

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дупиксент, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения.

Дупиксент, 175 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), к IL-4R α -субъединице рецепторов I типа (IL-4R α / γ c) и рецепторов II типа (IL-4R α / IL-13R α), специфичных для интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-4/ИЛ-13, соответственно. Дупилумаб производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в суспензионной культуре клеток яичника китайского хомячка. Дупилумаб имеет молекулярную массу приблизительно 147 кДа.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: дупилумаб.

Дупиксент, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

В 1 мл раствора содержится 150 мг дупилумаба.

В 1 шприце содержится 300 мг дупилумаба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Дупиксент, 175 мг/мл, раствор для подкожного введения

В 1 мл раствора содержится 175 мг дупилумаба.

В 1 шприце содержится 200 мг дупилумаба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4). Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дупиксент показан:

Атопический дерматит

Атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте от 6 месяцев и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

Бронхиальная астма

В качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте от 6 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды (ГКС).

Хронический полипозный риносинусит

В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС).

Эозинофильный эзофагит

Для лечения эозинофильного эзофагита у пациентов в возрасте от 1 года и старше.

Узловатая чесуха

Для лечения узловатой чесухи у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент может применяться в монотерапии или одновременно с топическими ГКС.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с неконтролируемой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), связанной с Т2-воспалением.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК)

Для лечения хронической спонтанной крапивницы (ХСК) у пациентов в возрасте от 2 лет и старше, у которых отмечается недостаточный контроль заболевания при терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Дупиксент следует проводить под медицинским наблюдением.

Режим дозирования

Атопический дерматит

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно.

Бронхиальная астма

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели.

Для пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом или пациентам с сопутствующим

тяжелым ХПРС, при которых показано применение препарата Дупиксент рекомендуется следующий режим дозирования: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Хронический полипозный риносинусит

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 300 мг, далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Эозинофильный эзофагит

Рекомендуемый режим дозирования:

- для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг: по 200 мг каждые 3 недели;
- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: по 200 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 40 кг: по 300 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела 40 кг и более: по 300 мг 1 раз в неделю.

Узловатая почесуха

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Рекомендуемая доза составляет по 300 мг 1 раз в 2 недели.

Хроническая спонтанная крапивница

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Применение дупилумаба длительностью более 24 недель при хронической спонтанной крапивнице не изучалось. После 24 недель лечения следует периодически оценивать необходимость продолжения терапии.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы, вводимой 1 раз в неделю, следует ввести пропущенную дозу как можно скорее. Введение препарата по новому графику следует продолжить, начиная с этой даты.

В случае пропуска дозы, вводимой 1 раз каждые 2 недели, следует ввести инъекцию в течение 7 дней с даты пропуска дозы, а затем возобновить применение по исходному графику. Если пропущенная доза не была введена в течение 7 дней, следует продолжить лечение в соответствии с назначенным исходным режимом введения препарата.

В случае пропуска дозы, вводимой 1 раз каждые 3 или 4 недели, следует ввести инъекцию в течение 7 дней с даты пропуска дозы, а затем возобновить применение по исходному графику. Если пропущенная доза не была введена в течение 7 дней, следует ввести эту дозу и продолжить введение препарата по новому графику, начиная с этой даты.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Отсутствуют данные по применению препарата у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой или средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Отсутствуют данные по применению препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Масса тела

Не требуется коррекция режима дозирования в зависимости от массы тела для пациентов с бронхиальной астмой в возрасте старше 12 лет и взрослых пациентов с атопическим дерматитом, ХПРС в возрасте 12 лет и старше, узловой чесоткой, ХОБЛ или ХСК в возрасте 2 лет и старше (см. раздел 5.2).

Дети

Атопический дерматит

Рекомендуемый режим дозирования:

Дети в возрасте от 6 до 18 лет:

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела 60 кг и более: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет:

- для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг: начальная доза — 200 мг (1 инъекция 200 мг), далее по 200 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза — 300 мг (1 инъекция 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели.

Дети в возрасте от 0 до 6 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 6 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Бронхиальная астма

Рекомендуемый режим дозирования:

Подростки в возрасте от 12 до 18 лет:

Начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели.

Для пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом или пациентам с сопутствующим тяжелым ХПРС, при которых показано применение препарата Дупиксент рекомендуется следующий режим дозирования: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 6 до 11 лет

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная и последующие дозы — 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная и последующие дозы — 200 мг каждые 2 недели или 300 мг каждые 4 недели;

- для пациентов с массой тела 60 кг и более: начальная и последующие дозы - 200 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 6 до 11 лет с бронхиальной астмой и сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела 60 кг и более: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Хронический полипозный риносинусит

Дети и подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Рекомендуемый режим дозирования: начальная доза — 300 мг, далее — по 300 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 0 до 12 лет

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Эозинофильный эзофагит

Рекомендуемый режим дозирования:

Дети в возрасте от 1 года

- для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг: по 200 мг каждые 3 недели;
- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: по 200 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 40 кг: по 300 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела 40 кг и более: по 300 мг 1 раз в неделю.

Дети в возрасте от 0 до 1 года

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 1 года на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Узловатая почесуха

Дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Хроническая спонтанная крапивница

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели;
- для пациентов с массой тела 60 кг и более: начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Дети в возрасте от 2 до 5 лет:

- для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг: начальная доза — 200 мг (1 инъекция 200 мг), далее по 200 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза — 300 мг (1 инъекция 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели.

Дети в возрасте от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент у детей в возрасте до 2 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

Если начальная доза составляет 600 мг, следует сделать две инъекции по 300 мг в разные места для инъекций.

Если начальная доза составляет 400 мг, следует сделать две инъекции по 200 мг в разные места для инъекций.

Перед проведением инъекции препарата Дупиксент раствор должен нагреться до комнатной температуры. Для этого рекомендуется выдержать его при комнатной температуре в течение 45 мин (для дозировки 300 мг) или 30 мин (для дозировки 200 мг).

Препарат Дупиксент может вводиться самим пациентом подкожно с помощью предварительно заполненного одноразового шприца в область бедра или живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка. Если инъекцию проводит другой человек, препарат также можно вводить в верхнюю часть плеча.

Рекомендуется менять места инъекций при каждом введении препарата.

Инъекцию препарата Дупиксент не следует проводить в участки с болезненной и поврежденной кожей, в места с кровоподтеками или рубцами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дупилумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

При возникновении системной реакции гиперчувствительности лечение препаратом Дупиксент должно быть немедленно прекращено и начата соответствующая терапия. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию, сывороточную

болезнь или реакции, подобные сывороточной болезни, и ангионевротический отек. Анафилактические реакции и ангионевротический отек развивались в период от нескольких минут до семи дней после введения дупилумаба (см. раздел 4.8).

Конъюнктивит и кератит

Конъюнктивит и кератит чаще встречались у пациентов с атопическим дерматитом, получавших препарат Дупиксент. У некоторых пациентов наблюдалось нарушение зрения (например, затуманенное зрение), связанное с конъюнктивитом или кератитом (см. раздел 4.8). Пациенты должны сообщать о первом появлении или ухудшении симптомов со стороны глаз своему лечащему врачу. Пациенты, получающие лечение препаратом Дупиксент, у которых развивался конъюнктивит, не проходящий после стандартного лечения, или признаки и симптомы кератита, должны пройти соответствующее офтальмологическое обследование (см. раздел 4.8).

Эозинофильные состояния

У пациентов с бронхиальной астмой может развиваться серьезная системная эозинофилия, иногда в виде клинических признаков эозинофильной пневмонии или васкулита, указывающих на эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — заболевание, которое возможно купировать системными ГКС. Эти события, как правило, но не всегда, могут быть связаны с сокращением приема пероральных ГКС. Врачи должны быть внимательны к васкулитной сыпи, ухудшающимся легочным симптомам, сердечным осложнениям и/или нейропатии, возникающим у их пациентов с эозинофилией. Сообщалось о случаях эозинофильной пневмонии и васкулита, соответствующих эозинофильному гранулематозу с полиангиитом, при применении препарата Дупиксент у взрослых пациентов, которые участвовали в клиническом исследовании препарата при бронхиальной астме, а также у взрослых пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, принимавших участие в клиническом исследовании препарата при ХПРС. Связь между применением препарата Дупиксент и этими состояниями не была установлена.

Симптомы обострения бронхиальной астмы или ХОБЛ или ухудшающееся состояние

Препарат Дупиксент не следует назначать для лечения симптомов остро возникшего ухудшения или обострений астмы или ХОБЛ. Препарат Дупиксент не применяется для лечения острого бронхоспазма или астматического статуса.

Снижение дозы ГКС

Не следует резко прерывать применение системных, местных или ингаляционных ГКС (ИКС) после начала терапии препаратом Дупиксент. Сокращение дозы ГКС, при необходимости, должно быть постепенным и должно выполняться под наблюдением врача. Уменьшение дозы ГКС может сопровождаться системными симптомами отмены и/или манифестацией состояний, которые ранее не проявлялись из-за системной терапии ГКС.

Гельминтозы (глистные инвазии)

Пациенты с обнаруженным гельминтозом не включались в клинические исследования. Возможно, дупилумаб оказывает влияние на иммунный ответ при гельминтозах посредством ингибирования передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13. Необходимо провести лечение пациентов с имеющимся гельминтозом перед тем, как начинать лечение препаратом Дупиксент. Если во время лечения препаратом Дупиксент пациент заражается гельминтозом, а антигельминтные препараты оказываются неэффективными, следует прекратить лечение препаратом Дупиксент до излечения паразитарного заболевания.

Сообщалось о случаях развития энтеробиоза у детей в возрасте от 6 до 11 лет, которые принимали участие в программе клинических исследований применения дупилумаба у детей с бронхиальной астмой (см. раздел 4.8).

Сопутствующие atopические заболевания

Пациентам с сопутствующей бронхиальной астмой следует рекомендовать не изменять и не прекращать своего лечения, не проконсультировавшись с лечащим врачом. Прекращая лечение препаратом Дупиксент, следует принимать во внимание возможные эффекты на течение других atopических заболеваний.

Вакцинация

Живые и живые ослабленные вакцины не следует вводить одновременно с применением препарата Дупиксент, поскольку клиническая безопасность и эффективность не установлены. Оценка иммунного ответа на введение адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС) вакцины и менингококковой полисахаридной вакцины приведена в разделе 4.5. Пациентам следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами в соответствии с текущими указаниями по иммунизации до начала лечения препаратом Дупиксент.

Вспомогательные вещества (натрий)

Препарат Дупиксент содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу 300 мг и дозу 200 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Живые вакцины

Применение препарата Дупиксент с живыми вакцинами не изучалось.

