

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 175 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör 1,14 mL çözeltide 200 mg (175 mg/mL) dupilumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

	<u>Her mL'de</u>
Sodyum asetat	1,315 mg
Sukroz	50 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli:

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

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Adölesan Hastalar

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 subkutan 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

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

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

Yetişkin Hastalar

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

Kaçırılan doz

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

Uygulama şekli:

Subkutan yolla uygulanır.

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

Başlangıç 400 mg’lık doz için, farklı enjeksiyon bölgesine ardışık olarak iki 200 mg enjeksiyon uygulanmalıdır.

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

Sağlık uzmanı uygun olduğuna karar verirse bir hasta kendine dupilumab enjekte edebilir veya hastanın bakıcısı dupilumabı uygulayabilir. İlaç kullanılmadan önce Kullanma Talimatı’na göre

DUPIXENT'in hazırlanması ve uygulanması konusunda hastalara ve/veya hasta bakıcılarına uygun eğitim verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

Diğer:

Vücut ağırlığı

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

Atopik dermatitli 12 ila 17 yaş arasındaki hastalar için, önerilen doz; iki haftada bir 200 mg (< 60 kg) veya 300 mg (\geq 60 kg)'dır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Tip 2 enflamasyon biyogöstergeleri sistemik kortikosteroid kullanımı ile baskılanabilir. Oral kortikosteroid kullanan hastalarda tip 2 durumu belirlenirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Aşırı duyarlılık

Sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (hemen veya gecikmeli) meydana gelirse, dupilumab uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Dupilumab enjeksiyonundan sonra anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem dakikalar ile yedi gün arasında meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Helmint enfeksiyonu

Bilinen helmint enfeksiyonu olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Dupilumab, IL-4 / IL-13 sinyalini 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 tedaviye cevap vermezlerse, enfeksiyon ortadan kalkıncaya kadar, dupilumab tedavisi kesilmelidir.

Konjonktivit ve keratit ile ilgili olaylar

Dupilumab ile, atopik dermatit hastalarında ağırlıklı olarak konjonktivit ve keratit ile ilgili olaylar bildirilmiştir. Bazı hastalarda konjonktivit veya keratit ile ilişkili görme bozuklukları (örn. bulanık görme) bildirmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalara, yeni başlayan veya kötüleşen göz semptomlarını sağlık uzmanlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Dupilumab ile tedavi edilen, standart tedavi ile giderilemeyen konjonktivit ve keratiti düşündüren belirti ve semptomlar geliştiren hastalar uygun şekilde oftalmolojik muayeneye tabi tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Eş zamanlı astımı olan atopik dermatitli hastalar

Eş zamanlı olarak astımı olan, orta ila şiddetli derecede atopik dermatitli dupilumab tedavisindeki hastalar, hekimlerine danışmadan astım tedavilerini düzenlememeli 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 uygulanmamalıdır. TdaP (Tetanos, Difteri, Boğmaca) aşısı ve meningokokkal polisakkarit aşısına verilen immün yanıtları incelenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Hastaların dupilumab tedavisinden önce mevcut immünizasyon kılavuzlarına göre canlı ve canlı atenüe immünizasyon açısından yeniden aşılanması önerilmektedir.

İzlenebilirlik

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

Yardımcı maddeler

DUPIXENT sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DUPIXENT, her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Atopik dermatitli hastaların 16 hafta boyunca haftada bir kez 300 mg dupilumab ile tedavi edildiği bir çalışmada, aşılama karşı immün yanıtlar değerlendirilmiştir. 12 haftalık dupilumab uygulamasından sonra, hastalar bir Tdap aşısı (T hücresi-bağımlı) ve bir meningokok polisakkarit aşısı (T 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 aşılarda ve dupilumab arasında herhangi bir olumsuz etkileşim not edilmemiştir.

Bu nedenle, dupilumab tedavisi alan hastalara eş zamanlı inaktif veya canlı olmayan aşılarda yapılabilir. Canlı aşılara 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 açıdan anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Dupilumabın birlikte uygulanan ilaçların FK'si üzerinde bir etkisi olması beklenmemektedir.

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 bozukluğunu göstermemiştir (bkz Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Atopik dermatitli yetişkin hastalar

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları , konjonktivit, blefarit ve oral herpestir. Atopik dermatit gelişim programında, serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonları olan çok seyrek vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Dupilumabın güvenliliği, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan hastalarda dört randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda ve bir doz aralığı çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu 5 çalışmada 1.689 hasta, TKS ile birlikte veya birlikte olmaksızın, subkutan dupilumab enjeksiyonları ile tedavi edilmiştir. Toplam 305 hasta en az 1 yıl boyunca dupilumab ile tedavi edilmiştir.

Klinik çalışmalarda atopik dermatitli hastalarda gözlemlenen, şu kategoriler: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$) kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre sunulan advers reaksiyonlar Tablo 2'de listelenmektedir. İstenmeyen etkiler, her bir sıklık gruplandırmasında azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Atopik dermatitli hastalardaki advers reaksiyonların listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
<i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</i>	Yaygın	Konjonktivit Oral herpes
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>	Yaygın	Eozinofili
<i>Bağışıklık sistem hastalıkları</i>	Çok seyrek Bilinmiyor	Serum hastalığı/serum hastalığı benzeri reaksiyonlar Anafilaktik reaksiyon* Anjiyoödem*
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	Yaygın	Baş ağrısı
<i>Göz hastalıkları</i>	Yaygın	Alerjik konjonktivit Göz kaşıntısı Blefarit Keratit Ülseratif keratit
<i>Deri ve deri altı doku bozuklukları</i>	Yaygın olmayan	Fasiyal döküntü
<i>Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları</i>	Bilinmiyor	Artralji*
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları(eritem, ödem, kaşıntı, ağrı ve şişliği içerir)

