sunulur.

Tablo 4:Atopik dermatitli hastalardaki advers reaksiyonların listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Konjonktivit* Oral herpes*
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Eozinofili
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anjiyoödem [#]
	Seyrek	Serum hastalığı reaksiyonu Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar Anafilaktik reaksiyon
Göz hastalıkları	Yaygın	Alerjik konjonktivit*
	Yaygın olmayan	Keratit* [#] Blefarit* ⁺ Göz kaşıntısı* ⁺ Kuru göz* ⁺
	Seyrek	Ülseratif keratit* ^{+#}
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Yüzde döküntü [#]

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları	Yaygın	Artralji [#]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ödem, kaşıntı, ağrı, şişlik ve morarma),

*Göz bozuklukları ve oral herpes ağırlıklı olarak atopik dermatit çalışmalarında görülmüştür.

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

[#] Pazarlama sonrası raporlananlar

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Aşırı duyarlılık

Dupilumab uygulamasının ardından serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Konjonktivit ve keratit ilişkili olaylar

Atopik dermatit çalışmalarında konjonktivit ve keratit, dupilumab alan atopik dermatit hastalarında plaseboya kıyasla daha sık gerçekleşmiştir. Konjonktivit ve keratitli hastaların çoğu iyileşmiş veya tedavi süresi boyunca iyileşmekteydi (bkz. Bölüm 4.4). 5 yıllık uzun süreli OLE atopik dermatit çalışmasında (AD-1225), konjonktivit ve keratit oranları, plasebo kontrollü atopik dermatit çalışmalarındaki dupilumab kolundakilere benzer kalmıştır. KOAH hastaları arasında konjonktivit ve keratit sıklığı düşük olmuş ve dupilumab ile plasebo arasında benzerdir. Prurigo Nodularis (PN) hastalarında konjonktivit sıklığı dupilumab ile plaseboya göre daha yüksek olsa da atopik dermatit hastalarında görülenden daha düşük olmuştur. PN çalışmalarında bildirilen keratit vakası olmamıştır.

Egzama herpetikum

Egzama herpetikum, 16 haftalık yetişkin atopik dermatit monoterapi çalışmalarında dupilumab gruplarının <% 1'inde ve plasebo grubunun <% 1'inde bildirilmiştir. 52 haftalık yetişkin atopik dermatit dupilumab + TKS çalışmasında, egzama herpetikum, dupilumab + TKS grubunun % 0,2'sinde ve plasebo + TKS grubunun % 1,9'unda bildirilmiştir. Bu oranlar, uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 5 yıl boyunca sabit kalmıştır.

Eozinofili

Dupilumab ile tedavi edilen hastalarda atopik dermatit ve KOAH endikasyonlarında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla eozinofil sayısında bazala göre daha yüksek bir ortalama ilk artış görülmüştür. Ortalama kan eozinofil seviyeleri, 20. haftaya kadar bazal çizgisinin altına düşmüş ve uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 5 yıla kadar korunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında PN için PRIME ve PRIME2 çalışmalarında ortalama kan eozinofil sayılarında artış görülmüştür. Ortalama ve medyan kan eozinofil sayıları, çalışma tedavisi sırasında KOAH'ta (BOREAS ve NOTUS) başlangıç seviyesine yakın seviyelere düşmüş veya başlangıç seviyesinin altında kalmıştır.

Tedaviyle ortaya çıkan eozinofili (≥ 5.000 hücre/mcL), dupilumab ile tedavi edilen hastaların < % 3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların < % 0,5'inde bildirilmiştir. (SOLO1, SOLO2, AD-1021, PRIME, PRIME2; BOREAS ve NOTUS)

AD-1539 çalışmasında dupilumab ile tedavi edilen hastaların %8,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0'ında tedaviyle ortaya çıkan eozinofili (≥ 5.000 hücre/mcL) rapor edilmiştir; tedavi periyodu sonunda medyan eozinofil sayıları başlangıç değerinin altına düşmüştür.

Enfeksiyonlar

16 haftalık yetişkin atopik dermatit monoterapi çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve dupilumab ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. 52 haftalık yetişkin atopik dermatit CHRONOS 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 5 yıl boyunca sabit kalmıştır.

PN klinik çalışmaları için güvenlik havuzunda plaseboya kıyasla dupilumab ile enfeksiyonların genel insidansında artış gözlenmemiştir. Güvenlilik havuzunda, dupilumab ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

KOAH klinik çalışmaları için güvenlik havuzunda plaseboya kıyasla dupilumab ile enfeksiyonların genel insidansında artış gözlenmemiştir. Dupilumab ile tedavi edilen hastaların %4,9'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4,8'inde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

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, hastalarının yaklaşık %5'inde dupilumaba ADA gelişmiştir; yaklaşık %2'sinde persistan ADA yanıtları ve yaklaşık %2'sinde nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir. 24 hafta boyunca 300 mg Q2W dupilumab alan PN'li yetişkin hastalarda, 16 hafta boyunca 200 mg Q2W, 200 mg Q4W veya 300 mg Q4W dupilumab alan atopik dermatitli çocuk hastalarda (6 ay ila 11 yaş arası) benzer ADA yanıtları gözlenmiştir. Uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 5 yıla kadar dupilumab ile tedavi edilen atopik dermatitli yetişkin hastalarda benzer ADA yanıtları gözlenmiştir.

16 hafta boyunca 200 mg ya da 300 mg Q2W dupilumab alan atopik dermatitli adolesan hastaların yaklaşık %16'sında dupilumaba antikor gelişmiştir; yaklaşık %3'ü persistan ADA yanıtları sergilemiş ve yaklaşık %5'inin nötralize edici antikorlara sahip olduğu görülmüştür.

52 hafta boyunca 300 mg Q2W dupilumab alan KOAH hastalarının yaklaşık %8'inde dupilumab antikorları gelişmiştir; yaklaşık %3'ünde persistan ADA yanıtları ve yaklaşık %3'ünde nötralize edici antikorlar görülmüştür.

Yaş veya popülasyondan bağımsız olarak, plasebo gruplarındaki hastaların %7'ye kadarında dupilumab antikorları pozitif bulunmuştur; %3'e kadarında persistan ADA yanıtı ve %2'ye kadarında nötralize edici antikorlar görülmüştür.

Onaylanmış doz rejimlerinde dupilumab alan hastaların %1'inden daha azı, azalmış maruziyet ve etkililik ile ilişkili yüksek titrede 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) görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Atopik dermatit

Adölesan hastalar (12 ila 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 yetişkinlerde yapılan çalışmalarda görülen güvenlilik profiline benzerdir.

6 ila 11 yaş arasındaki çocuk hastalar

Dupilumabın güvenliliği 6 ila 11 yaş arasındaki 367 şiddetli atopik dermatit hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada incelenmiştir (AD-1652). Dupilumabın eş zamanlı TKS ile 16. haftaya kadar bu hastalarda izlenen güvenlilik profili, atopik dermatit hastası yetişkinlerde ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda görülen güvenlilik profiline benzerdir.

6 ay ila 5 yaş arasındaki çocuk hastalar

Dupilumabın eş zamanlı TKS ile güvenliliği, 6 ay ila 5 yaş arasındaki 161 orta ile şiddetli atopik dermatit hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada incelenmiştir ve bu çalışmada, şiddetli atopik dermatit hastası 124 kişiden oluşan bir alt grup içermektedir (AD-1539). Dupilumabın eş zamanlı TKS ile 16. haftaya kadar bu hastalarda izlenen güvenlilik profili, yetişkinlerde ve 6 ila 17 yaş arası atopik dermatitli pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalardaki güvenlilik profiline benzerdi.

Atopik El ve Ayak Dermatitleri

Dupilumabın güvenliği, orta ile şiddetli atopik el ve ayak dermatiti (AD-1924) olan 12 ila 17 yaş aralığındaki 27 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Dupilumabın 16. haftaya kadar bu hastalarda izlenen güvenlilik profili, orta ile şiddetli AD'si olan yetişkin ve 6 aylık ve daha büyük pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen güvenlik profiline benzerdi.

Uzun dönem güvenlilik

Atopik dermatit

Yetişkin atopik dermatit hastalarında 52 hafta boyunca dupilumab + TKS'nin (CHRONOS) güvenlilik profili, 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıydı. Dupilumabın uzun dönemde güvenliliği, 6 ay ila 17 yaş arası orta ile şiddetli atopik dermatitli hastalarda açık etiketli bir uzatma çalışmasında değerlendirildi (AD-1434). 52 hafta boyunca takip edilen hastalarda dupilumabın güvenlilik profili, AD-1526, AD-1652 ve AD-1539 çalışmalarında 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profiline benzerdi. Çocuklarda ve adölesanlarda gözlenen dupilumabın uzun dönem güvenlilik profili, atopik dermatitli yetişkinlerde görülenle 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 dönem güvenliliği haftalık 300 mg dozlamaya (%99,7) maruz kalan ve çalışmanın en az 260 haftasını tamamlayan 179 kişide değerlendirildi. Bu çalışmada 5 yıla kadar gözlemlenen uzun dönem 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, PN ve KOAH için ana faktördür. 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.