Во время лечения препаратом Дупиксент не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Неживые (инактивированные) вакцины

Иммунные реакции на вакцинацию изучались в исследовании, в котором пациенты с atopическим дерматитом получали еженедельно препарат Дупиксент в дозе 300 мг в течение 16 недель. После 12 недель терапии дупилумабом пациентов вакцинировали комплексной Т-клеточно-зависимой Tdap вакциной Adacel[®] (против дифтерии, столбняка и коклюша) и менингококковой полисахаридной вакциной (Т-клеточно-независимая вакцина Menomune[®]) и оценивали иммунные реакции по истечении 4 недель. У пациентов, получавших как дупилумаб, так и плацебо, реакции с образованием антител к противостолбнячной и менингококковой полисахаридной вакцинам были сходными. В этом исследовании не было обнаружено нежелательных взаимодействий между любой из этих неживых вакцин и дупилумабом. Таким образом, пациентам, получающим дупилумаб, можно одновременно вводить инактивированные или неживые вакцины.

Взаимодействие с субстратами изоферментов CYP450

В клиническом исследовании, проведенном у пациентов с atopическим дерматитом, оценивались эффекты дупилумаба на фармакокинетику субстратов изоферментов CYP. Данные, полученные в этом исследовании, не указывают на клинически значимое влияние дупилумаба на активность изоферментов CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2C9.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами для лечения бронхиальной астмы

Влияние дупилумаба на фармакокинетику одновременно назначаемых препаратов не ожидается. Данные, полученные на основании популяционного анализа, не указывают на влияние одновременно назначаемых препаратов на фармакокинетику дупилумаба у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением бронхиальной астмы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются лишь ограниченные данные по применению дупилумаба у беременных женщин. В исследованиях на животных прямых и косвенных неблагоприятных эффектов в отношении репродуктивной токсичности не обнаружено. Препарат Дупиксент можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли дупилумаб в грудное молоко человека. Следует, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества дальнейшего применения препарата для матери, принять решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата Дупиксент в течение периода грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Дупиксент не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями в контролируемых клинических исследованиях применения дупилумаба для лечения атопического дерматита, астмы и ХПРС были реакции в месте инъекции (включая покраснение, отек, зуд, боль и отечность), конъюнктивит, артралгия, герпес полости рта и эозинофилия. Дополнительная нежелательная реакция (кровоподтек в месте инъекции) была отмечена при эозинофильном эзофагите. Сообщалось о дополнительных нежелательных реакциях в виде индурации в месте инъекции, сыпи в месте инъекции и дерматита в месте инъекции при ХОБЛ. Также отмечены редкие случаи сывороточной болезни, реакции, подобной сывороточной болезни, анафилактических реакций и язвенного кератита.

В исследованиях применения дупилумаба в виде монотерапии у взрослых пациентов с атопическим дерматитом доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 1,9% в группе плацебо, 1,9% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 1,5% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в неделю. В исследовании применения дупилумаба в комбинации с топическими ГКС (тГКС) у взрослых пациентов с атопическим дерматитом доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 7,6% в группе плацебо + тГКС, 1,8% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + тГКС, и 2,9% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в неделю + тГКС.

В исследованиях применения дупилумаба для лечения бронхиальной астмы DRI12544 и QUEST доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 4,3% в группе плацебо, 3,2% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, и 6,1% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели.

В исследованиях применения дупилумаба для лечения ХПРС SINUS-24 и SINUS-52 доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 2% в группе пациентов, получавших дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели, и 4,6% в группе плацебо.

В объединенной популяции для оценки безопасности применения дупилумаба у пациентов с эозинофильным эзофагитом в исследовании EoE TREET части А и В доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 1,7% в группе плацебо и 2,5% в группе пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в неделю.

В исследованиях применения дупилумаба для лечения узловой чесотки PRIME и PRIME2 ни один пациент, получавший дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, не прекратил лечение из-за нежелательных реакций, а в группе плацебо доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 2,5%.

В исследованиях у пациентов с ХОБЛ BOREAS и NOTUS доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций, составила 3% в группе применения дупилумаба в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели и 3% в группе плацебо.

В объединенной популяции для оценки профиля безопасности применения дупилумаба у пациентов с ХСК в исследовании CUPID в части А, В, С доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных явлений, составила 2,5 % в группе плацебо и 1,6 % в группе применения дупилумаба в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели.

Долгосрочный профиль безопасности, наблюдаемый в исследовании AD-1225 у взрослых пациентов с атопическим дерматитом на протяжении периода до 5 лет, в целом соответствовал профилю безопасности препарата Дупиксент, наблюдаемому в контролируемых исследованиях (SOLO1 или SOLO2) (см. раздел 5.1).

В исследовании TRAVERSE (96 недель) было показано, что профиль безопасности препарата Дупиксент у пациентов в возрасте от 12 лет с бронхиальной астмой соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в опорных исследованиях по лечению астмы у этой же популяции пациентов в течение 52 недель (см. раздел 5.1).

У взрослых с эозинофильным эзофагитом профиль безопасности в исследовании долгосрочной безопасности EoE TREET (52 недели) соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому на 24-й неделе (см. раздел 5.1).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 перечислены нежелательные реакции у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой или ХППС, наблюдаемые во время клинических и постмаркетинговых исследований. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	часто	конъюнктивит* оральный герпес*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	эозинофилия
	нечасто	ангионевротический отек

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	сывороточная болезнь реакция, подобная сывороточной болезни анафилактическая реакция
Нарушения со стороны органа зрения	часто	аллергический конъюнктивит*
	нечасто	зуд в глазах*† блефарит*† кератит* сухость глаз*†
	редко	язвенный кератит*†
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	кожная сыпь на лице
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	реакции в месте инъекции (включая эритему, отек, зуд, боль, припухлость)

* нарушения со стороны органа зрения и оральный герпес наблюдались преимущественно в исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом;

† у пациентов с атопическим дерматитом в исследованиях глазной зуд, блефарит и сухость глаз возникала часто, а язвенный кератит возникал нечасто.

Описание отдельных нежелательных реакций

Явления, связанные с конъюнктивитом и кератитом

Конъюнктивит и кератит чаще всего наблюдались у пациентов с атопическим дерматитом, получавших препарат Дупиксент в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. У большинства пациентов конъюнктивит или кератит разрешался полностью или частично во время лечения. Частота развития конъюнктивита и кератита не возрастала на протяжении 5 лет терапии дупилумабом в рамках долгосрочного открытого продолженного исследования (AD-1225). Среди пациентов с астмой и ХОБЛ частота конъюнктивита и кератита была низкой и сходной между группами, получавшими препарат Дупиксент и плацебо. У пациентов с ХПРС и узловой почесухой частота конъюнктивита была низкой, хотя частота в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, была выше, чем в группе плацебо. В программе клинических исследований у пациентов с ХПРС и узловой почесухой не было зарегистрировано ни одного случая кератита (см. раздел 4.4). У пациентов с эозинофильным эзофагитом частота развития конъюнктивита была низкой и схожей в группах применения дупилумаба и плацебо. Случаи развития кератита в клинических исследованиях у пациентов с эозинофильным эзофагитом и ХОБЛ отсутствовали.

Герпетическая экзема и Herpes zoster

В клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом частота герпетической экземы была схожей в группе пациентов, получающих препарат Дупиксент, по сравнению с группой плацебо. По данным 16-недельных исследований монотерапии, *Herpes zoster* был зарегистрирован в < 0,1% случаев в группе, получающей препарат Дупиксент (<1 на 100 пациенто-лет), и < 1% в группе плацебо (1 на 100 пациенто-лет). В 52-недельном клиническом исследовании с одновременным применением топических ГКС (CHRONOS) *Herpes zoster* был зарегистрирован в 1% случаев в группе, получающей препарат Дупиксент + топические ГКС (тГКС) (1 на 100 пациенто-лет) и, в 2% в группе плацебо (2 на 100 пациенто-лет). В клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой частота *Herpes zoster* была схожей в группах, получающих препарат Дупиксент или плацебо.

Гиперчувствительность

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию и сывороточную болезнь, и реакциях, подобных сывороточной болезни (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эозинофилия

У пациентов, получавших препарат Дупиксент, наблюдалось в среднем более значительное начальное увеличение количества эозинофилов от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при лечении atopического дерматита, бронхиальной астмы, ХПРС и ХОБЛ. Количество эозинофилов снижалось почти до исходного уровня во время исследования. В рамках открытого продленного исследования (TRAVERSE) у пациентов с бронхиальной астмой количество эозинофилов продолжало снижаться ниже исходного уровня. Среднее значение и медиана числа эозинофилов в крови снижались почти до исходного значения у пациентов с эозинофильным эзофагитом (ЕоЕ TREET, части А и В) на фоне исследуемого лечения. По сравнению с плацебо у пациентов с узловой почесухой не наблюдалось повышения числа эозинофилов в крови.

При ХОБЛ частота развития эозинофилии в ходе лечения (≥ 500 клеток/мкл), в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, была выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо; ни один из случаев не сопровождался клиническими симптомами.

При atopическом дерматите, астме и ХПРС частота эозинофилии, возникшей в ходе лечения (≥ 500 клеток/мкл), была сходной в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, и группе пациентов, получавших плацебо. При эозинофильном эзофагите частота эозинофилии, возникшей в ходе лечения (≥ 500 клеток/мкл), была ниже в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, по сравнению с группой плацебо. При узловой почесухе частота эозинофилии, возникшей в ходе лечения (≥ 500 клеток/мкл), была ниже в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Эозинофилия, возникшая в ходе лечения (≥ 5000 клеток/мкл), наблюдалась у < 3% пациентов, получавших препарат Дупиксент, и < 0,5% пациентов, получавших плацебо (исследования SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST и VOYAGE; SINUS-24 и SINUS-52; ЕоЕ TREET, части А и В; PRIME и PRIME2, BOREAS и NOTUS).

У взрослых пациентов, подростков и детей с ХСК (исследования CUPID А, В и С), получавших препарат Дупиксент, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 12-й неделе увеличения количества эозинофилов в крови по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось, и во время исследуемого лечения было отмечено незначительное увеличение. У детей с ХСК (исследование PKM16982), получавших препарат Дупиксент, на 24-й неделе не наблюдалось увеличения количества эозинофилов в крови по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании AD-1539 эозинофилия, возникшая в ходе лечения (≥ 5000 клеток/мкл), наблюдалась лишь в группе применения препарата Дупиксент у 8,4% пациентов, при этом

отмечалось снижение медианы числа эозинофилов ниже исходного значения в конце периода лечения.