* Pazarlama sonrası gözlem ile tanımlanan advers reaksiyonlar

Atopik dermatitli adölesan hastalar

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

Dupilumabın uzun süreli güvenliliği, 6 ila 17 yaşında olan orta dereceli ila şiddetli atopik dermatit hastalarında gerçekleştirilen açık etiketli bir ek çalışmada incelenmiştir (AD-1434). Dupilumabın 52. haftaya kadar bu hastalarda izlenen güvenlilik profili AD-1526 çalışmasında 16. Haftaya kadar görülen güvenlilik profiline benzerdir. Dupilumabın adölesanlarda gözlemlenen uzun süreli güvenlilik profili, erişkin atopik dermatit hastalarında gözlemlenenle tutarlıdır.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Aşırı duyarlılık

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

Konjonktivit ve keratit ilişkili olaylar

Konjonktivit, dupilumab alan atopik dermatit hastalarında daha sık gerçekleşmiştir. Konjonktivit ve keratitli hastaların çoğu tedavi süresince iyileşmiş veya iyileşmektedir (bkz.

Bölüm 4.4).

Atopik dermatit çalışmalarında plaseboya kıyasla dupilumab alan atopik dermatit hastalarında konjonktivit ve keratit daha sık görülmüştür. 3 yıllık uzun süreli OLE atopik dermatit çalışmasında (AD-1225), ilgili konjonktivit ve keratit oranları, plasebo kontrollü atopik dermatit çalışmalarında dupilumab bölümündekilere benzer kalmıştır.

Egzama herpetikum

Egzama herpetikum, 16 haftalık atopik dermatit monoterapi çalışmalarında dupilumab gruplarının <% 1'inde ve plasebo grubunun <% 1'inde bildirilmiştir. Yetişkinlerde yapılan 52 haftalık atopik dermatit dupilumab + TKS çalışmasında, egzama herpetikum, dupilumab + TKS grubunun % 0,2'sinde ve plasebo + TKS grubunun % 1,9'unda bildirilmiştir. Oranlar, uzun süreli OLE çalışmasında (AD-1225) 3 yılda sabit kalmıştır.

Eozinofili

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

Tedavi ile ortaya çıkan eozinofili (≥ 5.000 hücre/mcL), dupilumab ile tedavi edilen hastaların <%2'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların <%0,5'inde bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar

16 haftalık atopik dermatit monoterapi klinik çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve dupilumab ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. 52 haftalık 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 3 yıllık izlemde sabit kalmıştır.

İmmünojenite

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

Genel olarak anti-İlaç Antikorları (ADA) gelişimi, dupilumab tedavisine maruziyet, ilacın güvenliliği veya etkililiği ile ilişkili bulunmamıştır.

52 hafta boyunca 300 mg Q2W dupilumab alan atopik dermatitli hastaların yaklaşık %6'sında dupilumaba karşı ADA gelişmiştir; yaklaşık %2'sinde kalıcı ADA yanıtları ortaya çıkmış ve yaklaşık %2'sinde nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir.

52 haftalık çalışmalarda, plasebo gruplarındaki hastaların yaklaşık %5'i de dupilumab antikorları için pozitifdir; yaklaşık %2'si kalıcı ADA yanıtı göstermiştir ve yaklaşık %1'inin nötralize edici antikorlara sahip olduğu görülmüştür.

% 1'den daha az hasta, maruziyet ve etkililik azalmasıyla ilişkili yüksek titreli ADA yanıtları sergilemiştir. Ek olarak, yüksek ADA titreleri ile ilişkili serum hastalığı olan bir hasta ve serum hastalığı benzeri reaksiyonu olan bir hasta (<%0,1) bulunmaktadır (bkz Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Dupilumab'ın güvenliliği, bir çalışmada, orta ila şiddetli atopik dermatitli (AD 1526) 12 ila 17 yaş aralığındaki 250 hastada değerlendirilmiştir. Dupilumabın güvenlilik profili, 16. hafta boyunca takip edilen adölesan hastalarda, atopik dermatitli yetişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilen güvenlilik profiline benzerlik göstermiştir.

Uzun süreli güvenlilik

Dupilumab + TKS'nin (CHRONOS) yetişkin atopik dermatit hastalarında 52. haftaya kadar güvenlilik profili, 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır. Dupilumabın uzun süreli güvenliliği, orta ila şiddetli atopik dermatitli (AD-1434) 6 ila 17 yaş arası hastalarda bir açık etiketli uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. Dupilumabın güvenlilik profili, 52 hafta boyunca takip edilen hastalarda, AD-1526 ve AD-1652 çalışmalarında 16. haftada gözlemlenen güvenlilik profiline benzerdir. Dupilumabın çocuklarda ve adölesanlarda gözlenen uzun süreli güvenlilik profili, atopik dermatitli yetişkinlerde görülen profil ile tutarlılık göstermiştir. Faz 3'te, çalışmanın en az 148 haftasını tamamlayan 347 hasta dahil olmak üzere, çok merkezli, açık etiketli uzatma (OLE) çalışmasında (AD-1225), Dupilumab'ın tekrar dozlarının uzun süreli güvenliliği, 300 mg haftalık dozaja maruz kalan orta ila şiddetli atopik dermatitli 2677 yetişkinde (%99.7) değerlendirildi. Bu çalışmada 3 yıla kadar gözlenen uzun süreli güvenlilik profili, genellikle kontrollü çalışmalarda gözlenen Dupilumab'ın güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur.

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 reaksiyonun 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 enflamatuvar hastalığı olan atopik dermatit için ana faktördür. Hastalarda IL-4 / IL-13

yolunun dupilumab ile bloke edilmesi, tip 2 enflamasyonun 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 biyogöstergeleri konsantrasyonlarında başlangıç değerden azalmalar ile ilişkilendirilmiştir. Dupilumab tedavisi ile, AD hastalığının aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili bir biyogöstergeleri olan laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinde düşüş gözlemlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Atopik dermatitli adölesanlar

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 alanı (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 uygulamaya yetersiz yanıt vermiştir.