KOAH hastalarında dupilumab tedavisi, plaseboya kıyasla FeNO ve total IgE dâhil olmak üzere tip 2 biyobelirteçleri azaltmıştır. FeNO'da 4. Haftaya kadar azalmalar gözlenmiştir. Tip 2 biyobelirteçler üzerindeki bu etkiler, dupilumab ile tedavi boyunca sürdürülmüştür.

Atopik dermatit tedavisinde 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 subkütan (SC) enjeksiyon ile 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. Atopik dermatitin tolere edilemeyen semptomlarını kontrol etmek için gerekirse, hastalara araştırmacının takdirine bağlı olarak kurtarma tedavisi (daha yüksek potensli topikal steroidler veya sistemik immünosüpresanlar içeren tedavi) uygulanmasına izin verilmiştir. Kurtarma tedavisi uygulanan hastalar cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

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. Tablo 5'te temel ikincil ve klinik açıdan kritik diğer sonlanım noktaları sunulmaktadır.

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 immünosüpresan almıştı. Başlangıç ortalama EASI skoru 33,0, başlangıç haftalık ortalama pruritus Sayısal Değerlendirme Ölçeği (NRS) 7,4; başlangıç ortalama POEM skoru 20,5; başlangıç ortalama DLQI 15, başlangıç ortalama HADS toplam skoru 13,3 olmuştur.

Eş zamanlı TKS 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 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) ve 52 Haftalık Eş zamanlı Topikal Kortikosteroid (TKS) Çalışması (CHRONOS)

SOLO 1, SOLO 2 ve CHRONOS'ta, 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 (önemli sekonder sonlanım noktası) elde etmiştir (bkz. Tablo 5).

Tek başına veya TKS ile beraber dupilumaba randomize edilen hastaların anlamlı derecede daha büyük bir oranı, pruritus NRS'de plaseboya kıyasla hızlı bir iyileşme sağlamıştır (2. hafta gibi erken bir zamanda ≥ 4 puanlıkiyileşme olarak tanımlanır; sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,05$).

CHRONOS çalışmasında 52. haftaya kadar dupilumabın kalıcı tedavi etkisi gözlemlenmiştir (bkz. Tablo 5).

Üç çalışmanın tamamı için ortak birincil, temel ikincil ve klinik olarak ilgili diğer ikincil sonlanım noktalarına ilişkin etkililik sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: Dupilumab monoterapisinin 16. Haftadaki (FAS) ve dupilumabın eş zamanlı TKS^a ile 16. Hafta ve 52. Haftadaki etkililik sonuçları

	SOLO 16. Hafta (FAS) ^b		SOLO 2 16. Hafta (FAS) ^b		CHRONOS 16. Hafta (FAS) ^h		CHRONOS 52. Hafta (FAS 52 Hafta) ^h	
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plasebo + TKS	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS	Plasebo + TKS	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS
Randomize hastalar	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 veya 1 ^c , % yanıt verenler ^d	%10,3	%37,9 ^g	%8,5	%36,1 ^g	%12,4	%38,7 ^g	%12,5	%36,0 ^g
EASI-50, % yanıt verenler ^d	%24,6	%68,8 ^g	%22,0	%65,2 ^g	%37,5	%80,2 ^j	%29,9	%78,7 ^j
EASI-75, % yanıt verenler ^d	%14,7	%51,3 ^g	%11,9	%44,2 ^g	%23,2	%68,9 ^g	%21,6	%65,2 ^g
EASI-90, % yanıt verenler ^d	%7,6	%35,7 ^g	%7,2	%30,0 ^g	%11,1	%39,6 ^j	%15,5	%50,6 ^j
Pruritus NRS, başlangıç değerinden LS oralama % değişim (+/- SE)	%-26,1 (3,02)	%-51,0 ^g (2,50)	%-15,4 (2,98)	%-44,3 ^g (2,28)	%-30,3 (2,36)	%-56,6 ^g (3,95)	%-31,7 (3,95)	%-57,0 ⁱ (6,17)
Pruritus NRS (≥ 4-puanlık iyileşme), % yanıt verenler ^{d, e, f}	%12,3 (26/212)	%40,8 ^g (87/213)	%9,5 (21/221)	%36,0 ^g (81/225)	%19,7 (59/299)	%58,8 ^g (60/102)	%12,9 (32/249)	%51,2 ^g (44/86)

LS = en küçük kareler; SE= standart hata

^atüm hastalar arka planda topikal kortikosteroid tedavisi alıyordu ve hastaların topikal kalsinörin inhibitörleri kullanmasına izin verildi.

^btam analiz seti (FAS) randomize edilen tüm hastaları içerir.

^cyanıt veren, 0-4 IGA ölçeğinde > 2 puanlık bir azalma ile IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") olan bir hasta olarak tanımlandı.

^dkurtarma tedavisi gören veya verileri eksik olan hastalar yanıt vermeyenler olarak kabul edildi.

^epayda olarak bazal pruritus NRS ≥ 4 olan hasta sayısı.

^f2. haftada plaseboya kıyasla dupilumab alan hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranda pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık iyileşme görüldü (p < 0,01).

^gp-değeri < 0,0001, çokluğa göre ayarlama yapılarak plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı.

^htam analiz seti (FAS) randomize edilen tüm hastaları içerir. FAS 52. hafta, birincil analizin kesim tarihinden en az bir yıl önce randomize edilen tüm hastaları içerir.

ⁱnominal p-değeri = 0,0005

^jnominal p değeri < 0,0001

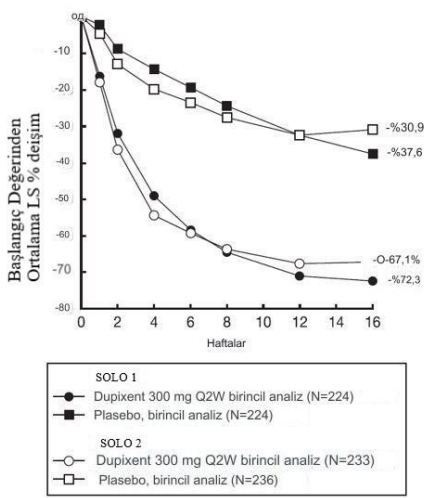
SOLO1, SOLO2 ve CHRONOS'ta dupilumab 300 mg QW alan hastalarda benzer sonuçlar gözlenmiştir.

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

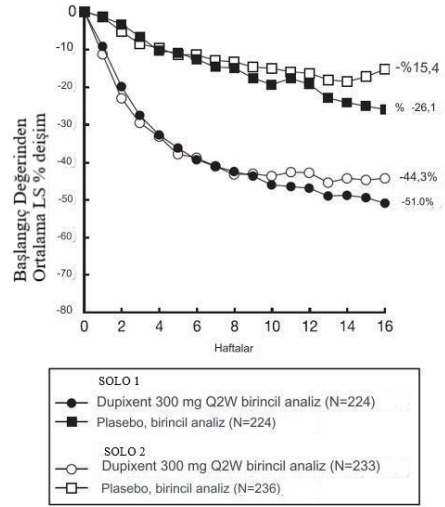
Şekil 2a ve Şekil 2b sırasıyla, CHRONOS'ta 52. haftaya kadar başlangıç EASI değerinden ortalama yüzde değişimi ve başlangıç NRS değerinden ortalama yüzde değişimi göstermektedir.

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

Şekil 1a EASI SOLO 1 ve SOLO 2



Şekil 1b NRS SOLO 1 ve SOLO 2



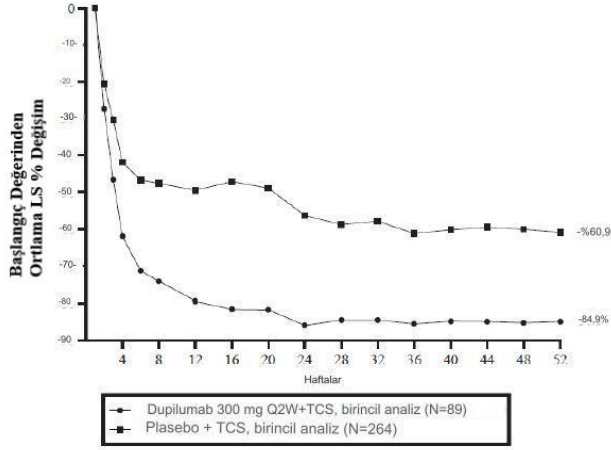
LS = en küçük kareler

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

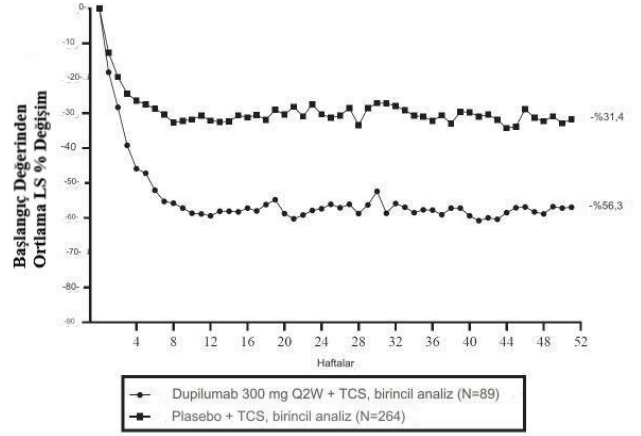
^b Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir.