Инфекции

Количество серьезных инфекций у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, ХПРС, эозинофильным эзофагитом, узловой почесухой и ХОБЛ было сопоставимо у пациентов, получавших препарат Дупиксент и плацебо.

В первичных исследованиях безопасности у пациентов с атопическим дерматитом не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или серьезных инфекций во время лечения препаратом Дупиксент по сравнению с плацебо. В 16-недельных первичных клинических исследованиях безопасности, в которых проводилась монотерапия препаратом Дупиксент, серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,5% пациентов, получавших дупилумаб и у 1% пациентов, получавших плацебо. В 52-недельном исследовании CHRONOS серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,2% пациентов, получавших препарат Дупиксент и у 0,6% пациентов, получавших плацебо. Частота развития серьезных инфекций не изменялась в течение 5 лет терапии дупилумабом в рамках долгосрочного открытого продолженного исследования (AD-1225).

В клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или серьезных инфекций во время лечения препаратом Дупиксент по сравнению с плацебо. В 24-недельном клиническом исследовании были зарегистрированы серьезные инфекции у 1,0% пациентов, получавших дупилумаб, и у 1,1% пациентов, получавших плацебо. В 52-недельном исследовании QUEST серьезные инфекции были зарегистрированы у 1,3% пациентов, получавших дупилумаб, и у 1,4% пациентов, получавших плацебо.

В клинических исследованиях у пациентов с ХПРС не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций. В 24-недельном клиническом исследовании серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,7% пациентов, получавших препарат Дупиксент и у 1,1% пациентов, получавших плацебо. В ходе исследования SINUS-52 продолжительностью 52 недели серьезные инфекции были зарегистрированы у 1,3% пациентов, получавших дупилумаб, и у 1,3% пациентов, получавших плацебо.

Общая частота развития инфекций была численно выше в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент (32%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (24,8%), в объединенной популяции пациентов с эозинофильным эзофагитом для оценки безопасности в 24-недельном исследовании EoE TREET (части A и B). В исследовании EoE KIDS (часть A) общая частота развития инфекций в группе плацебо была выше (41,2%), чем в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент (35,8%). В объединенной популяции для оценки безопасности в исследованиях EoE TREET (части A и B) серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,5% пациентов, получавших препарат Дупиксент, и не обнаруживались у пациентов из группы плацебо. В исследовании EoE KIDS (часть A) серьезных инфекций зарегистрировано не было. В исследованиях EoE TREET (части A и B) частота развития инфекций верхних дыхательных путей, включавших несколько терминов (в том числе, помимо прочего, COVID-19, синусит и инфекции верхних дыхательных путей), при применении препарата Дупиксент была численно выше (17,2%), чем при применении плацебо (10,3%). В исследовании EoE KIDS (часть A) наблюдалось меньшее различие в общем числе инфекций верхних дыхательных путей между группами: 26,9% при применении препарата Дупиксент по сравнению с 20,6% при применении плацебо.

Повышение общей частоты развития инфекций при применении препарата Дупиксент по сравнению с плацебо в объединенной популяции для оценки безопасности в клинических исследованиях узловой почесухи отсутствовало. В объединенной популяции для оценки

безопасности серьезные инфекции были отмечены у 1,3% пациентов, получавших препарат Дупиксент, и у 1,3% пациентов, получавших плацебо.

В объединенной популяции для оценки безопасности для клинических исследований ХОБЛ не наблюдалось увеличения общей частоты развития инфекций в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. В популяции для оценки безопасности серьезные инфекции были зарегистрированы у 4,9% в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент, и у 4,8% в группе пациентов, получавших плацебо.

В объединенной выборке для оценки безопасности для клинических исследований у пациентов с ХСК не наблюдалось увеличения общей частоты развития инфекций при применении препарата Дупиксент по сравнению с плацебо (исследования CUPID A, B, C). В выборке для оценки безопасности серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,5% пациентов с ХСК, получавших препарат Дупиксент, и у 0,5% пациентов, получавших плацебо. В исследовании РКМ16982 у детей, получавших препарат Дупиксент, серьезных инфекций не наблюдалось.

Сердечно-сосудистые события

В 1-летнем плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с бронхиальной астмой (QUEST) сердечно-сосудистые тромбозмболические события (сердечно-сосудистые смерти, нефатальные инфаркты миокарда и нефатальные инсульты) были зарегистрированы в 1 случае (0,2%) в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент 200 мг 1 раз в 2 недели; в 4 случаях (0,6%) в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели, и в 2 случаях (0,3%) в группе плацебо. В 1-летнем плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с атопическим дерматитом (CHRONOS) сердечно-сосудистые тромбозмболические события (сердечно-сосудистые смерти, нефатальные инфаркты миокарда и нефатальные инсульты) были зарегистрированы в 1 случае (0,9%) в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели + тГКС; в 0 случаев (0,0%) в группе пациентов, получавших препарат Дупиксент 300 мг 1 раз в неделю + тГКС, и в 1 случае (0,3%) в группе плацебо + тГКС.

Иммуногенность

Как и все белковые лекарственные препараты, препарат Дупиксент обладает потенциалом иммуногенности.

Примерно у 5% пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и ХПРС отмечалось образование антител против дупилумаба; приблизительно у 2% пациентов антитела стойко сохранялись и приблизительно 2% имели нейтрализующие антитела. Аналогичные результаты наблюдались у взрослых пациентов с узловой чесухой, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель, у пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 11 лет) с атопическим дерматитом, которые получали препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или 300 мг 1 раз в 4 недели в течение 16 недель, и у детей (в возрасте от 6 до 11 лет) с бронхиальной астмой, которые получали препарат Дупиксент в дозе 100 мг 1 раз в 2 недели или 200 мг 1 раз в 2 недели в течение 52 недель.

Приблизительно у 16% подростков с атопическим дерматитом, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг или 200 мг 1 раз в 2 недели в течение 16 недель, отмечалось образование антител к дупилумабу; приблизительно у 3% антитела устойчиво сохранялись и приблизительно у 5% пациентов были выявлены нейтрализующие антитела.

Примерно у 9% пациентов с бронхиальной астмой, которые получали препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели в течение 52 недель, отмечалось образование антител к

дупилумабу; приблизительно у 4% антитела устойчиво сохранялись и приблизительно 4% имели нейтрализующие антитела.

Приблизительно у 8% пациентов с ХОБЛ, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели в течение 52 недель, отмечалось образование антител к дупилумабу; приблизительно у 3% пациентов антитела устойчиво сохранялись и приблизительно у 3% пациентов были выявлены нейтрализующие антитела.

Приблизительно у 5 % пациентов с ХСК, получавших препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или 300 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель, появились антитела к препарату Дупиксент; примерно у 1 % наблюдался устойчивый ответ в виде образования антител к препарату, и примерно у 1 % наблюдались нейтрализующие антитела. Ни у одного из детей в возрасте от 2 до 11 лет с ХСК, получавших препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 4 недели, 300 мг 1 раз в 4 недели или 200 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель, не наблюдалось положительного ответа на антитела к препарату на препарат Дупиксент.

Приблизительно у 1% пациентов в возрасте от 1 года с эозинофильным эзофагитом, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю (с массой тела 40 кг и более), 300 мг 1 раз в 2 недели (с массой тела от 30 кг до < 60 кг), 200 мг 1 раз в 2 недели (с массой тела от 15 кг до < 30 кг) или 100 мг 1 раз в 2 недели (с массой тела от 5 кг до < 15 кг) в течение 52 недель, образовались антитела к дупилумабу. Антитела к дупилумабу не определялись постоянно и не являлись нейтрализующими.

Независимо от возраста и популяции примерно до 4% пациентов в группах плацебо в 52-недельных исследованиях имелись антитела к дупилумабу; приблизительно у 2% антитела устойчиво сохранялись и приблизительно 1% имел нейтрализующие антитела.

Реакция образования антител обычно не влияла на системную экспозицию, безопасность или эффективность препарата Дупиксент. Менее чем у 1% пациентов, получавших препарат Дупиксент в зарегистрированной дозе, были выявлены высокие титры антител к препарату, ассоциирующиеся со снижением его системной экспозиции и эффективности. Кроме того, у одного пациента была обнаружена сывороточная болезнь, а у другого реакция, подобная сывороточной болезни (< 0,1%), ассоциировавшиеся с высокими титрами антител. (см. раздел 4.4).

Наблюдаемая частота стойкого сохранения антител и нейтрализующей активности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности используемого аналитического метода. Кроме того, наблюдаемая частота антитело-положительного статуса в анализе может зависеть от нескольких факторов, в том числе методики анализа, способа обработки проб, времени сбора проб, сопутствующих препаратов, а также статуса основного заболевания в каждом отдельном случае. По этим причинам сравнение частоты образования антител к дупилумабу с частотой выработки антител к другим препаратам может ввести в заблуждение.

Дети

Атопический дерматит

Подростки (от 12 до 17 лет)

Профили безопасности при длительном применении препарата Дупиксент у подростков и взрослых пациентов были схожи (исследование AD-1434). Профиль безопасности комбинированного лечения препаратом Дупиксент в сочетании с топическими ГКС в течение 52 недель соответствует профилю его безопасности, наблюдавшемуся к 16-й неделе (исследование AD-1526) (см. раздел 5.1).

В исследовании AD-1526 профиль безопасности в течение 16 недель у подростков был сопоставим с профилем безопасности у взрослых (см. раздел 5.1).

Дети (от 6 до 11 лет)

Профиль безопасности в течение 16 недель препарата Дупиксент в сочетании с топическими ГКС у детей с тяжелым атопическим дерматитом в исследовании AD-1652 был сопоставим с профилем безопасности препарата в исследованиях с участием взрослых пациентов с атопическим дерматитом (см. раздел 5.1).

В исследовании AD-1434 (52 недели) у детей с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести профиль безопасности препарата Дупиксент в сочетании с топическими ГКС соответствовал профилю безопасности препарат Дупиксент у взрослых пациентов и подростков с атопическим дерматитом (см. раздел 5.1).

Дети (от 6 месяцев до 5 лет)

В исследовании AD-1539 было показано, что профиль безопасности препарата Дупиксент в комбинации с топическими ГКС у детей аналогичен профилю безопасности у взрослых и детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет при применении препарата в течение 16 недель. В исследовании AD-1434 было показано, что профиль безопасности у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет не различается при применении в течение 16 недель и при применении в течение 52 недель. Длительное применение препарата Дупиксент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет не показало отличий в профиле безопасности от взрослых пациентов и детей в возрасте 6–17 лет.