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

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

arasında, POEM ve CDLQI skorlarında bazaldan 16. haftaya kadar ortalama değişim bulunmaktadır.

Klinik Yanıt

Adölesanlarda yapılan atopik dermatit çalışmasında 16. haftadaki etkililik sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: 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
EASI-50, yanıt veren hasta % ^c	%12,9	%61
EASI-75, yanıt veren hasta % ^c	%8,2	%41,5
EASI-90, yanıt veren hasta % ^c	%2,4	%23,2
EASI, bazala göre ortalama en küçük kare değişim	%-23,6 (5,49)	%-65,9 (3,99)
SCORAD, bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-17,6 (3,76)	%-51,6 (3,23)
Pruritus NRS, bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-19 (4,09)	%-47,9 (3,43)
Pruritus NRS (≥4-puan iyileşme), yanıt veren hasta % ^c	%4,8	%36,6
BSA bazala göre ortalama en küçük kare değişim % (+/- SE)	%-11,7 (2,72)	%-30,1 (2,34)
CDLQI, bazala göre ortalama en küçük kare değişim (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,5)
CDLQI, (≥6-puan iyileşme), % yanıt veren hasta	%19,7	%60,6
POEM, bazala göre ortalama en küçük kare değişim (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (≥6-puan iyileşme), yanıt veren hasta %	%9,5	%63,4

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

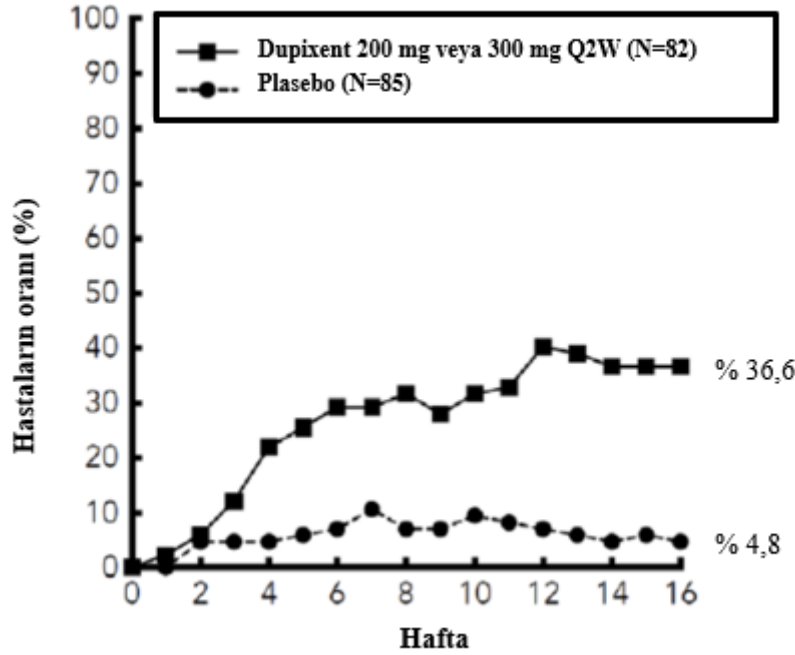
^b Yanıt veren hasta, OGA 0 veya 1 ("temiz" veya "neredeşme temiz") olan ve 0-4 IGA ölçeğinde ≥2 puan düşüş görülen denek olarak tanımlanmaktadır.

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

Tüm p değerleri < 0,0001

Dupilumab grubuyla karşılaştırıldığında plaseboya randomize edilen hastaların daha büyük bir yüzdesi kurtarma tedavisine (topikal kortikosteroid, sistemik kortikosteroid veya sistemik nonsteroid immünosupresanlar) ihtiyaç duymuştur (sırasıyla %58,8 ve %20,7).

Dupilumaba randomize edilen hastaların belirgin biçimde daha yüksek bir oranı plaseboyla karşılaştırıldığında pruritus NRS'de hızlı bir iyileşme elde etmiştir (4. haftaya kadar >4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır; nominal $p < 0,001$) ve pruritus NRS'ye yanıt veren hastaların oranı tedavi dönemi boyunca yükselmeye devam etmiştir (bkz. Şekil 1). Pruritus NRS'deki iyileşme atopik dermatite yönelik objektif belirtilerdeki iyileşmeyle birlikte gerçekleşmiştir.



Şekil 1: AD-1526 çalışmasında ^a pruritus NRS'de ≥ 4 puan iyileşme görülen adölesan hastaların oranı (FAS) ^b

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

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

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

Dupilumabın daha önce dupilumabla yapılan klinik çalışmalara katılmış olan orta dereceli 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 yetişkin hastalar

Dupilumabın monoterapi olarak ve eş zamanlı topikal kortikosteroidler ile birlikte etkililiği ve güvenliliği, Araştırmacının Küresel Değerlendirme (IGA) skoru ≥ 3 , bir Egzama Bölgesi ve

Şiddet İndeksi (EASI) skoru ≥ 16 ve minimum vücut yüzey alanı (BSA) tutulumu ≥ 10 olarak tanımlanan orta ila şiddetli derecede atopik dermatit (AD) olan 18 yaş ve üstü 2.119 hastada üç pivotal randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (SOLO 1, SOLO 2 ve CHRONOS) değerlendirilmiştir. Üç çalışmaya dahil edilen uygun hastalar daha önce topikal ilaca yetersiz yanıt vermiştir.

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

SOLO 1 çalışmasına, 671 hasta (plasebo için 224, dupilumab 300 mg Q2W için 224 ve dupilumab 300 mg QW için 223) dahil edilerek 16 hafta boyunca izlenmiştir.

SOLO 2 çalışmasında, 708 hasta (plasebo için 236, dupilumab 300 mg Q2W için 233 ve dupilumab 300 mg QW için 239) 16 hafta boyunca izlenmiştir.