Şekil 2: CHRONOS^a (FAS 52. Hafta)^b'de başlangıç EASI ve NRS değerinden ortalama yüzde değişim

Şekil 2a CHRONOS EASI



Şekil 2b CHRONOS NRS



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.

SOLO 1, SOLO 2 ve CHRONOS'da alt gruplarda (ağırlık, yaş, cinsiyet, ırk ve immünosüpresanlar dahil olmak üzere arka plan tedavisi) tedavi etkileri, genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlı olmuştur.

Siklosporin Tedavisi ile Yeterli Kontrol Sağlanamayan, Siklosporin Tedavisinin Tolere Edilemediği veya Önerilmediği Hastalarda Klinik Yanıt (CAFE çalışması)

CAFE çalışması, oral siklosporin ile yeterli kontrol sağlanamayan veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya bu tedavinin mevcut durumda kontrendike olduğu ya da tıbbi olarak tavsiye edilemediği yetişkin atopik dermatit hastalarında 16 haftalık bir tedavi periyodu sırasında eş zamanlı TKS 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 ve başlangıç ortalama DLQI 13,8 idi.

Tablo 6'da 16 haftalık CAFE çalışması için birincil (EASI-75 yanıtına ulaşan hastaların oranı) ve ikincil sonlanım noktaları özetlenmektedir.

Tablo 6: CAFE çalışmasında birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları

	Plasebo + TKS	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS	Dupilumab 300 mg QW+TKS
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)
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(tüm p değerleri<0,0001, çokluğa göre ayarlama yapılarak plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı)

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 yanıt 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 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7: SOLO CONTINUE çalışmasında birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları

	Plasebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	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 (%)	7/24 (% 30,4)	45/82* (% 54,9)	49/84** (% 58,3)	116/162*** (% 71,6)
Önemli 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 (çokluk için ayarlamalar yapılarak plaseboya karşı hepsi istatistiksel olarak anlamlıdır.)

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 HADS ile ölçüldüğü gibi uyku, anksiyete ve depresyon semptomları üzerine ve POEM ve DLQI toplam skorları ile ölçüldüğü gibi sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisini anlamlı olarak iyileştirmiştir (bkz. Tablo 8).

Benzer olarak, eş zamanlı TKS çalışmasında (CHRONOS), dupilumab 300 mg Q2W + TKS ve dupilumab 300 mg QW + TKS, plasebo + TKS'ye kıyasla 52 haftada hasta tarafından bildirilen semptomlarını ve AD'nin uyku üzerine etkisini ve sırayla POEM ve DLQI toplam skorları ile ölçüldüğü gibi sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini iyileştirmiştir (bkz. Tablo 8).

Tablo 8: 16. haftada dupilumab monoterapisi ve 16. hafta ve 52. haftada TKS ile eş zamanlı kullanımına ilişkin ek ikincil sonlanım noktası sonuçları

	16. Hafta SOLO 1 (FAS)		16. Hafta SOLO 2 (FAS)		16. Hafta CHRONOS (FAS)		52. Hafta CHRONOS (52 hafta FAS)	
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Plasebo +TKS	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS	Plasebo +TKS	Dupilumab 300 mg Q2 W + TKS
Randomize edilen hastalar	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^e (0,71)
DLQI (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	%30,5 (65/213)	%64,1 ^f (134/209)	%27,6 (62/225)	%73,1 ^f (163/223)	%43,0 (129/300)	%74,3 ^f (231/311)	%30,3 (77/254)	%80,0 ^f (68/85)
POEM (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	%26,9 (60/223)	%67,6 ^f (150/222)	%24,4 (57/234)	%71,7 ^f (167/233)	%36,9 (115/312)	%77,4 ^f (246/318)	%26,1 (68/261)	%76,4 ^f (68/89)
HADS- anksiyete ve HADS- depresyon skoru < 8'e ulaşan hasta ^d , %	%12,4 (12/97)	%41,0 ^f (41/100)	%6,1 (7/115)	%39,5 ^f (51/129)	%26,4 (39/148)	%47,4 ^g (73/154)	%18,0 (24/133)	%43,4 ^g (23/53)

LS = en küçük kareler; SE = standart hata

^ap-değeri < 0,0001, ^bp-değeri < 0,001, ^cp-değeri < 0,05 (çoğulluğa göre ayarlama yapılarak plaseboya kıyasla tümü istatistiksel olarak anlamlıdır)

^d Payda olarak bazal prurituslu DLQI, POEM ve HADS olan hasta sayısı.

^enominal p-değeri < 0,05, ^fnominal p-değeri < 0,0001, ^gnominal p-değeri < 0,001

SOLO1, SOLO2 ve CHRONOS'ta Dupilumab 300 mg QW alan hastalarda benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Atopik dermatitli adölesanlar (12 ile 17 yaş arası)

Dupilumab monoterapisinin adölesan 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 tedaviye yetersiz yanıt vermiştir.

Hastalara subkütan enjeksiyon (SC) ile: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. Toler 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 immünosupresan almıştır. Ayrıca bazalda ortalama Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) skoru 35,5, başlangıç haftalık ortalama pruritus Nümerik Derecelendirme Ölçeği (NRS) 7,6; 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.

Ortak-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'e ulaşan (EASI'de en az %75 iyileşme) olan hastaların oranıdır.

Klinik Yanıt

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

Tablo 9: Adölesanlarda 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 ^d
EASI-50, yanıt veren hasta % ^c	%12,9	%61 ^d
EASI-75, yanıt veren hasta % ^c	%8,2	%41,5 ^d
EASI-90, yanıt veren hasta % ^c	%2,4	%23,2 ^d
EASI, bazala göre ortalama LS değişim (+/- SE)	%-23,6 (5,49)	%-65,9 ^d (3,99)
Pruritus NRS, bazala göre ortalama LS değişim % (+/- SE)	%-19 (4,09)	%-47,9 ^d (3,43)
PruritusNRS (≥4-puan iyileşme), yanıt veren hasta % ^c	%4,8	%36,6 ^d
CDLQI, bazala göre ortalama LS değişim (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,5)
CDLQI, (≥6-puan iyileşme), % yanıt veren	%19,7	%60,6 ^e
POEM, bazala göre ortalama LS değişim (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM, (≥6-puan iyileşme), yanıt veren hasta %	%9,5	%63,4 ^e

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).

^d p-değeri < 0,0001 (çokluk için ayarlamayla plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı)

^enominal p-değeri < 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.

Plaseboyla karşılaştırıldığında dupilumab grubunda 16. haftada hasta tarafından bildirilen semptomlar, AD'nin uyku üzerindeki etkisi ve POEM 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 adölesan 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.

Atopik dermatitli pediyatrik hastalar (6 ila 11 yaş arası)

Pediyatrik hastalarda dupilumabın TKS ile eş zamanlı etkililiği ve güvenliliği, IGA skoru 4 (0-4 arası), EASI skoru ≥ 21 (0 ila 72 arası) ve minimum BSA tutulumu $\geq \%15$ ile tanımlayan şiddetli atopik dermatitli, 6 ila 11 yaş arası 367 gönüllüde yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (AD-1652) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya kaydedilen uygun hastalar daha önce topikal tedaviye yetersiz yanıt vermiştir. Kayıt başlangıç ağırlığına (< 30 kg; ≥ 30 kg) göre sınıflandırılmıştır.

Başlangıç ağırlığı < 30 kg olan dupilumab Q2W + TKS grubundaki hastalara 1. günde 200 mg'lık bir başlangıç dozu, ardından 2. haftadan 14. haftaya kadar 100 mg Q2W verilmiştir ve başlangıç kilodan ≥ 30 kg olan hastalara başlangıç dozu olan 1. Günde 400 mg doz, ardından 2. haftadan 14. haftaya kadar 200 mg Q2W dozu verilmiştir. Dupilumab Q4W + TKS grubundaki hastalara ağırlıktan bağımsız olarak 1. Günde 600 mg başlangıç dozu, ardından 4. haftadan 12. haftaya kadar 300 mg Q4W dozu verilmiştir.

Bu çalışmada ortalama yaş 8,5, ortalama vücut ağırlığı 29,8 kg, hastaların %50,1'i kadın, %69,2'si Beyaz, %16,9'u Siyahi ve %7,6'sı Asyalı idi. Başlangıçta ortalama BSA tutulumu %57,6 idi ve %16,9'u daha önce sistemik steroid olmayan immünosupresanlar kullanmıştı.

Ayrıca, başlangıçta ortalama EASI puanı 37,9 ve günlük en kötü kaşıntı skorunun haftalık ortalaması 0-10 ölçeğinde 7,8, başlangıçtaki ortalama SCORAD puanı 73,6, başlangıçtaki POEM puanı 20,9 ve başlangıçtaki ortalama CDLQI 15,1 idi. Genel olarak, deneklerin %91,7'sinde en az bir eşlik eden alerjik durum mevcuttu; Yüzde 64,4'ünde gıda alerjisi, yüzde 62,7'sinde diğer alerjiler, yüzde 60,2'sinde alerjik rinit, yüzde 46,7'sinde astım vardı.