Бронхиальная астма

Дети в возрасте от 6 до 11 лет

У детей профили безопасности были одинаковыми в продленном исследовании безопасности продолжительностью 52 недели (EXCURSION), и в опорном исследовании (VOYAGE) в течение 52 недель лечения. Продленное до 104 недель исследование EXCURSION не выявило новых данных по безопасности (см. раздел 5.1).

В исследовании (VOYAGE) до 52-й недели профиль безопасности препарата Дупиксент у детей был аналогичен профилю безопасности у взрослых и подростков со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой (см. раздел 5.1), при этом дополнительно были выявлены такие нежелательные реакции, как энтеробиоз и эозинофилия. Энтеробиоз был зарегистрирован у 1,8% (5 человек) пациентов в группах применения препарата Дупиксент и ни у одного из пациентов в группе применения плацебо. Во всех случаях энтеробиоз был легкой или средней степени тяжести, и выздоровления удавалось достичь посредством противогельминтной терапии без прекращения применения препарата Дупиксент. Эозинофилия (при содержании эозинофилов в крови ≥ 3000 клеток/мкл или классифицированная исследователем как «нежелательная реакция»), была зарегистрирована у 6,6% пациентов в группе применения препарата Дупиксент и у 0,7% пациентов в группе применения плацебо (см. раздел 5.1).

Хронический полипозный риносинусит

Дети в возрасте 12 лет и старше

Профиль безопасности препарата Дупиксент к 52-ой неделе обычно соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному на 24-ой неделе.

Эозинофильный эзофагит

Подростки (от 12 до 17 лет)

В исследования EoE TREET (части А и В) было показано, что профиль безопасности препарата Дупиксент у подростков и взрослых пациентов аналогичны (см. раздел 5.1).

Дети (от 1 до 11 лет)

У детей профиль безопасности препарата Дупиксент (применение 16 недель, исследование ЕоЕ KIDS часть А; применение 52 недели, исследование ЕоЕ KIDS часть В) был аналогичен профилю безопасности у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 17 лет с эозинофильным эзофагитом (см. раздел 5.1).

Хроническая спонтанная крапивница

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет)

Профиль безопасности препарата Дупиксент оценивали у 12 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ХСК, включенных в исследования CUPID (исследования А, В и С). Нежелательное явление было зарегистрировано у одного подростка, получавшего препарат Дупиксент.

Дети (в возрасте от 2 до 11 лет)

Профиль безопасности препарата Дупиксент оценивали у 18 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет в исследованиях CUPID (исследования А и С) и РКМ16982. Эти данные в целом соответствовали профилю безопасности у пациентов с ХСК, получавших препарат Дупиксент.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях не было выявлено проблем, связанных с безопасностью, при однократном внутривенном введении доз до 12 мг/кг.

Специфического антидота при передозировке препаратом Дупиксент не существует. В случае передозировки необходимо контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков и симптомов нежелательных реакций и незамедлительно назначать соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты, применяемые в дерматологии; средства для лечения дерматита, кроме кортикостероидов.

Код АТХ: D11AH05.

Механизм действия

Дупилумаб является ингибитором интерлейкина. Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей рецепторов I типа (IL-4R α / γ c), специфичных для ИЛ-4 и рецепторов II типа (IL-4R α / IL-13R α), общих для ИЛ-4 и ИЛ-13. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами T2-воспаления (в том числе продуцируемые Th2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез atopических заболеваний.

T2-воспаление (воспаление 2-го типа) лежит в основе патогенеза T2-ассоциированных воспалительных заболеваний, таких как atopический дерматит, бронхиальная астма, ХПРС, эозинофильный эзофагит, узловатая почесуха и ХОБЛ.

ИЛ-4 и ИЛ-13 запускают выброс и активацию медиаторов воспаления и вовлекают в T2-воспаление такие клетки, как тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы и макрофаги.

Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом снижает продукцию медиаторов T2-воспаления, включая иммуноглобулин E (IgE), периостин и многие провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC, PARC), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) — маркер воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие эффекты этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови.

Дупилумаб нормализует профиль экспрессии РНК по данным биоптатов пищевода, включая гены, связанные с T2-воспалением, эозинофилами и другими биологическими сигнальными путями, задействованными в развитии эозинофильного эзофагита (например, пролиферация клеток, барьерная функция, фиброз и ремоделирование).

Фармакодинамические эффекты

Атопический дерматит

В клинических исследованиях лечение препаратом Дупиксент приводило к снижению в сыворотке крови концентраций биомаркеров, связанных с T2-цитокинами, таких как тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC/CCL17), общего сывороточного IgE и аллерген-специфических IgE. Также наблюдалось снижение активности лактатдегидрогеназы, биомаркера, связанного со степенью тяжести atopического дерматита и его активностью.

Препарат Дупиксент уже в начале 2-й недели лечения вызывал супрессию хемокина TARC по сравнению с плацебо, с тенденцией продолжения снижения его уровней до максимальной и устойчивой супрессии к 12-й неделе лечения.

У пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели и в дозе 300 мг 1 раз в неделю, общий сывороточный IgE к 52-й неделе терапии снизился на 74,8% и 73,9% (медиана изменения по сравнению с исходным уровнем), при этом в группе плацебо изменений сывороточного уровня IgE не наблюдалось. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении антиген-специфических IgE, в том числе против энтеротоксина A, специфического для золотистого стафилококка (*S. aureus*), аллергенов трав и деревьев.

Бронхиальная астма

В соответствии с ингибированием передачи сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, лечение дупилумабом заметно уменьшало уровень FeNO и концентрации эотаксина-3, общего IgE, аллерген-

специфического IgE, TARC и периостина у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с плацебо. Эти снижения уровней биомаркеров воспаления были сопоставимы для режимов дозирования 200 мг 1 раз в 2 недели и 300 мг 1 раз в 2 недели и были близки к максимальному подавлению через 2 недели лечения, за исключением IgE, который уменьшался медленнее. Описанные эффекты были устойчивыми во время лечения.

Хронический полипозный риносинусит

У участников исследований с ХППС на фоне лечения дупилумабом также наблюдалось снижение в моче уровня лейкотриена 4 (LTE4), маркера, связанного с активацией тучных клеток, базофилов и эозинофилов.

Хроническая обструктивная болезнь легких

У пациентов с ХОБЛ лечение препаратом Дупиксент снижало уровень биомаркеров T2-воспаления, включая FeNO и общий IgE, по сравнению с плацебо. Снижение FeNO наблюдалось к 4-й неделе. Это влияние на биомаркеры T2-воспаления сохранялось на протяжении всего периода лечения препаратом Дупиксент.

Клиническая эффективность и безопасность

Атопический дерматит

Эффективность и безопасность препарата Дупиксент в монотерапии или в сочетании с тГКС оценивали в трех основных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (SOLO 1, SOLO 2 и CHRONOS) с участием 2119 взрослых пациентов (в возрасте от 18 лет) со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита.

16-недельные исследования монотерапии (SOLO 1 и SOLO 2)

В клиническом исследовании SOLO 1 показателя общей оценки исследователя (IGA) 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения достигли 37,9% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 37,2% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю, против 10,3% пациентов в группе плацебо, а в исследовании SOLO 2 — 36,1% и 36,4% против 8,5%, пациентов, соответственно.

В исследовании SOLO 1 улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по индексу тяжести и площади экземы (EASI-75) к 16-й неделе лечения достигли 51,3% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 52,5% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю, против 14,7% пациентов в группе плацебо, а в исследовании SOLO 2 — 44,2% и 48,1% против 11,9%, соответственно.

В исследовании SOLO 1 не менее чем 4-балльного уменьшения зуда по пиковым значениям числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS) к 16-й неделе лечения достигли 40,8% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 40,3% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю, против 12,3% пациентов в группе плацебо, а в исследовании SOLO 2 — 36,0% и 39,0% пациентов против 9,5%, соответственно. Значительно больший процент пациентов, получавших препарат Дупиксент, достигал быстрого улучшения по шкале оценки тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо (определяемого как ≥ 4 -балльное улучшение уже на 2-й неделе), причем доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение тяжести зуда по шкале NRS, продолжала увеличиваться в течение всего периода лечения.

52-недельное клиническое исследование с одновременным применением топических ГКС (CHRONOS)

IGA 0 или 1 к 16-й неделе лечения достигли 38,7% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + тГКС, и 39,2% пациентов, получавших препарат

Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю + тГКС, против 12,4% пациентов в группе плацебо, а к 52-й неделе – 36,0% и 40,0% против 12,5% пациентов, соответственно.

EASI-75 к 16-й неделе лечения достигли 68,9% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + тГКС, и 63,9% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю + тГКС, против 23,2% пациентов в группе плацебо + тГКС, а к 52-й неделе – 65,2% и 64,1% против 21,6% пациентов, соответственно.

Не менее чем 4-балльного улучшения по шкале тяжести зуда NRS к 16-й неделе лечения достигли 58,8% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + тГКС, и 50,8% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в неделю + тГКС, против 19,7% пациентов в группе плацебо + тГКС, а к 52-й неделе – 51,2% и 39,0% против 12,9% пациентов, соответственно. Более значительный процент пациентов, получавших препарат Дупиксент + тГКС, достигал быстрого улучшения по шкале тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо + тГКС (определяемого как > 4-балльное улучшение уже на 2-й неделе; $p < 0,05$), причем доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение тяжести зуда по шкале NRS, продолжала увеличиваться в течение всего периода лечения.

Эффекты лечения в подгруппах (с распределением по массе тела, возрасту, полу, расе и сопутствующей терапии, в том числе с применением иммунодепрессантов) в исследованиях SOLO 1, SOLO 2 и CHRONOS в целом согласуются с результатами, полученными в общей исследуемой популяции.

Исследование долгосрочной безопасности (AD-1225)

В ходе многоцентрового открытого продолженного исследования III фазы (AD-1225) оценивали долгосрочную безопасность при многократном применении препарата Дупиксент у взрослых с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, ранее принимавших участие в контролируемых исследованиях препарата Дупиксент или прошедших скрининг для участия в исследовании III фазы (SOLO1 или SOLO2). Данные по безопасности, полученные в ходе исследования AD-1225, отражают воздействие препарата Дупиксент у 2677 взрослых пациентов с атопическим дерматитом, в том числе 2254, которые завершили не менее 52 недель, 1224, которые завершили не менее 100 недель, и 561, которые завершили не менее 148 недель и 179, которые завершили не менее 260 недель исследования. Большинство пациентов в исследовании AD-1225 (99,7 %) получали препарат Дупиксент в дозе 300 мг еженедельно (1 раз в неделю). Долгосрочный профиль безопасности, наблюдаемый в данном исследовании на протяжении периода до 5 лет, в целом соответствовал профилю безопасности препарата Дупиксент, наблюдаемому в контролируемых исследованиях.