CHRONOS çalışmasına, 740 hasta (plasebo + topikal kortikosteroid (TKS) için 315, dupilumab 300 mg Q2W + TKS için 106 ve dupilumab 300 mg QW + TKS için 319) dahil edilmiş ve 52 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışmaya standart bir tedavi rejimi ile başlanarak eş zamanlı olarak TKS ile birlikte dupilumab veya plasebo tedavisi verilmiştir. Hastaların topikal kalsinörin inhibitörleri (TKI) kullanmalarına da izin verilmiştir.

Sonlanım noktaları

Her üç pivotal araştırmada da, ortak birincil sonlanım noktaları, başlangıçtan 16. haftaya kadar 0-4 IGA ölçeğinde ≥ 2 puanlık bir azalma ile birlikte IGA 0 veya 1 (“temiz” veya “neredeyse temiz”) olan hastaların oranı ve EASI'de en az %75'lik(EASI-75) iyileşmesi olan hastaların oranıydı. Diğer değerlendirilen sonuçlar, başlangıçtan 16. haftaya kadar EASI'de sırasıyla en az %50 (EASI-50) ve %90'lık(EASI-90) iyileşmesi olan hastaların oranını, pik pruritus numerik değerlendirme ölçeği (PP-NRS) ile ölçüldüğü gibi kaşıntıda azalma ve Atopik Dermatit ağırlık (SCORAD) ölçeğinde yüzde değişimi içermektedir. Ek ikincil sonlanım noktaları, başlangıçtan 16. haftaya kadar Hasta Odaklı Egzama Ölçeği (POEM), Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) skorlarında ortalama değişimi içermektedir. CHRONOS'ta etkililik, 52. haftada da değerlendirilmiştir.

Başlangıç Özellikleri

Monoterapi çalışmalarında (SOLO 1 ve SOLO 2), tüm tedavi grupları boyunca ortalama yaş 38,3, ortalama ağırlık 76,9 kg, % 42,1 kadın, % 68,1 Beyaz, % 21,8 Asyalı ve % 6,8 Siyahidir. Bu çalışmalarda hastaların % 51,6'sı başlangıç IGA 3 (orta AD) skoruna, hastaların % 48,3'ü başlangıç IGA 4 (şiddetli AD) skoruna sahiptir, hastaların % 32,4'ü daha önce sistemik immünoşüpresan almıştır. Başlangıç ortalama EASI skoru, başlangıç haftalık ortalama pruritus NRS 7,4; başlangıçta ortalama SCORAD skoru 67,8; başlangıç ortalama POEM skoru 20,5; başlangıç ortalama DLQI 15, başlangıç ortalama HADS toplam skoru 13,3 olmuştur. Eş zamanlı 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 Siyahidir.

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 immünoşüpresanlar almıştır. Başlangıç ortalama EASI skoru 32,5, başlangıç haftalık pruritus NRS değeri 7,3, başlangıç ortalama SCORAD skoru 66,4, başlangıç ortalama POEM skoru 20,1, başlangıç ortalama DLQI 14,5 ve başlangıç ortalama HADS toplam skor 12,7'dir

Klinik Yanıt

16 Haftalık Monoterapi Çalışmaları (SOLO 1 ve SOLO 2)

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

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

Şekil 2 ve Şekil 3, 16 haftaya kadar sırasıyla EASI'da başlangıç değerden ortalama yüzde değişimi ve NRS'de başlangıç değerden ortalama yüzde değişimi göstermektedir.

Tablo 4: Dupilumab monoterapisinin 16. Haftadaki etkililik sonuçları (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomize hastalar	224	224	223	236	233	239
IGA 0 veya 1 ^b , % yanıt verenler ^c	% 10,3	% 37,9 ^e	% 37,2 ^e	% 8,5	% 36,1 ^e	% 36,4 ^e
EASI-50, % yanıt verenler ^c	% 24,6	% 68,8 ^e	% 61 ^e	% 22	% 65,2 ^e	% 61,1 ^e
EASI-75, % yanıt verenler ^c	% 14,7	% 51,3 ^e	% 52,5 ^e	% 11,9	% 44,2 ^e	% 48,1 ^e
EASI-90, % yanıt verenler ^c	% 7,6	% 35,7 ^e	% 33,2 ^e	% 7,2	% 30 ^e	% 30,5 ^e
EASI, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -37,6 (3,28)	% -72,3 ^e (2,63)	% -72 ^e (2,56)	% -30,9 (2,97)	% -67,1 ^e (2,52)	% -69,1 ^e (2,49)
SCORAD, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -29 (3,21)	% -57,7 ^e (2,11)	% -57 ^e (2,11)	% -19,7 (2,52)	% -51,1 ^e (2,02)	% -53,5 ^e (2,03)
Pruritus NRS, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -26,1 (3,02)	% -51 ^e (2,5)	% -48,9 ^e (2,6)	% -15,4 (2,98)	% -44,3 ^e (2,28)	% -48,3 ^e (2,35)
Başlangıç pruritus NRS skoru ≥4 olan hasta sayısı	212	213	201	221	225	228
Pruritus NRS (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler ^{c,d}	% 12,3	% 40,8 ^e	% 40,3 ^e	% 9,5	% 36 ^e	% 39 ^e