Ortak birincil sonlanım noktası, başlangıçtan 16. haftaya kadar IGA 0 veya 1 (“temiz” veya “neredeyse temiz”) en az 2 puanlık iyileşme olan hastaların oranı ve EASI-75 (EASI'de en az %75 iyileşme) olan hastaların oranıydı.

Klinik Yanıt

Tablo 10, onaylanmış doz rejimleri için temel vücut ağırlığı katmanlarına göre sonuçları sunmaktadır.

Tablo 10: Dupilumabın AD-1652'de 16. Haftada eş zamanlı TKS ile eş zamanlı kullanımına ilişkin sonuçlar (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + TKS	Plasebo + TKS	Dupilumab 200 mg Q2W ^e + TKS	Plasebo + TKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 veya 1 ^b , yanıt veren hasta % ^c	%32,8 ^f	%11,4	%39,0 ^h	%9,7
EASI-50, yanıt veren hasta % ^c	%91,0 ^f	%43,1	%86,4 % ^g	%43,5
EASI-75, yanıt veren hasta % ^c	%69,7 ^f	%26,8	%74,6 ^g	%25,8
EASI-90, yanıt veren hasta % ^c	%41,8 % ^f	%7,3 %	%35,6 % ^h	%8,1
EASI, bazala göre ortalama LS değişim % (+/- SE)	%-82,1 ^f (2,37)	%-48,6 (2,46)	%-80,4 ^g (3,61)	%-48,3 (3,63)
Pruritus NRS, bazala göre ortalama LS değişim % (+/- SE)	%-54,6 ^f (2,89)	%-25,9 (2,90)	%-58,2 ^g (4,01)	%-25,0 (3,95)
Pruritus NRS (≥4- puan iyileşme), yanıt veren hasta % ^c	%50,8 ^f	%12,3	%61,4 ^g	%12,9
CDLQI, bazala göre ortalama LS değişim %(+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6-puan	%77,3 ^g	%38,8	%80,8 ^g	%35,8
POEM, bazala göre ortalama LS değişim (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥6-puan iyileşme), yanıt veren hasta %	%81,7 ^g	%32,0	%79,3 ^g	%31,1

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

^b Yanıt veren hasta, IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") olarak tanımlandı.

^c Kurtarma tedavisi alan veya eksik veri olan hastalar yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilmiştir.

^d 1. günde hastalara 600 mg dupilumab verilmiştir (bkz. bölüm 5.2).

^e 1. günde hastalara 400 mg (vücut ağırlığı ≥ 30 kg) dupilumab verilmiştir (bkz. bölüm 5.2).

^f p-değeri < 0,0001 (çokluk için ayarlamayla plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı)

^g nominal p-değeri < 0,0001

^h nominal p-değeri < 0,0002

Dupilumab + TKS'ye randomize edilen hastaların daha büyük bir oranı, plasebo + TKS'ye kıyasla pik pruritus NRS'sinde iyileşme elde etmiştir (4. haftada ≥ 4 puanlık iyileşme olarak tanımlanmıştır).

Dupilumab grupları, plaseboya kıyasla 16 haftada POEM ve CDLQI skorlarıyla ölçülen hasta tarafından bildirilen semptomları, AD'nin uyku üzerindeki etkisini ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Daha önceki dupilumab + TKS klinik çalışmalarına katılmış, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan pediatrik hastalarda dupilumab + TKS'nin uzun vadeli etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli bir uzatma çalışmasında (AD-1434) değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri, 16. haftada sağlanan klinik faydanın 52. haftaya kadar devam ettiğini göstermektedir. Dupilumab 300 mg Q4W + TKS alan bazı hastalar, dupilumab 200 mg Q2W + TKS'ye yükseltildiğinde daha fazla klinik fayda göstermiştir. Dupilumabın 52. haftaya kadar takip edilen hastalardaki güvenlik profili, AD-1526 ve AD-1652 çalışmalarında 16. haftada gözlemlenen güvenlik profiline benzerdi.

Atopik dermatitli pediatrik hastalar (6 ay ila 5 yaş arası)

Pediatrik hastalarda dupilumab + TKS'nin etkililiği ve güvenliliği, IGA skoru ≥ 3 (skala 0 ila 4), EASI skoru ≥ 16 (skala 0 ila 72) ve minimum BSA tutulumu ≥ 10 ile tanımlanan, orta-şiddetli atopik dermatitli (ITT popülasyonu) 6 ay ila 5 yaş arası 162 hastada yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (AD-1539) değerlendirilmiştir. 162 hastadan 125'inde ciddi hastalık vardı. AD, IGA skorunun 4 olmasıyla tanımlanır. Bu çalışmaya katılan uygun hastaların daha önce topikal ilaçlara yetersiz yanıtı vardı. Kayıt başlangıç vücut ağırlığına göre sınıflandırılmıştır (≥ 5 ila < 15 kg ve ≥ 15 ila < 30 kg).

Dupilumab Q4W + TKS grubundaki başlangıç vücut ağırlığı ≥ 5 ila < 15 kg olan hastalara, 1. günde 200 mg'lık bir başlangıç dozu uygulanmıştır, bunu takiben 4. haftadan 12. haftaya kadar 200 mg Q4W uygulanmıştır ve başlangıç vücut ağırlığı ≥ 15 ila < 30 kg arasında olan hastalara 1. Günde 300 mg'lık bir başlangıç dozu, bunu takiben 4. haftadan 12. haftaya kadar 300 mg Q4W uygulanmıştır. Hastaların, araştırmacının takdirine bağlı olarak kurtarma tedavisi almasına izin verilmiştir. Kurtarma tedavisi alan hastalar yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

AD-1539'da ortalama yaş 3,8, ortalama ağırlık 16,5 kg olup hastaların %38,9'u kadın, %68,5'i Beyaz, %18,5'i Siyahi ve %6,2'si Asyalı idi. Başlangıçta ortalama BSA tutulumu %58,4 idi ve %15,5'i daha önce sistemik steroid olmayan immünosupresanlar kullanmıştı. Ayrıca başlangıçta ortalama EASI puanı 34,1 ve haftalık ortalama günlük en kötü kaşıntı puanı 0-10 ölçeğinde 7,6 idi. Genel olarak hastaların %81,4'ünde en az bir eşlik eden alerjik durum mevcuttu; %68,3'ünde gıda alerjisi, %52,8'inde diğer alerjiler, %44,1'inde alerjik rinit ve %25,5'inde astım vardı.

Bu temel hastalık özellikleri, orta-şiddetli ve şiddetli AD popülasyonları arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi.

Ortak birincil sonlanım noktası, IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz", en az 2 puanlık iyileşme) olan hastaların oranı ve EASI-75 olan hastaların oranı (en az %75 iyileşme) idi. EASI), başlangıçtan 16. haftaya kadar. Birincil son nokta, 16. haftada IGA 0 (temiz) veya 1 (neredeyse temiz) olan hastaların oranıydı.

Klinik Yanıt

AD-1539 çalışmasındaki 16. haftadaki etkililik sonuçları Tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo 11: Dupilumabın eş zamanlı TKS ile AD-1539'da 16. Haftada etkililik sonuçları (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 to < 15kg) veya 300 mg (15 to < 30 kg) Q4W^d+TKS (ITT popülasyonu) (N=83)^a	Plasebo + TKS (ITT popülasyonu) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 to < 15kg) veya 300 mg (15 to < 30 kg) Q4W^d+ TKS (şiddetli AD popülasyonu) (N=63)	Plasebo + TKS (şiddetli AD popülasyonu) (N=62)
IGA 0 veya 1 ^{b,c}	%27,7 ^e	%3,9	%14,3 ^f	%1,7
EASI-50, yanıt veren ^c hasta % ^c	68.7% ^e	%20.2%	%60,3 ^g	%19,2
EASI-75 ^c	%53,0 ^e	%10,7	%46,0 ^g	%7.2%
EASI-90 ^c	%25,3 ^e	%2,8	%15,9 ^h	%0
EASI, bazala göre ortalama LS değişim % (+/- SE)	%-70.0% ^e (4.85)	%-19.6% (5.13)	%-55.4% ^g (5.01)	%-10,3 (5.16)
En kötü çizik/kaşıntı NRS, bazala göre yüzde LS değişim %(+/-SE)*	%-49,4 ^e (5,03)	%-2,2 (5,22)	-41,8 ^g (5,35)	0,5 (5,40)
En Kötü Çizik/Kaşıntı NRS (≥4 puanlık iyileşme)c*	%48,1 ^e	%8,9	%42,3 ⁱ	%8,8
Hastanın uyku kalitesi NRS, bazala göre LS değişim (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Hastanın cilt ağrısı NRS, LS bazala göre LS değişim (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, bazala göre ortalama LS değişim (+/- SE)	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

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

^b Yanıt veren hasta, IGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeyse temiz") olarak tanımlandı.

^c Kurtarma tedavisi alan veya eksik veri olan hastalar yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirilmiştir (Plasebo ve dupilumab kollarında sırasıyla %62 ve %19).

^d 1. Günde hastalara 200 mg (5 ila <15 kg) veya 300 mg (15 ila <30 kg) dupilumab verildi.

^enominal p-değeri < 0,0001, ^fnominal p-değeri <0,05, ^gnominal p-değeri <0,0001, ^hnominal p-değeri <0,005, ⁱnominal p-değeri <0,001

*Sonucu bakım sağlayan kişi bildirmiştir.