Клиническая эффективность у пациентов, которым не рекомендовалось лечение циклоспорином

У пациентов, которым не рекомендовалось лечение циклоспорином или оно было неэффективно, монотерапия препаратом Дупиксент в обеих группах лечения приводила к значительному улучшению признаков и симптомов атопического дерматита по сравнению с плацебо. Бóльший процент пациентов, получавших препарат Дупиксент, по сравнению с группой плацебо достигал IGA 0 или 1 и снижения по сравнению с исходным значением на ≥ 2 балла к 16-й неделе (29,5% против 6,8%), EASI-75 к 16-й неделе (38% против 11,4%), а также снижения не менее чем на 4 балла индекса тяжести зуда от исходного значения к 16-й неделе (34,9% по сравнению с 8%) ($p < 0,001$ для всех 3 конечных точек). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, получавших препарат Дупиксент одновременно с топическими ГКС. Эффективность комбинации препарата Дупиксент + тГКС сохранялась до 52-й недели терапии.

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Дупиксент в монотерапии у пациентов оценивалась в мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (AD-1526) с участием 251 пациента в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Соответствующие пациенты, включенные в данное исследование, продемонстрировали неадекватный ответ на предварительную терапию топическими препаратами.

Пациенты получали: начальную дозу 400 мг препарата Дупиксент (2 инъекции по 200 мг) с последующим введением 200 мг каждые 2 недели для пациентов с исходной массой тела менее 60 кг или начальную дозу препарата Дупиксент 600 мг (2 инъекции по 300 мг) с последующим введением 300 мг каждые 2 недели для пациентов с исходной массой тела более 60 кг; либо начальную дозу препарата Дупиксент 600 мг (2 инъекции по 300 мг) с последующим введением 300 мг каждые 4 недели независимо от массы тела; либо плацебо.

В целом, 92,0% пациентов имели как минимум одно коморбидное аллергическое состояние; у 65,5% пациентов наблюдался аллергический ринит; у 53,6% пациентов была бронхиальная астма и у 60,8% пациентов наблюдалась пищевая аллергия. Применение препарата Дупиксент также оценивалось в исследовании AD-1924 с включением 27 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом кистей и стоп средней и тяжелой степени.

IGA 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1526 достигли 24,4% пациентов, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели (≥ 60 кг) или 200 мг 1 раз в 2 недели (< 60 кг) против 2,4% пациентов в группе плацебо.

EASI-75 к 16-й неделе достигли 41,5% пациентов, получавших препарат Дупиксент против 8,2% пациентов в группе плацебо.

Не менее чем 4-балльного уменьшения зуда по пиковым значениям NRS к 16-й неделе лечения в исследовании достигли 36,6% пациентов, получавших препарат Дупиксент, против 4,8% пациентов в группе плацебо. Значительно больший процент пациентов, получавших препарат Дупиксент, достигал быстрого улучшения по шкале оценки тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо (определяемого как ≥ 4 -балльное улучшение уже на 2-й неделе), причем процент пациентов, у которых наблюдалось уменьшение тяжести зуда по шкале NRS, продолжал увеличиваться в течение всего периода лечения.

Значительно больший процент пациентов, рандомизированных на терапию препаратом Дупиксент, достиг быстрого улучшения по NRS по сравнению с плацебо (улучшение ≥ 4 балла уже на 4-й неделе; номинальное значение $p < 0,001$) и доля пациентов, ответивших на терапию по шкале NRS, наблюдалась в сочетании с улучшением объективных признаков атопического дерматита.

Долгосрочные исследования эффективности терапии препаратом Дупиксент у пациентов подросткового возраста с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, которые принимали участие в предыдущих клинических исследованиях препарата Дупиксент, были оценены в открытом продолженном исследовании (AD-1434). Данные в отношении эффективности, полученные в этом исследовании, предполагают, что клиническое преимущество, полученное на 16-й неделе терапии, является стабильным в течение 52 недель терапии.

Безопасность при длительном применении препарата Дупиксент была оценена в долгосрочном открытом продолженном исследовании с участием пациентов 12–17 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения (AD-1434). Профиль безопасности в течение 52 недель был сравним с профилем безопасности пациентов, принимавших участие в 16-ти недельном исследовании (AD-1526). Профиль безопасности при длительном применении препарата Дупиксент подростками соответствовал таковому у

взрослых пациентов. Профиль безопасности комбинированного лечения препаратом Дупиксент в сочетании с топическими ГКС в течение 52 недель соответствует профилю его безопасности, наблюдавшемуся к 16-й неделе.

Дети (в возрасте от 6 до 11 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Дупиксент у пациентов детского возраста в сочетании с топическими ГКС изучалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (AD-1652) с участием 367 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с атопическим дерматитом, характеризующимся значениями IGA ≥ 4 (по шкале от 0 до 4), EASI ≥ 21 (по шкале от 0 до 72), а также минимальной пораженной площади поверхности тела $\geq 15\%$. У пациентов, включенных в это исследование, ранее наблюдался недостаточный ответ на топические препараты. Пациентов стратифицировали в зависимости от массы тела на исходном уровне (< 30 кг, ≥ 30 кг).

Пациенты в группе, получавшей препарат Дупиксент 1 раз в 2 недели + тГКС, с исходной массой тела < 30 кг получали начальную дозу препарата 200 мг в день и затем по 100 мг 1 раз в 2 недели со 2 по 14 неделю, а пациенты с исходной массой тела ≥ 30 кг получали первоначальную дозу препарата Дупиксент 400 мг в день и затем 200 мг 1 раз в 2 недели со 2 по 14 неделю. Пациенты в группе, получавшей препарат Дупиксент 1 раз в 4 недели + тГКС, получали первоначальную дозу препарата 600 мг в день и затем 300 мг 1 раз в 4 недели с 4 по 12 неделю, независимо от массы тела. В целом, 91,7% пациентов имели как минимум одно коморбидное аллергическое состояние; у 64,4% наблюдалась пищевая аллергия, у 62,7% — другие виды аллергии, у 60,2% наблюдался аллергический ринит, у 46,7% пациентов наблюдалась бронхиальная астма.

IGA 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1652 достигли 29,5% пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 13,1% в группе плацебо; 39,0% пациентов с массой тела ≥ 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 9,7% в группе плацебо.

EASI-75 к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1652 достигли 75,4% пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 27,9% в группе плацебо; 74,6% пациентов с массой тела ≥ 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 25,8% в группе плацебо.

Не менее чем 4-балльного уменьшения зуда по пиковым значениям NRS к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1652 достигли 54,1% пациентов с массой тела < 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 11,7% в группе плацебо; 61,4% пациентов с массой тела ≥ 30 кг, получавших препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 12,9% в группе плацебо.

Значительно больший процент пациентов, получавших препарат Дупиксент, достигли быстрого улучшения по шкале оценки тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо (определяемого как ≥ 4 -балльное улучшение уже на 2-й неделе), причем доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение тяжести зуда по шкале NRS, продолжала увеличиваться в течение всего периода лечения.

Значительно больший процент пациентов, рандомизированных на терапию препаратом Дупиксент в сочетании с тГКС, достиг быстрого улучшения по NRS по сравнению с плацебо (улучшение ≥ 4 балла на 4-й неделе).

Долгосрочная эффективность терапии препаратом Дупиксент в сочетании с тГКС у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом, которые принимали участие в предшествующих клинических исследованиях препарата Дупиксент в сочетании с тГКС, изучалась в продолженном открытом исследовании (AD-1434). Данные по эффективности из этого

исследования позволяют предположить, что клиническое улучшение, наблюдавшееся на 16 неделе, сохранялось в течение 52 недель терапии включительно.

Безопасность препарата Дупиксент изучали в исследовании AD-1652 при участии 367 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с тяжелым атопическим дерматитом. Профиль безопасности препарата Дупиксент в сочетании с тГКС у этих пациентов, наблюдение за которыми вели до 16 недели включительно, оказался сопоставимым с профилем безопасности препарата в исследованиях с участием взрослых пациентов с атопическим дерматитом.

Долгосрочная безопасность препарата Дупиксент в сочетании с тГКС оценивали в открытом продолженном исследовании у 368 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с атопическим дерматитом (AD-1434). На момент включения в исследование AD-1434 у 110 (29,9%) пациентов был среднетяжелый атопический дерматит, а у 72 (19,6%) пациентов был тяжелый атопический дерматит. Профиль безопасности препарата Дупиксент в сочетании с тГКС у пациентов, наблюдение за которыми вели в течение 52 недель, был схожим с профилем безопасности, установленным на 16 неделе в исследовании AD-1652. Долгосрочный профиль безопасности препарата Дупиксент в сочетании с тГКС у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов и подростков с атопическим дерматитом.

Дети (в возрасте от 6 месяцев до 5 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Дупиксент у пациентов детского возраста в сочетании с тГКС изучалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (AD-1539) с участием 162 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, характеризующимся значениями IGA ≥ 3 (по шкале от 0 до 4), EASI ≥ 16 (по шкале от 0 до 72), а также минимальной пораженной площади поверхности тела $\geq 10\%$. У пациентов, включенных в это исследование, ранее наблюдался недостаточный ответ на топические препараты. Пациентов стратифицировали в зависимости от массы тела на исходном уровне (от ≥ 5 до < 15 кг и от ≥ 15 до < 30 кг). В целом у 81,4% пациентов наблюдалось как минимум одно сопутствующее аллергическое заболевание; у 68,3% были пищевые аллергии, у 52,8% другие аллергии, у 44,1% аллергический ринит и у 25,5% астма.

Пациенты в группе, получавшей препарат Дупиксент 1 раз в 4 недели + тГКС, с исходной массой тела от ≥ 5 до < 15 кг получали начальную дозу препарата 200 мг в 1 день и затем по 200 мг 1 раз в 4 недели с 4 по 12 неделю, а пациенты с исходной массой тела от ≥ 15 до < 30 кг получали первоначальную дозу препарата Дупиксент 300 мг в 1 день и затем 300 мг 1 раз в 4 недели с 4 по 12 неделю.

IGA 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1539 достигли 27,7% пациентов, получавших препарат Дупиксент 1 раз в 4 недели, против 3,9% в группе плацебо. EASI-75 к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1539 достигли 53% пациентов, получавших препарат Дупиксент 1 раз в 4 недели, против 10,7% в группе плацебо.