LS = En küçük kareler; SE = Standart hata

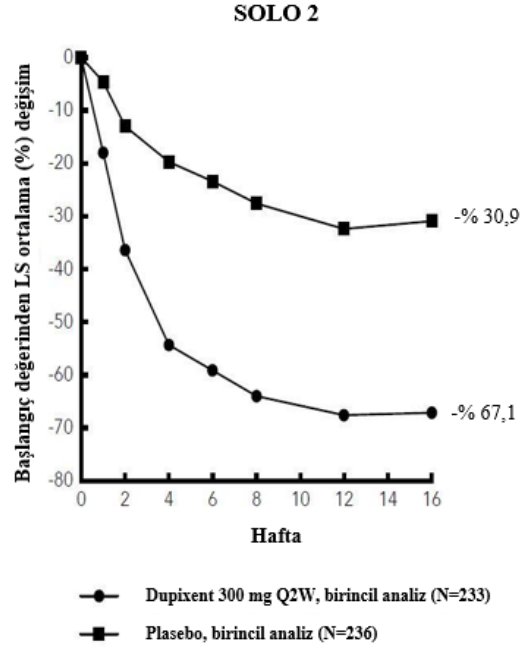
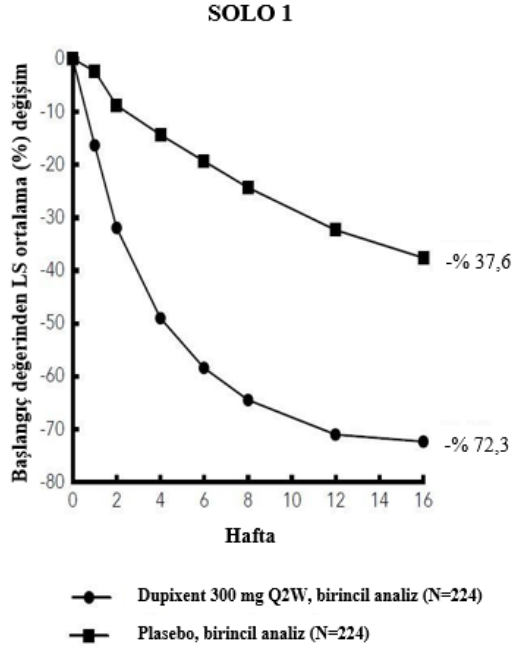
^a Tam analiz kümesi (FAS) randomize edilmiş tüm hastaları içermektedir

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

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

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

^e p değeri <0,0001

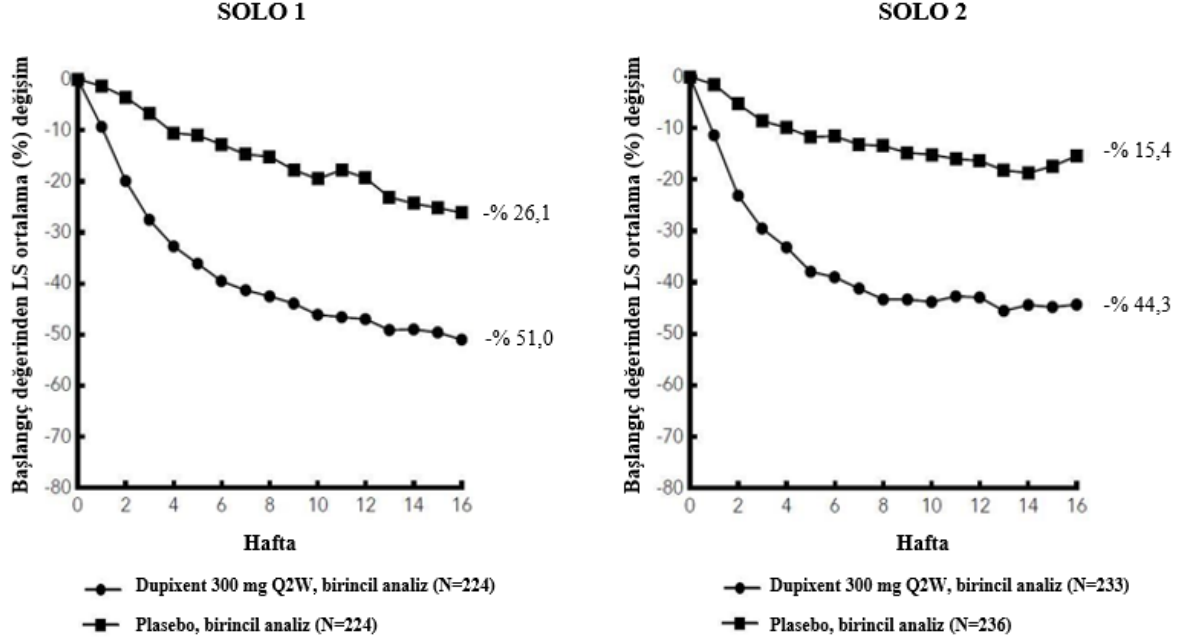


Şekil 2: SOLO 1^a ve SOLO 2^a (FAS)^b'de EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim

LS = En küçük kareler

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

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



Şekil 3: SOLO 1^a ve SOLO 2^a (FAS)^b'de NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim

LS = En küçük kareler

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

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

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

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

CHRONOS'ta, dupilumab 300 mg Q2W + TKS'ye randomize edilen hastaların anlamlı olarak daha büyük bir oranı, plasebo + TKS'ye kıyasla başlangıçtan 16. hafta ve 52. haftaya kadar IGA 0 veya 1 yanıtı, EASI-75'i ve/veya pruritus NRS'de ≥ 4 puanlık bir iyileşme elde etmiştir (bkz. Tablo 5).

Dupilumab + TKS'ye randomize edilen hastaların anlamlı daha büyük bir oranında, plasebo + TKS'ye kıyasla pruritus NRS'de hızlı bir iyileşme sağlanmıştır, (2. Hafta gibi erken bir sürede >4 puanlık iyileşme olarak izlenmiştir; $p < 0,05$) ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Pruritus NRS >4 puanlık iyileşme elde eden hastaların oranı tedavi süresince artmaya devam etmiştir. Pruritus NRS'de iyileşme atopik dermatitin objektif bulgularının iyileşmesi ile birlikte ortaya çıkmıştır.

Şekil 4 ve Şekil 5 sırasıyla, CHRONOS'ta 52. haftaya kadar EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi ve NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişimi göstermektedir.