Dupilumab + TKS'ye randomize edilen hastaların önemli ölçüde daha büyük bir oranı, plasebo + TKS ile karşılaştırıldığında En Kötü Çizik/Kaşıntı NRS'sinde hızlı bir iyileşme elde etti (3. hafta

kadar erken bir zamanda ≥ 4 puanlık iyileşme olarak tanımlanmıştır, nominal $p < 0,005$) ve en Kötü Çizik/Kaşıntı NRS'ye yanıt veren hastaların sayısı tedavi süresi boyunca artmaya devam etmiştir.

Bu çalışmada dupilumab, CDLQI (4 ila 5 yaş arası 85 hastada) ve IDQOL (6 ay ila 3 yaş arası 77 hastada) ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir. ITT popülasyonunda, plasebo + TKS grubuna (-2,5 ve -2,0) kıyasla dupilumab + TKS (-10,0 ve -10,9) grubunda başlangıçtan 16. haftaya kadar CDLQI ve IDQOL skorlarında daha büyük LS ortalama değişiklikleri gözlemlendi. ($p < 0.0001$). Şiddetli AD popülasyonunda hem CDLQI hem de IDQOL'de benzer iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Daha önceki dupilumab + TKS klinik çalışmalarına katılmış, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan pediatrik hastalarda dupilumab + TKS'nin uzun vadeli etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli bir uzatma çalışmasında (AD-1434) değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri, 16. haftada sağlanan klinik faydanın 52. haftaya kadar devam ettiğini göstermektedir. Dupilumabın 52. haftaya kadar takip edilen hastalardaki güvenlik profili, AD-1539 çalışmasında 16. haftada gözlemlenen güvenlik profiline benzerdi.

Atopik El ve Ayak Dermatiti (yetişkin ve adolesanlar)

Dupilumabın etkililiği ve güvenliliği, IGA (el ve ayak) skoru ≥ 3 (0 ila 4 arası ölçek) ve maksimum kaşıntı yoğunluğu ≥ 4 (0 ila 10 arası ölçek) için el ve ayak pik pruritus Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) skoru ile tanımlanan atopik el ve ayak dermatiti olan, 133 yetişkin ve 12 ila 17 yaş arasındaki hastada, 16 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü bir çalışmada (AD-1924) değerlendirildi. Uygun hastaların daha önce el ve ayak dermatitinin topikal AD ilaçlarıyla tedavisine yetersiz yanıt veya intoleransı vardı.

AD-1924'te hastaların %38'i erkek, %80'i beyazdı, deneklerin %72'sinin başlangıç IGA (el ve ayak) skoru 3'tü (orta derecede atopik el ve ayak dermatiti) ve hastaların %28'inin başlangıç IGA (el ve ayak) puanı vardı IGA (el ve ayak) skoru 4 (ciddi atopik el ve ayak dermatiti). Başlangıç haftalık ortalama el ve ayak pik pruritus NRS skoru 7,1 idi.

Birincil son noktası, 16. Haftada IGA el ve ayak skoru 0 (temiz) veya 1 (neredeyse temiz) olan hastaların oranıydı. Temel ikincil son nokta, el ve ayak ile ölçülen kaşıntının azalmasıydı. Pik pruritus NRS (≥ 4 puanlık iyileştirme). Hastaların bildirdiği diğer sonuçlar arasında el ve ayak derisi ağrısı NRS (0-10), uyku kalitesi NRS (0-10), El Egzaması Anketinde yaşam kalitesi (0-117) (QoLHEQ) ve iş verimliliği ve bozulma yer almaktadır. (WPAI) (%0-100).

16. haftada IGA (el ve ayak) 0 ila 1 olan hastaların oranı dupilumab için %40,3 ve plasebo için %16,7 idi (tedavi farkı 23,6, %95 GA: 8,84, 38,42). 16. Haftada haftalık ortalama el ve ayak pik pruritus NRS ≥ 4 düzeyinde iyileşme (azalma) görülen hastaların oranı dupilumab için %52,2 ve plasebo için %13,6 olmuştur (tedavi farkı 38,6, %95 GA: 24,06, 53,15).

El ve ayak derisi ağrısında (NRS), uyku kalitesi NRS'de, QoLHEQ skorunda ve WPAI genel çalışma bozukluğunda ve rutin aktivite bozukluğunda başlangıçtan 16. haftaya kadar dupilumab grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında daha büyük iyileşmeler görüldü (LS ortalama dupilumab değişimi vs. plasebo: -4,66 vs -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 vs -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 vs -16,18 [$p < 0,0001$], %-38,57 vs -%22,83 [nominal $p < 0,001$] ve -36,39 % vs -%21,26 [sırasıyla nominal $p < 0,001$]).

Prurigo nodüleriste (PN) Klinik Etkililik

Prurigo nodularis (PN) için dupilumab geliştirme programı, şiddetli kaşıntı (0-10 arası ölçekte WI-NRS ≥ 7) ve 20 veya daha fazla nodüler lezyon olarak tanımlanan, hastalığı topikal reçeteli tedavilerle yeterince kontrol edilemeyen veya bu tedavilerin tavsiye edilmediği orta ila şiddetli PN'li olan 18 yaş ve üzeri 311 hastada 24 haftalık iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, paralel grup çalışmasını (PRIME ve PRIME2) içermektedir. PRIME ve PRIME2, dupilumabın kaşıntı iyileşmesi üzerindeki etkisini ve PN lezyonları, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ve cilt ağrısı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir.

Bu iki çalışmada, hastalar 1. günde subkütan dupilumab 600 mg (iki adet 300 mg enjeksiyon) ve ardından 24 hafta boyunca iki haftada bir (Q2W) 300 mg veya eşleşen plasebo almıştır.

Bu çalışmalarda ortalama yaş 49,5, ortalama ağırlık 71,3 kilogramdı. Hastaların %65,3'ü kadın, %56,6'sı Beyaz, %6,1'i Siyahi ve %34,1'i Asyalıydı. Başlangıç ortalama WI-NRS 8,5 idi. Hastaların %66,3'ünde 20 ila 100 nodül (orta), %33,7'si 100'den fazla nodül (şiddetli) bulunmakta; %99,7'si önceden topikal tedaviler denenmiş, %12,5'i önceden sistemik kortikosteroid, %20,6'sı önceden sistemik non-steroidal immünosüpresanlar ve %4,5'i önceden gabapentinoid tedavisi görmüştür. Hastaların yüzde on biri başlangıçta stabil dozlarda antidepresan almaktaydı ve çalışma sırasında bu ilaçları almaya devam etmeleri söylendi. %43,4'ünde atopi öyküsü vardı (tıbbi AD öyküsü, alerjik rinit/rinokonjonktivit, astım veya gıda alerjisi olarak tanımlanır).

WI-NRS, 0 (“kaşıntı yok”) ila 10 (“hayal edilebilecek en kötü kaşıntı”) arasında bir ölçekte derecelendirilen tek bir maddeden oluşur. Hastalardan, bu ölçeği kullanarak son 24 saat içinde en kötü kaşıntılarının (kaşıntı) yoğunluğunu derecelendirmeleri istenmiştir. IGA PN-S, 0 (temiz) ila 4 (şiddetli) arasında 5 puanlı bir ölçek kullanarak yaklaşık nodül sayısını ölçen bir ölçektir.

Birincil etkililik sonlanım noktası, WI-NRS'de ≥ 4 iyileşme (azalma) olan hastaların oranı olmuştur. Önemli ikincil sonlanım noktaları, IGA PN-S 0 veya 1 (0-5 nodüle eş değer) olan hastaların oranını içermiştir.

PRIME ve PRIME2 için etkililik sonuçları Tablo 12 ve Şekil 3 ve 4'te sunulmuştur.

Tablo12: PRIME ve PRIME2 Sonuçlarının Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları

	PRIME			PRIME 2		
	Plasebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Dupilumab için fark (%95 GA) ve Plasebo	Plasebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Dupilumab için fark (%95 GA) ve Plasebo
24. haftada WI-NRS'de başlangıca göre ≥ 4 puan iyileşme (azalma) görülen hastaların oranı (PRIME'de birincil sonlanım noktası) ^b	%18,4	%60,0	%42,7 (27,76; 57,72)	%19,5	%57,7	%42,6 (29,06; 56,08)
WI-NRS'de 12. haftada başlangıca göre ≥ 4 puan iyileşme (azalma) görülen hastaların oranı. (PRIME2'deki birincil sonlanım noktası) ^b	%15,8 ^a	%44,0 ^a	%29,2 (14,49; 43,81) ^a	%22,0	%37,2	%16,8 (2,34; 31,16)
24. haftada IGA PN-S 0 veya 1 olan hastaların oranı ^b	%18,4	%48,0	%28,3 (13,41; 43,16)	%15,9	%44,9	%30,8 (16,37; 45,22)
Başlangıçtan 24. Haftaya kadar WI-NRS'de ≥ 4 puan iyileşme (azalma) ve 24. Haftada IGA	%9,2	%38,7	%29,6 (16,42; 42,81)	%8,5	%32,1	%25,5 (13,09; 37,86)

PN-S 0 veya 1 görülen hastaların oranı ^b						
24. haftada WI-NRS'de başlangıca göre % değişim (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)
24. haftada DLQI'de başlangıca göre değişim(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)
24. haftada cilt ağrısı-NRS'de başlangıca göre değişim(SE) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
24. haftada HADS'de başlangıca göre değişim(SE) ^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

^a PRIME'da multiplisite için ayarlanmamıştır.