Не менее чем 4-балльного уменьшения зуда по пиковым значениям NRS к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1539 достигли 48,1% пациентов, получавших препарат Дупиксент 1 раз в 4 недели, против 8,9% в группе плацебо.

Значительно больший процент пациентов, получавших препарат Дупиксент в сочетании с топическими ГКС, достигли быстрого улучшения по шкале оценки тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо (определяемого как ≥ 4 -балльное улучшение уже на 3-й неделе, номинальное значение $p < 0,005$), причем доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение тяжести зуда по шкале NRS, продолжала увеличиваться в течение всего периода лечения.

Долгосрочная эффективность терапии препаратом Дупиксент в сочетании с тГКС у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом, которые принимали участие в предшествующих

клинических исследованиях препарата Дупиксент в сочетании с тГКС, изучалась в продолженном открытом исследовании (AD-1434). Данные по эффективности из этого исследования позволяют предположить, что клиническое улучшение, наблюдавшееся на 16 неделе, сохранялось в течение 52 недель терапии включительно.

Безопасность препарата Дупиксент + тГКС оценивали в исследовании у 161 пациента в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения (AD-1539). Профиль безопасности препарата Дупиксент + тГКС этих пациентов при последующем наблюдении в течение 16 недель был аналогичен профилю безопасности в исследованиях у взрослых пациентов и детей в возрасте 6–17 лет с атопическим дерматитом.

Долгосрочный профиль безопасности препарата Дупиксент + тГКС оценивали в открытом продолженном исследовании у 180 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с атопическим дерматитом (AD-1434). Профиль безопасности препарата Дупиксент + тГКС при последующем наблюдении в течение 52 недель был аналогичен наблюдаемому в течение 16 недель в исследовании AD-1539. Профиль долгосрочной безопасности препарата Дупиксент + тГКС у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет соответствовал наблюдаемому у взрослых пациентов и детей в возрасте 6–17 лет с атопическим дерматитом.

Атопический дерматит кистей и стоп

Эффективность и безопасность препарата Дупиксент оценивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах длительностью 16 недель (Liberty-AD-HAFT), включавшем 133 взрослых и детей в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом кистей и стоп среднетяжелого или тяжелого течения на основании оценки IGA (кисти и стопы) ≥ 3 (шкала от 0 до 4) и оценки по NRS пиковой интенсивности кожного зуда кистей и стоп, соответствующей максимальной интенсивности зуда ≥ 4 баллов (шкала от 0 до 10). В исследование включали пациентов, у которых ранее наблюдался недостаточный ответ на терапию дерматита кистей и стоп препаратами для лечения атопического дерматита для местного применения или отмечалась их непереносимость.

Основной конечной точкой была доля пациентов с оценкой IGA кисти и стопы 0 баллов («чистая кожа») или 1 балл («почти чистая кожа») на 16-й неделе. Ключевой вторичной конечной точкой было уменьшение интенсивности зуда согласно оценке пиковой интенсивности зуда кистей и стоп по NRS (улучшение не менее, чем на 4 балла).

Доля пациентов с IGA (кисти и стопы) 0 баллов («чистая кожа») или 1 балл («почти чистая кожа») на 16-й неделе составила 40,3% при применении препарата Дупиксент и 16,7% при применении плацебо (различие между методами лечения: 23,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 8,84, 38,42; значение $p = 0,0030$). Доля пациентов с улучшением (снижением) средней недельной оценки пиковой интенсивности зуда кистей и стоп по NRS ≥ 4 баллов на 16-й неделе составила 52,2% при применении препарата Дупиксент и 13,6% при применении плацебо (различие между методами лечения: 38,6, 95% ДИ: 24,06, 53,15; значение $p < 0,0001$).

Бронхиальная астма

Было проведено три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 недель с участием 2888 пациентов (в возрасте от 12 лет). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера Т2-воспаления (например, уровня FeNO или IgE).

Обострения бронхиальной астмы

В исследованиях DRI12544, QUEST и VENTURE оценивали частоту тяжелых обострений астмы независимо от минимального количества эозинофилов или любых других биомаркеров

T2-воспаления (например, FeNO или IgE) в начале исследования. В общей популяции, независимо от содержания эозинофилов и других биомаркеров T2-воспаления, у пациентов, получавших 200 или 300 мг препарата Дупиксент один раз в две недели, произошло значительное снижение частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с группой плацебо. В исследованиях DRI12544 и QUEST частота тяжелых обострений при применении препарата Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели снижалась на 70% и 48%; а при применении в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели — на 70% и 46%, соответственно; и на 59% в исследовании VENTURE.

В объединенном анализе исследований DRI12544 и QUEST частота тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и/или посещениям отделений неотложной помощи, снизилась на 25,5% и 46,9% при применении препарата Дупиксент в дозах 200 мг или 300 мг 1 раз в 2 недели, соответственно.

Кумулятивное среднее число тяжелых обострений было более низким у пациентов, получавших препарат Дупиксент по сравнению с плацебо в исследованиях DRI12544, QUEST и VENTURE (в общей популяции и в популяции с исходным числом эозинофилов ≥ 150 клеток/мкл или FeNO $\geq 25 \times 10^{-9}$ (25 ppb) в течение 24- или 52-недельного периода лечения в обеих группах режимов дозирования препарата.

В исследовании QUEST у пациентов, получавших иГКС в средней дозе и высокой дозе, снижение частоты тяжелых обострений астмы было схожим.

Функция легких

В исследованиях DRI12544, QUEST и VENTURE клинически значимое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) до применения бронходилататора наблюдалось на 12-й неделе в общей популяции независимо от уровня эозинофилов или других биомаркеров T2-воспаления (например, FeNO или IgE). По сравнению с плацебо, большее улучшение ОФВ1 наблюдалось также у пациентов с FeNO ≥ 25 ppb.

Улучшение ОФВ1 было одинаковым, независимо от того, получали ли пациенты иГКС в средней дозе, иГКС в высокой дозе или пероральные ГКС.

Значительные улучшения ОФВ1 наблюдались уже в течение второй недели (DRI12544, QUEST и VENTURE) после первой инъекции препарата Дупиксент в дозе как 200 мг, так и 300 мг и сохранялись в течение 24 недель (DRI12544 и VENTURE) и 52 недель (QUEST).

В исследованиях DRI12544 и QUEST скорректированная средняя разность абсолютных значений ОФВ1 составила 0,20 л и 0,14 л в группах, получавших препарат Дупиксент 200 мг 1 раз в 2 недели, по сравнению с плацебо; 0,16 и 0,13 л в группах, получавших 300 мг 1 раз в 2 недели по сравнению с плацебо, соответственно. Соответствующее процентное изменение ОФВ1 составляло от 9,2 до 11,9% для дозы 200 мг 1 раз в 2 недели и от 9,4 до 11,7% для дозы 300 мг 1 раз в 2 недели. Скорректированная средняя разность абсолютных значений ОФВ1 до применения бронходилататора от исходного уровня к 24-й неделе (достаточное время для достижения максимального снижения дозы пероральных ГКС) в исследовании VENTURE составила 0,22 л в группе применения препарата Дупиксент по сравнению с плацебо, что соответствовало улучшению на 15,1% по сравнению с исходным уровнем.

Кроме того, у пациентов, получавших препарат Дупиксент, значительно улучшился показатель ОФВ1 после применения бронходилататора по сравнению с плацебо относительно исходного уровня на 12-й и 52-й неделях, что указывает на то, что препарат Дупиксент уменьшает фиксированную обструкцию дыхательных путей. В группе применения препарата Дупиксент в течение года наблюдения не было зарегистрировано снижения функции легких с учетом значения ОФВ1, измеряемого после применения бронходилататора.

Снижение дозы пероральных ГКС

В исследовании VENTURE оценивалось влияние препарата Дупиксент на снижение применения поддерживающих пероральных ГКС. Исходная средняя доза пероральных ГКС составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе, получавшей препарат Дупиксент. По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших препарат Дупиксент, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших препарат Дупиксент, и 41,9% в группе плацебо.

Исходы, сообщаемые пациентами

Кроме того, во всех трех исследованиях препарат Дупиксент обеспечил клинически значимое улучшение оценки контроля астмы по опроснику ACQ-5 и оценку качества жизни по опроснику AQLQ(S) в общей популяции по сравнению с плацебо. Улучшение показателей ACQ-5 и AQLQ(S) были зарегистрированы уже через 2 недели и это улучшение сохранялось на протяжении 24-х недель в исследовании DRI12544 и 52 недель в исследовании QUEST. В общей популяции исследования QUEST доля пациентов, ответивших на лечение, что выражалось в достижении минимального клинически значимого различия показателей ACQ-5 и AQLQ(S), была существенно выше к 52-й неделе в группе, получавшей обе дозы препарата Дупиксент.

Долгосрочное продленное исследование (TRAVERSE)

Долгосрочную эффективность препарата Дупиксент у 2282 взрослых и подростков со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, и у взрослых пациентов с гормонозависимой астмой, которые принимали участие в предыдущих клинических испытаниях препарата Дупиксент, оценивали в рамках открытого продленного исследования (TRAVERSE). В данном исследовании препарата Дупиксент улучшение клинических показателей, в том числе снижение количества обострений и улучшение функции легких, сохранялось в течение 96 недель. У пациентов с гормонозависимой астмой, несмотря на продолжающееся снижение или отмену пероральных ГКС, отмечалось снижение количества обострений и устойчивое улучшение функции легких в течение 96 недель. Частота тяжелых обострений в течение 96 недель составила 0,3 и 0,27; а улучшение ОФВ1 от исходного значения — 0,33 л (21,1%) и 0,42 л (27,3%) у пациентов с уровнем эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл и ≥ 300 клеток/мкл соответственно. Аналогичное сохранение эффекта наблюдалось и по параметрам ACQ-5 и AQLQ(S). Аналогичные результаты отмечались и в подгруппе пациентов, получавших высокие дозы ИКС.

Долгосрочную безопасность препарата Дупиксент оценивали в этом же исследовании в течение 96 недель, что составило 3169 пациенто-лет кумулятивного воздействия препарата Дупиксент. Профиль безопасности препарата Дупиксент в исследовании TRAVERSE соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в опорных исследованиях по лечению астмы в течение 52 недель.