Tablo 5: CHRONOS'ta 16. Hafta ve 52. Haftada dupilumabın eş zamanlı TKS^a ile etkililik sonuçları

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

LS = En küçük kareler; SE = Standart hata

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

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

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

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

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

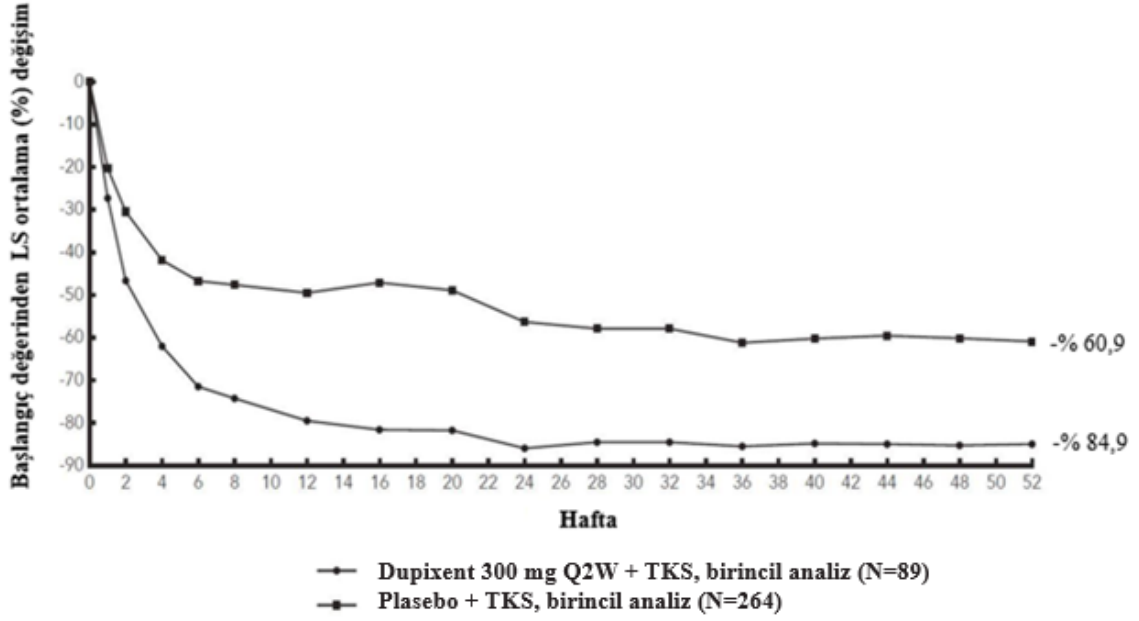
^f p değeri <0,0001

^g p-değeri =0,0015

^h p-değeri = 0,0003

ⁱ p-değeri = 0,0005

CHRONOS

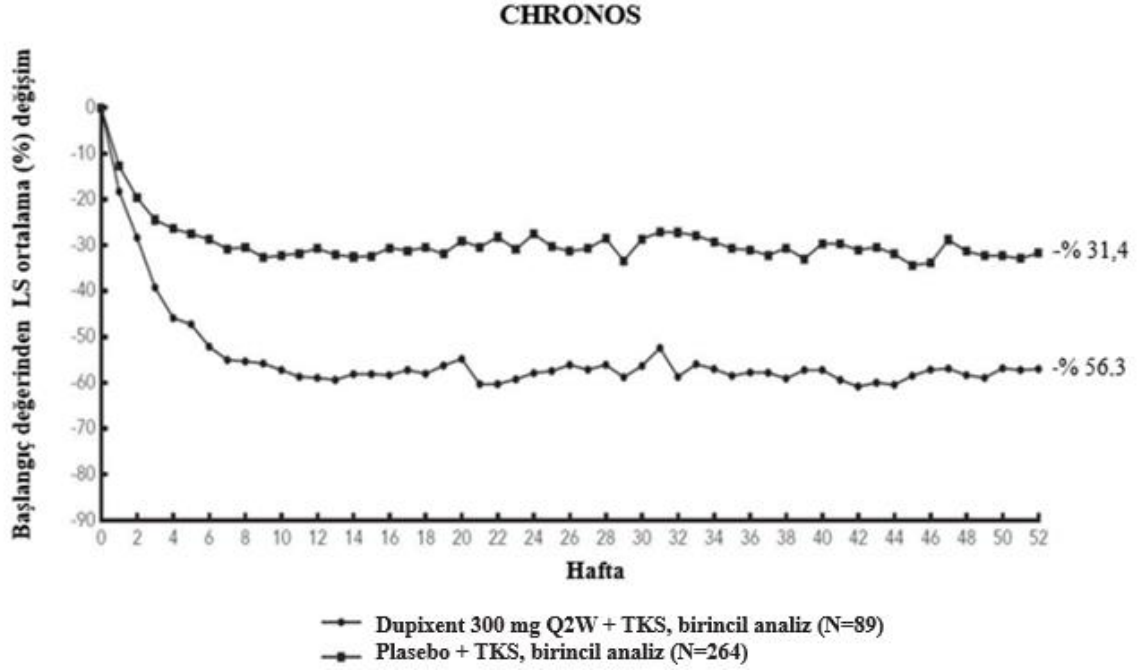


Şekil 4: CHRONOS^a'daki EASI'da başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim (FAS 52. Hafta)^b

LS = En küçük kareler

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

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



Şekil 5: CHRONOS^a 'daki NRS'de başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim (FAS 52. Hafta)^b

LS = En küçük kareler

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

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

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

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

CAFE çalışması, oral siklosporin ile yeterince kontrol edilemeyen veya bunlara tolerans göstermeyen veya bu tedavi mevcut durumda kontrendike olan ya da tıbbi olarak tavsiye edilmeyen erişkin hastalarda 16 haftalık bir tedavi periyodu sırasında eş zamanlı 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 kadındır, başlangıç EASI skoru 33,1, ortalama BSA 55,7, başlangıç haftalık ortalama pruritus NRS 6,4, başlangıç ortalama SCORAD skoru 67,2 ve başlangıç ortalama DLQI 13,8 idi.