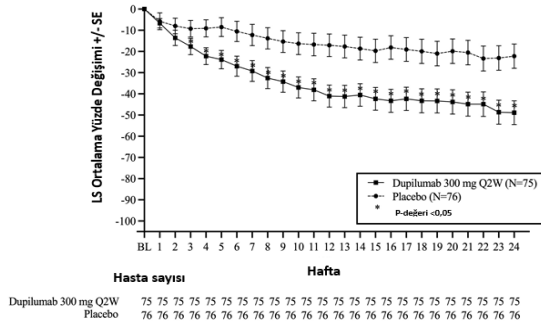
^b Kurtarma tedavisini daha erken alan veya eksik verileri olan gönüllüler yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

^c Daha erken kurtarma tedavisi alan veya etkililik eksikliği nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar, ileriye taşınan en kötü gözlem kullanılarak tahmin edilmiştir; diğer eksik veriler çoklu imputasyon kullanılarak tahmin edilmiştir.
SE = ikincil sonlanım noktası

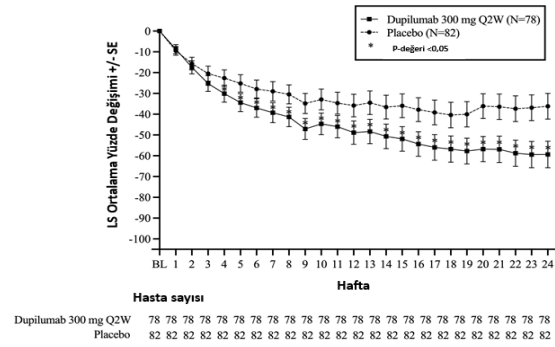
Günlük WI-NRS'nin haftalık ortalamasında plaseboda farkın anlamlı olduğu ve anlamlı kaldığı ilk zaman noktası (nominal $p < 0,05$) olarak tanımlanan WI-NRS'de başlangıca göre değişimdeki etki başlangıcı, PRIME'da 3. Hafta (Şekil 3a) ve PRIME2'de 4. Hafta (Şekil 3b) gibi erken bir zamanda gözlenmiştir.

Şekil 3. PRIME ve PRIME2'de 24. Haftaya kadar WI-NRS'de başlangıca göre LS ortalama yüzde değişim

Şekil 3a. PRIME

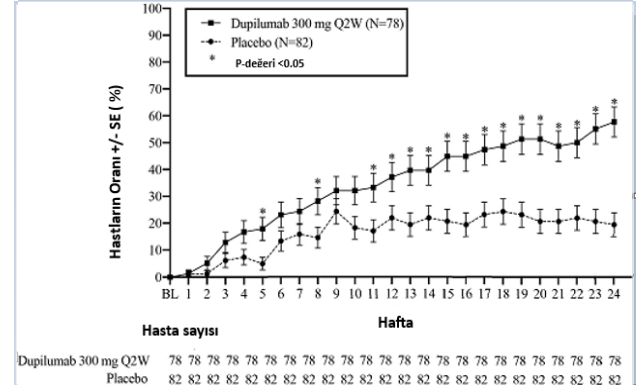


Şekil 3b. PRIME2



PRIME (Şekil 4a nominal $p < 0,007$) ve PRIME2'deki (Şekil 4b nominal $p < 0,013$) plasebo grubuna kıyasla dupilumab grubunda hastaların daha büyük bir kısmı, 4. ve 11. Haftalara kadar başlangıca göre ≥ 4 puanlık WI NRS iyileşmeleri yaşamıştır ve bu fark tedavi dönemi boyunca anlamlı kalmıştır.

Şekil 4b. PRIME2



BOREAS ve NOTUS'un demografik özellikleri ve başlangıç özellikleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo13: Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri (BOREAS ve NOTUS)

<u>Parametre</u>	<u>BOREAS (N = 939)</u>	<u>NOTUS (N = 935)</u>
<u>Ortalama yaş (± SS)</u>	<u>65,1 (8,1)</u>	<u>65,0 (8,3)</u>
<u>Erkek (%)</u>	<u>66,0</u>	<u>67,6</u>
<u>Beyaz Irk (%)^c</u>	<u>84,1</u>	<u>89,6</u>
<u>Ortalama sigara içme öyküsü (paket-yıl) (± SS)</u>	<u>40,48 (23,35)</u>	<u>40,3 (27,2)</u>
<u>Mevcut Sigara İçenler (%)</u>	<u>30</u>	<u>29,5</u>
<u>Amfizem (%)</u>	<u>32,6</u>	<u>30,4</u>
<u>KOAH'ın Ortalama Süresi (yıl) (± SS)</u>	<u>8,8 (6,0)</u>	<u>9,3 (6,4)</u>
<u>Önceki yılda orta^a veya şiddetli^b alevlenmelerin ortalama sayısı (± SS)</u>	<u>2,3 (1,0)</u>	<u>2,1 (0,9)</u>
<u>Önceki yıldaki şiddetli^b alevlenmelerin ortalama sayısı (± SS)</u>	<u>0,3 (0,7)</u>	<u>0,3 (0,6)</u>
<u>Randomizasyonda arka plan KOAH ilaçları: IKS/LAMA/LABA (%)</u>	<u>97,6</u>	<u>98,8</u>
<u>Ortalama bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranı (± SS)</u>	<u>0,49 (0,12)</u>	<u>0,50 (0,12)</u>
<u>Ortalama bronkodilatör öncesi FEV₁ (L) (± SS)</u>	<u>1,30 (0,46)</u>	<u>1,36 (0,50)</u>
<u>Ortalama bronkodilatör sonrası FEV₁ (L) (± SS)</u>	<u>1,40 (0,47)</u>	<u>1,45 (0,49)</u>
<u>Bronkodilatör sonrası tahmin edilen ortalama yüzde FEV₁ (%) (± SS)</u>	<u>50,6 (13,1)</u>	<u>50,1 (12,6)</u>
<u>Bronkodilatör sonrası tahmin edilen ortalama yüzde FEV₁ <%50 (%) (± SS)</u>	<u>467 (49,7)</u>	<u>478 (51,3)</u>
<u>Ortalama SGRQ Toplam skoru (± SS)</u>	<u>48,42 (17,42)</u>	<u>51,5 (17,0)</u>
<u>Ortalama E-RS:KOAH [toplam skor] (± SS)</u>	<u>12,9 (7,1)</u>	<u>13,3 (7,0)</u>
<u>Ortalama BODE indeks skoru (± SS)</u>	<u>4,06 (1,66)</u>	<u>4,0 (1,6)</u>
<u>Ortalama FeNO ppb (± SS)</u>	<u>24,3 (22,4)</u>	<u>24,6 (26,0)</u>
<u>Ortalama başlangıç kan eozinofil sayısı (hücre/mcL) (± SD)</u>	<u>401 (298)</u>	<u>407 (336)</u>
<u>Medyan başlangıç kan eozinofil sayısı (hücre/mcL) (Q1-Q3)</u>	<u>340 (240-460)</u>	<u>330 (220-460)</u>

IKS = inhale kortikosteroid; LAMA = uzun etkili muskarinik antagonist; LABA = uzun etkili beta agonisti, FEV₁ = 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim; FVC = zorlu vital kapasite; FeNO = ekshalasyon nitrik oksit fraksiyonu; BODE = vücut kitle indeksi, hava akışı obstrüksiyonu, dispne, egzersiz kapasitesi

^a Sistemik kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedavi edilen alevlenmeler.

^b Bir acil serviste veya acil bakım tesisinde 24 saatten uzun süre hastaneye yatırılma veya gözlem gerektiren alevlenmeler.

^c BOREAS'ta gönüllülerin %0,5'i Siyahi ve %14,3'ü Asyalı olmuştur. NOTUS'ta gönüllülerin %1,3'ü Siyah ve %1,1'i Asyalı olmuştur.

Alevlenmeler

Her iki çalışmada da dupilumab, arka plan idame tedavisine eklendiğinde plaseboya kıyasla yıllık orta veya şiddetli KOAH alevlenme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (bkz. Tablo 14).