Дети в возрасте от 6 до 11 лет

Эффективность и безопасность препарата Дупиксент у детей оценивали в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (VOYAGE) продолжительностью 52 недели с участием 408 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой, получавших либо средние или высокие дозы иГКС и один препарат базисной терапии, либо только иГКС в высокой дозе. Пациентов рандомизировали в группы применения препарата Дупиксент (N = 273) или соответствующего плацебо (N = 135) 1 раз в 2 недели в зависимости от массы тела ≤ 30 кг или > 30 кг соответственно. Эффективность оценивали в популяции пациентов с

признаками T2-воспаления (уровни эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл или FeNO ≥ 20 ppb).

Основной первичной конечной точкой была частота тяжелых обострений в годовом исчислении в течение 52-недельного периода. В исследовании VOYAGE у пациентов с признаками T2-воспаления частота тяжелых обострений составила 0,31 в год при применении препарата Дупиксент 100 мг и 200 мг каждые 2 недели, что соответствует снижению на 59,3% по сравнению с плацебо. Ключевой вторичной конечной точкой было изменение значения в процентах от нормы ОФВ1 до применения бронходилататора на 12-й неделе относительно исходного уровня. Изменение скорректированного среднего значения относительно исходного уровня составило 10,53% в группе применения препарата Дупиксент и 5,32% в группе применения плацебо. Изменение скорректированного среднего значения ОФВ1 до ингаляции бронходилататора на 12-й неделе относительно исходного уровня составило 0,22 л в группе применения препарата Дупиксент и 0,12 л в группе применения плацебо. Терапевтический эффект сохранялся на протяжении 52-недельного периода лечения с разницей 0,17 л (95% ДИ: 0,09, 0,24) между скорректированными средними значениями ОФВ1 до ингаляции бронходилататора в группах применения препарата Дупиксент и плацебо на 52-й неделе. Улучшение оценки по опросникам ACQ-7-IA и PAQLQ(S)-IA наблюдалось на 24-й неделе по сравнению с плацебо и сохранялось вплоть до 52-й недели.

Безопасность препарата Дупиксент оценивали у 405 пациентов в возрасте 6–11 лет со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой (VOYAGE). Профиль безопасности препарата Дупиксент у этих пациентов до 52-й недели был аналогичен таковому, наблюдавшемуся в исследованиях у взрослых и подростков со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой, при этом дополнительно были выявлены такие нежелательные реакции, как энтеробиоз и эозинофилия (см. раздел 4.8).

Долгосрочная безопасность препарата Дупиксент оценивалась в открытом продленном исследовании (EXCURSION) у детей в возрасте от 6 до 11 лет со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой, которые ранее принимали участие в исследовании VOYAGE. Из 365 пациентов, включенных в программу EXCURSION, 350 завершили лечение продолжительностью 52 недели, а 228 пациентов завершили лечение в общей сложности 104 недели (VOYAGE и EXCURSION).

Профиль безопасности препарата Дупиксент у детей с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 11 лет, участвовавших в продленном исследовании безопасности продолжительностью 52 недели (EXCURSION), соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в опорном исследовании (VOYAGE) в течение 52 недель лечения.

Хронический полипозный риносинусит

Программа клинических исследований применения препарата при ХПРС включала два рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах (SINUS-24 и SINUS-52) с участием 724 пациентов в возрасте 18 лет и старше, получающих базисную терапию интраназальными ГКС. Эти исследования включали пациентов с тяжелым течением ХПРС, несмотря на ранее проведенное хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа или лечение системными ГКС на протяжении последних 2 лет. В ходе исследования было разрешено лечение системными ГКС или хирургическое вмешательство по решению исследователя. В исследовании SINUS-24 в общей сложности 276 пациентов были рандомизированы либо в группу применения препарата Дупиксент 300 мг (N=143), либо в группу плацебо (N=133), препарат вводили 1 раз в 2 недели на протяжении 24 недель. В исследовании SINUS-52 в общей сложности 448 пациентов были рандомизированы либо в группу применения препарата Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели на протяжении 52 недель (N=150), либо в группу применения препарата Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели на протяжении 24 недель, а затем

300 мг 1 раз в 4 недели до недели 52 (N=145), либо в группу плацебо (N=153). Комбинированными первичными конечными точками были изменение балла выраженности полипоза при эндоскопической риноскопии (по шкале NPS от 0 до 8 баллов) относительно исходного уровня к 24-й неделе (централизованная маскированная оценка результатов), а также изменение усредненной оценки пациентом заложенности носа (nasal congestion (NC)) за 28 дней по шкале от 0 до 3 баллов по данным ежедневных записей в дневнике. В обоих исследованиях вторичные конечные точки на 24 неделе включали изменения по сравнению с исходным уровнем таких показателей, как: балл по шкале Лунд-Маккея (ШЛМ), оцененный при компьютерной томографии придаточных пазух носа (КТ ППН), количественная оценка выраженности симптомов, тест на идентификацию запахов Пенсильванского университета, ежедневная оценка снижения обоняния и оценка общих симптомов, симптомов со стороны носа и околоносовых пазух по опроснику SNOT-22. Была выполнена обобщающая результаты двух исследований оценка уменьшения доли пациентов, которым не требовалось неотложное применение курсов системных ГКС и/или хирургических вмешательств на придаточных пазухах носа, а также улучшения показателя ОФВ1 в подгруппе пациентов с бронхиальной астмой. Статистически и клинически значимая эффективность наблюдалась в отношении улучшения выраженности полипоза носа по шкале NPS на 24 неделе в SINUS-24 (скорректированная средняя разность $-2,06$ по сравнению с группой плацебо) и в SINUS-52 на 24 и 52 неделе с дальнейшим прогрессивным улучшением (скорректированная средняя разность $-1,8$ и $-2,4$ по сравнению с группой плацебо при терапии препаратом Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели, соответственно на 24-й и 52-й неделях). У пациентов, получавших препарат Дупиксент, отмечалось значимое снижение заложенности носа по сравнению с плацебо на 24 неделе в SINUS-24 (скорректированная средняя разность $-0,89$ по сравнению с группой плацебо) и на 24-й и 52-й неделе в SINUS-52 (скорректированная средняя разность $-0,87$ и $-0,98$ по сравнению с группой плацебо при терапии препаратом Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели, соответственно на 24-й и 52-й неделях). В обоих исследованиях значимое улучшение в отношении заложенности носа относительно исходного уровня по шкале NC и ежедневной оценки снижения обоняния отмечалось уже при первой оценке на 4 неделе. Значимое снижение балла по ШЛМ, оцененного при КТ ППН, наблюдалось на 24 неделе в SINUS-24 (скорректированная средняя разность $-7,44$ по сравнению с группой плацебо) и в SINUS-52 на 24 неделе с дальнейшим улучшением к 52-й неделе (скорректированная средняя разность $-5,13$ и $-6,94$ по сравнению с группой плацебо при терапии препаратом Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели, соответственно на 24-й и 52-й неделях). Обобщающая результаты двух исследований оценка продемонстрировала снижение доли пациентов, которым требовалось неотложное применение курсов системных ГКС, на 74%, хирургических вмешательств на придаточных пазухах носа — на 83%, при применении препарата Дупиксент по сравнению с плацебо.

В подгруппе пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой отмечалось значимое улучшение показателей ОФВ1 до применения бронходилататора на 24-й неделе терапии препаратом Дупиксент вне зависимости от исходного уровня эозинофилов: скорректированная средняя разность от исходного уровня ОФВ1 на 24 неделе для дозы препарата Дупиксент 300 мг 1 раз в 2 недели составила 0,14 л против $-0,07$ л в группе плацебо, разность 0,21 л. Эффективность в отношении первичных конечных точек — изменения балла выраженности полипоза по шкале NPS и изменение балла заложенности носа по шкале NC относительно исходного уровня к 24-й неделе — и ключевой вторичной конечной точки (балл по ШЛМ, оцененный при КТ ППН) в подгруппах пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой или аспириин-индуцированным респираторным заболеванием (аспириновой астмой) была схожей с общей популяцией пациентов с ХПРС.

Дети в возрасте 12 лет и старше

Обоснованность применения препарата Дупиксент у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ХПРС подтверждается экстраполяцией данных по безопасности и эффективности,

полученных в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов с ХПРС. Эта экстраполяция дополнительно подтверждается неизменной сопоставимостью профиля безопасности и эффективности, наблюдаемых у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ЭоЭ, атопическим дерматитом среднетяжелого или тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. Популяционный фармакокинетический анализ подтверждает обоснованность применения препарата Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ХПРС.

Эозинофильный эзофагит

Взрослые пациенты и дети в возрасте от 12 до 17 лет

Программа исследований эозинофильного эзофагита включала протокол из 3 частей (ЕоЕ TREET), состоящих из двух отдельных рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах с продолжительностью лечения 24 недели (ЕоЕ TREET, часть А, и ЕоЕ TREET, часть В) у взрослых пациентов и детей в возрасте 12–17 лет. В исследования не включали пациентов с массой тела < 40 кг. В обеих частях исследования у пациентов должно было быть ≥ 15 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения при большом увеличении (ЭОЗ/ПЗБУ) после курса ингибитора протонной помпы (ИПП) в высокой дозе продолжительностью не менее 8 недель либо до, либо во время периода скрининга, а также балл по опроснику для оценки симптомов дисфагии (DSQ) ≥ 10 по шкале от 0 до 84. Пациентов стратифицировали на основании возраста на визите скрининга (в возрасте 12–17 лет или от 18 лет) и применения ИПП при рандомизации. Исследование ЕоЕ TREET, часть А, проводили первым. Исследование ЕоЕ TREET, часть В, было начато после завершения набора участников исследования ЕоЕ TREET, часть А. Пациенты, завершившие 24 недели лечения в двойном слепом режиме в частях А и В, могли принять участие в 28-недельном периоде активного лечения в дополнительном исследовании (ЕоЕ TREET, часть С).

В части А 81 пациент, среди которых был 61 взрослый пациент и 20 детей в возрасте 12–17 лет, были рандомизированы для получения дупилумаба в дозе 300 мг один раз в неделю ($N = 42$) или плацебо ($N = 39$). В части В 240 пациентов, среди которых был 161 взрослый и 79 детей в возрасте 12–17 лет, были рандомизированы для получения дупилумаба в дозе 300 мг один раз в неделю ($N = 80$), дупилумаба в дозе 300 мг один раз в две недели ($N = 81$) или плацебо ($N = 79$). В части С все пациенты, ранее участвовавшие в части А, получали дупилумаб в дозе 300 мг один раз в неделю ($N = 77$). Среди пациентов, ранее участвовавших в части В, пациенты, получавшие дупилумаб в части В, продолжали лечение по той же схеме в части С, а пациенты, получавшие плацебо, были рандомизированы для лечения по одной из двух схем терапии в течение дополнительных 28 недель.