Birincil sonlanım noktası, 16. haftada EASI-75 olan hastaların oranıydı. Tablo 6'da 16 haftalık CAFE çalışması için birincil 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)
SCORAD, başlangıç değerinden LS ortalama % değişim (+/- SE)	% -29,5 (2,55)	% -62,4 (2,48)	% -58,3 (2,45)
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(Tüm p değerleri<0,0001)

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

Yanıtın Sürekliliği ve Dayanıklılığı (SOLO CONTINUE çalışması)

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

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

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

52 haftalık SOLO CONTINUE çalışmasına yönelik birincil ve ikincil sonlanım noktaları, Tablo 7'de özetlenmektedir.

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

	Plasebo N=83	Dupilumab 300 mg		
		Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Ortak Birincil Sonlanım Noktaları				
Ana Çalışması başlangıç değerinden EASI Skorunda yüzde değişimde başlangıç ve 36.hafta arasında LS ortalama değişim (SE)	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Başlangıçta EASI-75 olan hastalar için 36. haftada EASI-75 olan hastaların yüzdesi, n (%)	24/79 (% 30,4)	45/82* (% 54,9)	49/84** (% 58,3)	116/162*** (% 71,6)
Başlıca İkincil Sonlanım Noktaları				
Başlangıçta IGA (0,1) olan hasta alt kümesinde, 36. haftada IGA yanıtı 1 puanlık başlangıç değerinde korunmuş olan hastaların yüzdesi, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Başlangıçta IGA (0,1) olan hasta alt kümesinde 36. haftada IGA (0,1) olan hastaların yüzdesi n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54)
Başlangıçta pik pruritus NRS ≤7 olan hasta alt kümesinde, peak pruritus NRS başlangıçtan 35. haftaya kadar ≥3 puan kadar artmış olan hastaların yüzdesi, n (%)	56/80 (70)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

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

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

Atopik Dermatitli Hastalarda Yaşam Kalitesi/Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

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

Tablo 8: Dupilumab monoterapisinin 16. haftada ek ikincil sonlanım noktası sonuçları

	Monoterapi					
	16. Haftada SOLO 1			16. Haftada SOLO 2		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomize edilen hastalar	224	224	223	236	233	239
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,3 (0,5)	-9,3 ^a (0,4)	-9 ^a (0,4)	-3,6 (0,5)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11 ^a (0,5)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-3 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Başlangıçta DLQI ≥ 4 olan hasta sayısı	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 30,5	% 64,1 ^a	% 58,4 ^a	% 27,6	% 73,1 ^a	% 62 ^a
Başlangıçta POEM ≥ 4 olan hasta sayısı	223	222	222	234	233	239
POEM (≥ 4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 26,9	% 67,6 ^a	% 63,1 ^a	% 24,4	% 71,7 ^a	% 64 ^a
Başlangıçta HADS-anksiyetesi ≥ 8 veya HADS-depresyonu ≥ 8 olan hasta sayısı	97	100	102	115	129	136
HADS-anksiyete ve HADS-depresyon skoru $< \% 8$ 'e ulaşan hasta, %	% 12,4	% 41 ^a	% 36,3 ^b	% 6,1	% 39,5 ^a	% 41,2 ^a

LS = En küçük kareler; SE = Standart hata

^a p değeri $< 0,0001$

^b p değeri $< 0,001$

Eş zamanlı 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 POEM ve DLQI toplam skorları ile ölçüldüğü gibi sırasıyla uyku ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini iyileştirmiştir. Dupilumab 300 mg Q2W + TKS ve 300 mg QW + TKS uygulanan hastaların daha büyük bir oranı, POEM ve DLQI toplam skorunda (her biri ≥ 4 puan iyileşme olarak tanımlanmıştır) plasebo + TKS'ye kıyasla başlangıçtan 52. haftaya kadar klinik olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Ek olarak, dupilumab 300 mg Q2W + TKS ve 300 mg QW + TKS, plasebo + TKS kıyasla 52 haftada HADS toplam skoru ile ölçüldüğü gibi anksiyete ve depresyonu azaltmıştır. Başlangıçta HADS-anksiyete veya HADS-depresyon alt ölçeği skorları ≥ 8 (anksiyete veya depresyon için cut-off değeri) olan hastaların bir alt kümesinin post-hoc analizde, dupilumab 300 mg Q2W + TKS ve 300 mg QW + TKS grublarında daha büyük oranda hasta, plasebo + TKS'ye kıyasla 52. haftada HADS-anksiyete ve HAD-depresyon skorları < 8 'e ulaşmıştır (bkz. Tablo 9).

Tablo 9: CHRONOS'ta 16. hafta ve 52. haftada dupilumabın eş zamanlı TKS ile diğer ikincil sonlanım noktası sonuçları

	TKS'nin Eş zamanlı Kullanımı					
	16. Haftada CHRONOS			52. Haftada CHRONOS		
	Plasebo	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS	Dupilumab 300 mg QW +TKS	Plasebo +TKS	Dupilumab 300 mg Q2W + TKS	Dupilumab 300 mg QW + TKS
Randomize edilen hastalar	315	106	319	264	89	270
DLQI, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,8 (0,34)	-10 ^a (0,5)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,4)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, başlangıç değerinden LS ortalama değişim (SE)	-4 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Başlangıçta DLQI ≥4 olan hasta sayısı	30 0	100	311	254	85	264
DLQI (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 43	% 81 ^a	% 74,3 ^a	% 30,3	% 80 ^a	% 63,3 ^a
Başlangıçta POEM ≥4 olan hasta sayısı	312	106	318	261	89	269
POEM (≥4 puanlık iyileşme), % yanıt verenler	% 36,9	% 77,4 ^a	% 77,4 ^a	% 26,1	% 76,4 ^a	% 64,7 ^a
Başlangıçta HADS-anksiyetesi ≥8 veya HADS-depresyonu ≥8 olan hasta sayısı	148	59	154	133	53	138
HADS-anksiyetesi ve HADS-depresyonu <8 ulaşan hastalar,%	% 26,4	% 47,5 ^c	% 47,4 ^b	% 18	% 43,4 ^b	% 44,9 ^a