Tablo 14: BOREAS ve NOTUS'ta yıllık orta^a veya şiddetli^b KOAH alevlenme oranı

Çalışma	Tedavi (N)	Oran (alevlenme/yıl)	Oran Oranı ve Plasebo (%95 GA)	Alevlenme Oranında % Azalma - Plasebo
Birincil Sonlanım Noktası: Orta ^a veya Şiddetli ^b KOAH alevlenmeleri				
BOREAS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	%30
	Plasebo (N=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	%34
	Plasebo (N=465)	1,30		
Birincil Sonlanım Noktasının Birleştirilmiş Bileşeni ^e : Şiddetli ^b KOAH alevlenmeleri				
BOREAS ve NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (N=938)	0,08	0,674 (0,438 ila 1,037)	%33
	Plasebo (N=936)	0,12		

^a Sistemik kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedavi edilen alevlenmeler

^b Hastaneye yatış veya acil serviste/acil bakım tesisinde > 24 saat gözlem gerektiren veya ölümle sonuçlanan alevlenmeler

^c p değeri = 0,0005

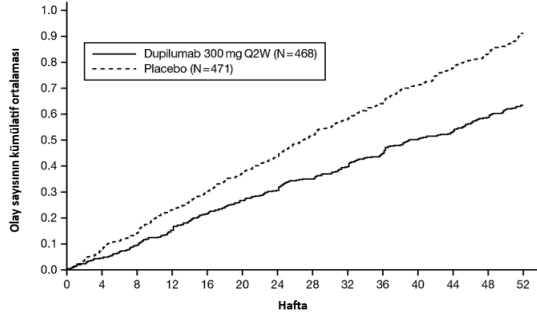
^d p değeri = 0,0002

^e Birincil sonlanım noktası bileşeninin analizi multiplisite için ayarlanmamıştır.

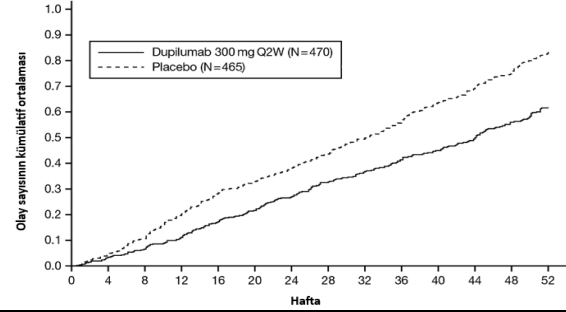
Her iki çalışmada da, 52 hafta boyunca gözlemlenen orta veya şiddetli alevlenmelerin kümülatif ortalama sayısı, dupilumab alan hastalarda plaseboya kıyasla daha düşük olmuştur (bkz. Şekil 5a ve 5b).

Sekil 5: BOREAS ve NOTUS'ta 52 hafta boyunca orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin kümülatif ortalama sayısı

Sekil 5a. BOREAS



Sekil 5b. NOTUS



İlk orta veya şiddetli KOAH alevlenmesine kadar geçen süre, BOREAS (HR: 0,803; %95 GA: 0,658, 0,980) ve NOTUS'ta (HR: 0,71; %95 GA: 0,57, 0,889) plaseboya kıyasla dupilumab alan hastalar için daha uzundu.

BOREAS'ta (N=383) daha yüksek başlangıç FeNO'su (≥ 20 ppb) olan hastaların alt grup analizinde, dupilumab ile tedavi, plaseboya kıyasla yıllık orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin oranını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (Oran Oranı: 0,625; %95 GA: 0,45, 0,869; $p=0,005$). NOTUS'ta, dupilumab ile tedavi, plaseboya kıyasla daha yüksek başlangıç FeNO'su olan hastaların alt grubunda (≥ 20 ppb) (N=355) yıllık orta veya şiddetli KOAH alevlenme oranında nominal olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (Oran Oranı: 0,471; %95 GA: 0,328, 0,675; $p < 0,0001$).

Yaş, cinsiyet, ırk, sigara içme durumu, kan eozinofil sayıları, önceki yılki alevlenme sayısı (≤ 2 , 3 ve ≥ 4), başlangıçta yüksek doz İKS ve bronkodilatör sonrası FEV₁ (<50 , ≥ 50) öngörülen başlangıç yüzdesi dâhil olmak üzere tüm önceden tanımlanmış alt gruplarda yıllık orta veya şiddetli alevlenme oranında azalmalar gözlenmiştir. Amfizemli hastalarda, orta veya şiddetli alevlenmelerin oranındaki azalma genel popülasyonla tutarlı olmuştur.

Akciğer Fonksiyonu

Her iki çalışmada da dupilumab, arka plan idame tedavisine eklendiğinde plaseboya kıyasla 12. ve 52. Haftalarda bronkodilatör öncesi FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 15). Dupilumab ile tedavi edilen hastalarda 2. Hafta (BOREAS) (ilk değerlendirme) ve 4. Hafta (NOTUS) gibi erken bir zamanda plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunda daha fazla iyileşme (bronkodilatör öncesi FEV₁'de başlangıça göre LS ortalama değişim) gözlenmiştir ve 52. Haftada sürdürülmüştür (bkz. Şekil 6a ve 6b).

BOREAS'ta, Dupilumab tedavisi ile plaseboya kıyasla bronkodilatör sonrası FEV₁, bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranı ve bronkodilatör öncesi FVC'de 2. Hafta (ilk değerlendirme) gibi erken bir dönemde hızlı iyileşmeler gözlenmiştir ve 52. Haftaya kadar korunmuştur. NOTUS'ta, plaseboya kıyasla dupilumab tedavisi ile bronkodilatör sonrası FEV₁ ve bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC oranında hızlı iyileşmeler, sırasıyla 8. hafta ve 2. hafta gibi erken bir zamanda gözlenmiştir ve 52. Haftaya kadar korunmuştur.

Tablo 15: BOREAS ve NOTUS'ta akciğer fonksiyonu sonlanım noktaları için başlangıca göre ortalama değişim

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=468)	Plasebo (N=471)	Dupilumab için fark (%95 GA) ve Plasebo	Dupilumab (N=470)	Plasebo (N=465)	Dupilumab için fark (%95 GA) ve Plasebo
12. Haftada bronkodilatör öncesi FEV ₁ 'de başlangıca göre değişim, LS Ortalaması (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 ila 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 ila 0,124) ^f
52. Haftada bronkodilatör öncesi FEV ₁ 'de başlangıca göre değişim, LS Ortalaması (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 ila 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 ila 0,113) ^g
12. Haftada bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'de başlangıca göre değişim, LS Ortalaması (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 ila 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 ila 0,121) ^h
12. Haftada bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC oranında başlangıca göre değişim, LS Ortalaması (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 ila 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 ila 0,028) ⁱ
12. Haftada bronkodilatör öncesi FVC'de başlangıca göre değişim, LS Ortalaması (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 ila 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 ila 0,126) ^j

LS = en küçük kareler, SE = standart hata, FEV₁ = 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim, FVC = zorlu vital kapasite

^ap-değeri < 0,0001, ^bp-değeri = 0,0003 (çokluluk için ayar ile plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı)

^cnominal p-değeri = 0,0010, ^dnominal p-değeri = 0,0016 ^enominal p-değeri = 0,0103

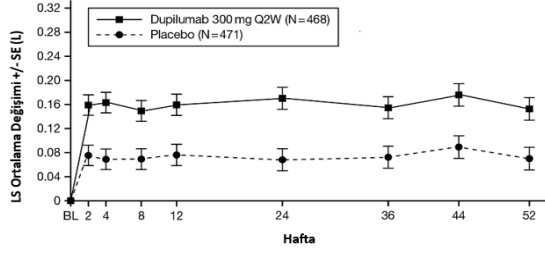
^fp-değeri=0,0001, ^gp-değeri=0,0182 (çokluluk için ayar ile plaseboya kıyasla tümü istatistiksel olarak anlamlı)

^hnominal p-değeri=0,0042, ⁱnominal p-değeri=0,0020, ^jnominal p-değeri=0,0327

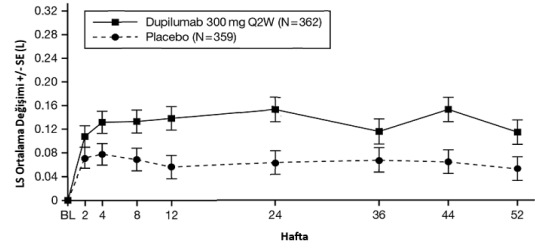
^k 52. Haftada bronkodilatör öncesi FEV₁'de başlangıca göre ortalama değişim için etkililik sonuçları, 52 haftalık tedavi dönemini tamamlayan veya veri analizi sırasında çalışmayı bırakan 935 hastanın 721'i için sunulmaktadır.

Şekil 6: BOREAS ve NOTUS^a'da zaman içinde bronkodilatör öncesi FEV₁'de (L) başlangıca göre ortalama değişim

Şekil 6a. BOREAS



Şekil 6b. NOTUS



^a Bronkodilatör öncesi FEV₁'de zaman içinde başlangıca göre ortalama değişim için etkililik sonuçları, 52 haftalık tedavi dönemini tamamlayan veya veri analizi sırasında çalışmayı bırakan 935 hastadan 721'i için sunulmaktadır.

BOREAS'ta (N=383) daha yüksek başlangıç FeNO'su (≥ 20 ppb) olan hastaların alt grup analizinde, dupilumab ile tedavi plaseboya kıyasla 12. Haftada başlangıca göre bronkodilatör öncesi FEV₁'i istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileştirmiştir (LS ortalama değişikliği: 0,232 dupilumaba karşı 0,108 plasebo; LS ortalama farkı: 0,124 [%95 GA: 0,045, 0,203]; p=0,002) ve 52. Hafta (LS ortalama değişikliği: 0,247 dupilumaba karşı 0,127 [%95 GA: 0,04, 0,20] p=0,03). NOTUS'ta, 12. Haftada daha yüksek başlangıç FeNO'su (≥ 20 ppb) olan hasta alt grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir (N=355; LS ortalama değişimi: 0,081 plaseboya karşı 0,221 dupilumab; LS ortalama farkı: 0,141 [%95 GA: 0,058, 0,223]; p=0,001). Dupilumab ile tedavi, NOTUS'ta plaseboya kıyasla daha yüksek başlangıç FeNO'su (≥ 20 ppb) olan hastaların alt grubunda 52. Haftada bronkodilatör öncesi FEV₁'i iyileştirmiştir (N=264; LS ortalama değişikliği: 0,095 plaseboya karşı 0,176 dupilumab; LS ortalama farkı: 0,081 [%95 GA: -0,019, 0,181]) ancak istatistiksel anlamlılığı karşılamamıştır.

Bronkodilatör öncesi FEV₁ ile ölçülen akciğer fonksiyonunda iyileşmeler yaş, cinsiyet, ırk, sigara içme durumu, kan eozinofil sayımları, önceki yılki alevlenme sayısı (≤ 2 , 3 ve ≥ 4), başlangıçta yüksek doz İKS ve başlangıçta tahmin edilen bronkodilatör sonrası FEV₁ ($< 50\%$, $\geq 50\%$) yüzdesi dâhil olmak üzere önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda gözlenmiştir. Amfizemli hastalarda, bronkodilatör öncesi FEV₁ ile ölçülen akciğer fonksiyonundaki iyileşme genel popülasyonla tutarlı olmuştur.

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

BOREAS'ta, plaseboya kıyasla dupilumab ile tedavi edilen hastalarda SGRQ toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (LS ortalama değişikliği: -9,73 dupilumab ve -6,37 plasebo; LS ortalama farkı: -3,36 [% 95 GA: -5,46, -1,27]; p=0,0017). NOTUS'ta, dupilumab plaseboya kıyasla 52. Haftada nominal olarak SGRQ toplam skorunu iyileştirmiştir (LS ortalama değişimi: -6,44 plaseboya karşı -9,82 dupilumab; LS ortalama farkı: -3,37; % 95 GA: -5,81, -0,93]; p=0,007).

Bronkodilatör sonrası FEV₁ $< 30\%$ veya $> 70\%$ olan gönüllüler

Taramada bronkodilatör sonrası FEV₁ $< 30\%$ veya $> 70\%$ olan hastalar, BOREAS ve NOTUS'tan hariç tutulmuştur. Bununla birlikte, başlangıçta bronkodilatör sonrası FEV₁ $< 30\%$ veya $> 70\%$ olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon

Atopik dermatit

Dupilumabın güvenliliği ve etkinliği 6 aylık ve daha büyük atopik dermatiti olan pediatrik hastalarda kanıtlanmıştır. Dupilumabın bu yaş grubunda kullanımı, 12-17 yaş arası orta-şiddetli atopik dermatiti olan 251 ergenin dahil edildiği AD-1526 çalışması, 6-11 yaş arası şiddetli atopik dermatiti olan 367 pediatrik hastanın dahil edildiği AD-1652 çalışması ve 6 ay-5 yaş arası orta-şiddetli atopik dermatiti olan 162 çocuğun (125'inde şiddetli atopik dermatit vardı) dahil edildiği AD-1539 çalışması ile desteklenmektedir. Uzun süreli kullanım, yaşları 6 ay ila 17 arasında değişen 823 pediatrik hastanın dahil edildiği AD-1434 çalışması ile desteklenmektedir; bu çalışmaya 275 ergen, 6 ila 11 yaş arası 368 çocuk ve 6 ay ila 5 yaş arası 180 çocuk dahildir. Güvenlilik ve etkililik 6 ay ila 5 yaş arası çocuklar, 6 ila 11 yaş arası çocuklar, ergenler (12 ila 17 yaş arası) ve atopik dermatiti olan yetişkin hastalar arasında genel olarak tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.8).

Atopik dermatiti olan 6 aylıktan küçük pediatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dupilumabın farmakokinetiği atopik dermatit, PN ve KOAH hastalarında benzerdir.

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, AD ve KOAH hastalarında benzer olup %61 ve % 64 aralığında değişmektedir.

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, iki haftada bir 300 mg doz için $55,3 \pm 34,3$ mcg/mL ila $81,5 \pm 43,9$ mcg/mL arasında, haftada bir 300 mg doz için $172 \pm 76,6$ mcg/mL ila $195 \pm 71,7$ mcg/mL arasında; iki haftada bir 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 dağılım gösterdiğinde 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 kararlı 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 orantısal biçimden daha büyük doz ile artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Cinsiyet:

Cinsiyeti ve dupilumabın sistemik maruziyeti arasındaki ilişki popülasyon FK analizi ile değerlendirilmiş, klinik olarak anlamlı herhangi bir etki tespit edilememiştir.

Geriatrik popülasyon:

Bir faz 2 doz bulma çalışmasında veya faz 3 plasebo kontrollü çalışmalarda dupilumaba maruz kalan atopik el ve ayak dermatiti bulunan hastaları da içeren atopik dermatitli 1.539 hastadan, toplam 71'i 65 yaş ve üzerindiydi. Yaşlı ve genç atopik dermatitli hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından bir farklılık gözlenmemesine rağmen, 65 yaş ve üstü hasta sayısı, genç hastalardan farklı olarak yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli değildir.

Yaş ve dupilumabın sistemik maruziyeti arasındaki ilişki popülasyon FK analizi ile değerlendirilmiş, klinik olarak anlamlı herhangi bir etki tespit edilememiştir. Ancak, bu analize 65 yaş üstü dahil edilmiş sadece 61 hasta vardı.

Dupilumaba maruz kalan PN'li 152 hastadan toplam 37'si 65 yaş ve üzeriydi. Toplam 8 hasta 75 yaş ve üzeriydi. Bu yaş gruplarında etkinlik ve güvenlik genel çalışma popülasyonu ile benzerdi.

Dupilumaba maruz kalan KOAH'lı 1872 hastadan toplam 1071'i, 75 yaş ve üzeri 244 hasta da dâhil olmak üzere 65 yaş ve üzeri olmuştur. Bu yaş grubundaki etkililik ve güvenlik, genel çalışma popülasyonuna benzer olmuştur.

İrk:

İrkin ve dupilumabın sistemik maruziyeti arasındaki ilişki popülasyon FK analizi ile değerlendirilmiş, klinik olarak anlamlı herhangi bir etki tespit edilememiştir.

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 belirlemediştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çok sınırlı veriler bulunmaktadır.

Vücut ağırlığı:

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

Pediyatrik popülasyon:

Atopik Dermatit

Popülasyon farmakokinetik analizine göre yaş, yetişkinlerde ve 6 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda dupilumab klerensini etkilememiştir. 6 ay ila 5 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda klerens yaşla birlikte artmıştır ancak önerilen doz rejimine uyulur.

Atopik dermatitli pediyatrik hastalarda (< 6 ay) veya vücut ağırlığı < 5 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 adölesanlar için, dupilumabın kararlı durumdaki ortalama±SD çukur konsantrasyonu 54,5±27 mcg/mL'dir.

AD-1652'de her dört haftada bir (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) dozunu alan atopik dermatitli 6 ila 11 yaş arası çocuklarda ortalama ± SD kararlı durum çukur konsantrasyonu 76,3±37,2 mcg/mL olmuştur. AD-1434'te 16. haftada, dört haftada bir (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) doz uygulamasına başlayan ve dozu iki haftada bir (Q2W) 200 mg dozuna yükseltilmiş 6 ila 11 yaş arası çocuklarda (≥ 15 ila < 60 kg) veya 300 mg (≥ 60 kg), ortalama±SD kararlı durum çukur konsantrasyonu 108±53,8 mcg/mL olmuştur. 300 mg Q4W alan 6 ila 11 yaş arası çocuklar için, PK simülasyonlarına göre, 1. ve 15. günlerdeki 300 mg'lık başlangıç dozları, 1. Gündeki 600 mg'lık başlangıç dozu ile benzer kararlı durum maruziyeti gösterir.

Her dört haftada bir 300 mg (≥ 15 ila < 30 kg) veya 200 mg (≥ 5 ila < 15 kg) doz (Q4W) alan atopik dermatitli 6 ay ila 5 yaş arası çocuklar için ortalama ± SD kararlı durum çukur konsantrasyonu sırasıyla 110±42,8 mcg/mL ve 109±50,8 mcg/mL'dir.

PN

PN'li pediyatrik hastalarda (<18 yaş) dupilumab farmakokinetiği araştırılmamıştır.

KOAH

KOAH normal olarak çocuklarda görülmez. Dupilumabın farmakokinetiği KOAH'lı pediyatrik hastalarda (<18 yaş) araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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-4R α 'ye karşı bir vekil antikor kullanılarak erkek ve dişi farelerde yapılan fertilité çalışmaları, fertilitenin bozulmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Arjinin monohidroklörür
L-Histidin
L-Histidin monohidroklörür 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 ışıktan korunarak muhafaza edilebilir ancak normalde 2 °C-8 °C'de buzdolabında muhafaza edilmelidir.

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 dayanaklı bir kaba yerleştiriniz ve yerel yönetmeliklerin gerektirdiği şekilde atınız. Kabı geri dönüştürmeyiniz. 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

Ruhsat no :2021/440

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2021

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