LS = En küçük kareler; SE = Standart hata

^a p değeri <0,0001

^b p değeri <0,001

^c p değeri <0,05

Pediyatrik popülasyon

Dupilumab'ın güvenliliği ve etkililiği, AD-1526 çalışmasında, orta ila şiddetli atopik dermatitli ve 12 ila 17 yaş aralığındaki 251 adölesan ile belirlenmiştir. Dupilumabın güvenliliği ve etkililiği, şiddetli atopik dermatitli 6 ila 11 yaşları arasında 367 pediyatrik hastayı içeren AD-1652 çalışmasında belirlenmiştir. Kullanım, AD-1526'yı tamamlamış hastaları (AD-1434 çalışmasına kayıt sırasında 136 orta ve 64 şiddetli) ve AD-1652 çalışmasını tamamlamış hastaları kaydeden çalışma AD-1434 tarafından desteklenmektedir (AD-1434 çalışmasına kayıt sırasında 110 orta ve 72 şiddetli). Güvenlilik ve etkililik, 6-11 yaş arası çocuklar, atopik dermatitli adölesan ve yetişkin hastalar arasında genellikle tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.8). Atopik dermatitli, 6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Kararlı durum konsantrasyonlarına, 600 mg başlangıç dozunun ve iki haftada bir 300 mg dozun ardından takip eden 16. Haftada ulaşılmıştır. Klinik çalışmalar boyunca, ortalama \pm SD kararlı durum çukur konsantrasyonları, iki haftada bir 300 mg doz için $60,3 \pm 35,1$ mcg/mL ila $79,9 \pm 41,4$ mcg/mL arasında, 200 mg doz için $29,2 \pm 18,7$ ila $36,5 \pm 22,2$ mcg/mL arasında değişmiştir.

Dağılım:

Dupilumab için yaklaşık 4,6 L'lik bir dağılım hacmi, popülasyon FK analizi ile tahmin edilmiştir, bu da dupilumabın esas olarak vasküler sistemde dağılım gösterdiğine 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 belirleme sınırının altına düşmesi için medyan süre, 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 orantılı bir şekilde daha büyük doz ile artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Cinsiyet:

Cinsiyetin dupilumabın sistemik maruziyeti üzerine etkisi popülasyon FK analizi ile değerlendirilmiş, klinik olarak anlamlı herhangi bir etki tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Bir faz 2 doz tayin çalışmasında ve faz 3 plasebo kontrollü çalışmalarda dupilumaba maruz kalan 1.472 atopik dermatitli hastanın, toplam 67'si 65 yaş ve üzerindedir. Yaşlı ve genç atopik dermatitli hastalar arasında güvenilirlik ve etkililik açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak 65 yaş ve üstü hasta sayısı, bu grubun tedaviye genç hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yeterli değildir.

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

İrk:

İrk ve dupilumabın sistemik maruziyeti arasındaki ilişki popülasyon FK analizi ile değerlendirilmiş klinik olarak anlamlı herhangi bir etki tespit edilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Vücut ağırlığı:

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

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda (< 6 yaş) veya atopik dermatitli vücut ağırlığı 15 kg'dan küçük olan hastalarda dupilumabın farmakokinetiği çalışılmamıştır.

AD-1652'de her dört haftada bir 300 mg (≥ 15 kg) tedavi şeması (Q4W) için atopik dermatitli 6-11 yaş arası çocuklarda, ortalama \pm SD kararlı durum dip konsantrasyonu 76.3 \pm 37.2 mcg/mL'dir. AD-1434'te 16. haftada, her dört haftada bir (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) tedavi şeması ile başlatılan ve dozu iki haftada bir (Q2W) 200 mg ile artırılan 6 ila 11 yaşındaki çocuklarda (≥ 15 ila < 60 kg) veya 300 mg (≥ 60 kg), ortalama \pm SD kararlı durum çukur konsantrasyonu 108 \pm 53.8 mcg/mL'dir. Her 4 haftada bir 300 mg alan, 6 ila 11 yaş arası çocuklar için, 1. ve 15. günlerdeki 300 mg'lık başlangıç dozları, FK simülasyonlarına dayalı olarak 1. gündeki 600

mg'lık başlangıç dozu ile benzer kararlı durum maruziyeti gösterir.

İki haftada bir (Q2W) 200 mg (<60 kg) veya 300 mg/kg (≥60 kg) 12 ila 17 yaşında olan adölesan atopik dermatitli hastaların, dupilumabın kararlı durumdaki ortalama±SS dip konsantrasyonu 54,5±27 µg/mL'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Dupilumab ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. IL-4Rα inhibisyonuna ilişkin mevcut kanıtların ve terapötik antikorla eşdeğer işlevselliğe sahip antikorlar ile yapılan hayvan toksikolojisi verilerinin değerlendirilmesi, dupilumaba yönelik karsinojenik potansiyelin arttığını göstermemektedir.

Maymunlarda yapılan bir üreme toksikolojisi çalışması sırasında, maymun IL-4Rα'ya özgü bir terapötik antikorla eşdeğer işlevselliğe sahip antikor kullanılarak, IL-4Rα'yı satüre eden dozajlarda hiçbir fetal anormallik görülmemiştir.

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

IL-4Rα'ye karşı bir terapötik antikorla eşdeğer işlevselliğe sahip antikor kullanılarak erkek ve dişi farelerde yapılan fertilité çalışmaları, fertilitenin bozulmadığını göstermiştir (bölüm 4.6'ya bakınız).

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 yapılmadığı için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

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

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) 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 iğne koruması olan, silikonlu tip-1 şeffaf cam kullanıma hazır enjektörde 1,14 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 30 dakika bekleyerek 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığına ulaşmasına izin verilmelidir.

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

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

2023/182

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.05.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