Составными первичными конечными точками эффективности в обоих исследованиях были доли пациентов, достигших гистологической ремиссии, определяемой как максимальное число интраэпителиальных эозинофилов пищевода ≤ 6 ЭОЗ/ПЗБУ на 24-й неделе, и абсолютное изменение сообщаемой пациентами оценки DSQ на 24-й неделе относительно исходного уровня.

В исследованиях ЕоЕ TREET, части А и В, доля пациентов, достигших гистологической ремиссии (максимальное число интраэпителиальных эозинофилов пищевода ≤ 6 ЭОЗ/ПЗБУ) в группах пациентов, получавших дупилумаб 300 мг 1 раз в неделю, составила 59,5% и 58,8%, соответственно (скорректированная средняя разность с плацебо в части А и части В составила 55,3 и 53,5% соответственно).

Абсолютное изменение оценки по опроснику DSQ относительно исходного уровня (скорректированное среднее значение) в группах пациентов, получавших дупилумаб 300 мг 1 раз в неделю, составило $-21,92$ и $-23,78$ в части А и части В соответственно

(скорректированная средняя разность с плацебо составила -12,32 в части А и -9,92 в части В). Лечение дупилумабом также обеспечивало статистически значимое улучшение скорректированного среднего значения оценки по опроснику DSQ по сравнению с плацебо уже на 4-й неделе, которое сохранялось до 24-й недели (ЕоЕ TREET, часть В).

Улучшение, наблюдаемое через 24 недели при применении дупилумаба в дозе 300 мг 1 р/нед в части А, сохранялось до 52-й недели (ЕоЕ TREET, части А и С). Доля пациентов с гистологической ремиссией, наблюдаемой через 24 недели в части А, сохранялась до 52-й недели в части С. Аналогичным образом другие гистологические и эндоскопические улучшения сохранялись до 52-й недели.

Долгосрочную безопасность препарата Дупиксент оценивали в течение 52 недель у пациентов с эозинофильным эзофагитом в исследовании ЕоЕ TREET, часть А, в дальнейшем включенных в часть С. Исследуемый профиль безопасности препарата Дупиксент в целом соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому на 24-й неделе.

Безопасность применения препарата Дупиксент оценивали у 99 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с эозинофильным эзофагитом, которые были включены в исследования ЕоЕ TREET (части А и В). Наблюдаемый профиль безопасности был аналогичен таковому у взрослых пациентов.

Дети от 1 до 11 лет с эозинофильным эзофагитом

Эффективность и безопасность применения препарата Дупиксент у детей в возрасте от 1 до 11 лет с эозинофильным эзофагитом оценивали в исследовании, состоящем из двух частей, продолжительностью до 52 недель (ЕоЕ KIDS, часть А и часть В). В исследование включали пациентов с неэффективностью традиционной лекарственной терапии (ингибиторами протонной помпы); 77% пациентов получали другую традиционную лекарственную терапию (местные ГКС для приема внутрь) до включения в исследование, а у 54% пациентов отмечались недостаточный контроль заболевания, непереносимость местных ГКС для приема внутрь или имелись противопоказания к их применению. В исследование включали пациентов не менее чем с 15 ЭОЗ/ПЗБУ в биоптатах, несмотря на курс лечения ингибитором протонной помпы до или во время периода скрининга, а также с признаками и симптомами эозинофильного эзофагита в анамнезе. Часть А представляла собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах длительностью 16 недель. Часть В представляла собой дополнительный период активного лечения, направленный на оценку схем применения препарата Дупиксент в течение дополнительных 36 недель.

В части А оценивали препарат Дупиксент в сравнении с подобранным плацебо согласно схемам применения, основанным на массе тела (от 5 до < 15 кг (100 мг 1 раз в 2 недели), от 15 до < 30 кг (200 мг 1 раз в 2 недели) и от 30 до < 60 кг (300 мг 1 раз в 2 недели). Схемы применения препарата Дупиксент для детей в возрасте от 1 до 11 лет с массой тела от 5 до < 15 кг (200 мг 1 раз в 3 недели) или ≥ 40 кг (300 мг 1 раз в неделю) были выбраны на основе моделирования с использованием модели популяционной фармакокинетики для сопоставления экспозиции у взрослых и детей в возрасте от 12 до 17 лет с эозинофильным эзофагитом, получавших препарат в дозе 300 мг 1 раз в неделю, у которых наблюдалась эффективность лечения по результатам гистологического исследования и оценки симптомов.

Влияние на признаки эозинофильного эзофагита оценивали на основании результатов, сообщаемых наблюдателями. Опросник для оценки признаков/симптомов эозинофильного эзофагита у детей (PESQ-C) использовали для оценки доли дней с одним или несколькими признаками эозинофильного эзофагита, а шкалу оценки симптомов эозинофильного эзофагита у детей (PEESS) — для оценки частоты развития и тяжести признаков эозинофильного эзофагита.

В рамках части А в группе применения препарата Дупиксент доля пациентов, достигших гистологической ремиссии (пиковое количество интраэпителиальных эозинофилов в пищеводе менее 6 ЭОЗ/ПЗБУ) была выше, чем в группе плацебо. Доля пациентов с гистологической ремиссией, наблюдаемой после 16 недель лечения в части А, сохранялась в течение 52 недель в части В.

Численное увеличение доли дней с одним или более признаками эозинофильного эзофагита (PESQ-C) наблюдалось после 16 недель лечения в части А и сохранялось в течение 52 недель в части В. Номинально значимое улучшение частоты и степени тяжести признаков эозинофильного эзофагита (PEESS-Caregiver (оценка лицом, осуществляющим уход за пациентом) наблюдалось после 16 недель лечения в части А. Оценку по шкале PEESS-Caregiver в части В не выполняли.

Безопасность применения препарата Дупиксент оценивали в исследовании с участием 101 пациента в возрасте от 1 до 11 лет с эозинофильным эзофагитом (ЕоЕ KIDS часть А). Профиль безопасности препарата Дупиксент у этих пациентов до 16-й недели был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых и подростков в возрасте от 12 до 17 лет с эозинофильным эзофагитом.

Пациентам, завершившим часть А, была предоставлена возможность перейти в дополнительный период активного лечения длительностью 36 недель (ЕоЕ-KIDS часть В). Профиль безопасности препарата Дупиксент до 52-й недели был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся на 16-й неделе.

Узловатая почесуха

Программа исследований узловатой почесухи включала два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах продолжительностью 24 недели (PRIME и PRIME2) у 311 пациентов в возрасте от 18 лет с узловатой почесухой с сильно выраженным зудом (наихудший зуд за последние 24 часа по шкале от 0 до 10 (WI-NRS) ≥ 7) и количеством узлов 20 и более, у которых отмечался недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или такие препараты не были рекомендованы к применению.

В этих двух исследованиях пациенты получали дупилумаб в дозе 600 мг подкожно (две инъекции по 300 мг) в 1-й день, с последующим применением в дозе 300 мг один раз в две недели (1 раз в 2 недели) в течение 24 недель, либо соответствующее плацебо. Основной конечной точкой эффективности была доля пациентов с улучшением (снижением) оценки по WI-NRS на ≥ 4 балла на 12 неделе в исследовании PRIME2 и на 24 неделе в исследовании PRIME. Ключевыми дополнительными конечными точками были доля участников с IGA PN-S (шкала оценки приблизительного количества узлов, от 0 до 4) 0 или 1 (эквивалент поражения кожи в 0–5 узлов) и доля пациентов, достигших ответа как по WI-NRS, так и по IGA PN-S.

В исследованиях PRIME и PRIME2 в группах пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, доля пациентов с улучшением (снижением) оценки WI-NRS на ≥ 4 балла на 24-й неделе относительно исходного уровня составила 60% и 57,7% соответственно (скорректированная средняя разность с плацебо составила 42,7% и 42,6% соответственно в PRIME и PRIME2). Доля пациентов с улучшением (снижением) оценки WI-NRS на ≥ 4 балла на 12-й неделе относительно исходного уровня в группах пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, составила 44% и 37,2% (скорректированная средняя разность с плацебо составила 29,2% и 16,8% соответственно в исследованиях PRIME и PRIME2). Доля пациентов с IGA PN-S 0 или 1 на 24-й неделе в этих группах составила 48% и 44,9% (скорректированная средняя разность с плацебо составила 28,3% и 30,8% соответственно в PRIME и PRIME2). Доля пациентов, достигших ответа как по WI-NRS, так и по IGA PN-S, на 24-й неделе в группах пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, составила 38,7% и 32,1% (скорректированная средняя разность с плацебо составила 29,6% и

25,5% соответственно в исследованиях PRIME и PRIME2). Значимое изменение оценки WI-NRS относительно исходного уровня, которое определяли как временную точку, в которой различие с плацебо было и оставалось статистически значимым (номинальное значение $p < 0,05$) для еженедельной средней суточной оценки WI-NRS, наблюдалось уже на 3-й неделе в исследовании PRIME и на 4-й неделе в исследовании PRIME2.

Влияние лечения на выраженность зуда и очагов поражения в подгруппах (с распределением по массе тела, возрасту, полу, расе, атопии в анамнезе, предшествующему применению иммунодепрессантов и нейромодуляторов, сопутствующему применению тГКС) согласуется с результатами, полученными в общей исследуемой популяции на 24-й неделе.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Программа исследований у пациентов с ХОБЛ включала два рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах (BOREAS и NOTUS) продолжительностью 52 недели, в которые были включены в общей сложности 1874 взрослых пациента с ХОБЛ для оценки применения препарата Дупиксент в качестве дополнительной поддерживающей терапии.

В оба исследования были включены пациенты с диагнозом ХОБЛ с ограничением скорости воздушного потока средней или тяжелой степени (значение ОФВ1 после применения бронходилататора от 30% до 70% от должного значения), хроническим продуктивным кашлем и признаками Т2-воспаления, определяемыми как минимальное количество эозинофилов в крови 300 клеток/мкл при скрининге. Заболевание у пациентов не поддавалось контролю, при этом оценка выраженности одышки по шкале Совета по медицинским исследованиям (MRC) составляла как минимум 2 балла, а анамнез включал не менее 2 обострений средней степени или 1 обострения тяжелой степени за предыдущий год, несмотря на поддерживающую трехкомпонентную терапию, состоящую из антихолинергического средства длительного действия, β_2 -агониста длительного действия и иГКС. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в группы применения препарата Дупиксент в дозе 300 мг один раз в две недели (1 раз в 2 недели) или плацебо в дополнение к базовой поддерживающей терапии в течение 52 недель.

Обострения

В обоих исследованиях применение препарата Дупиксент обеспечивало статистически значимое снижение среднегодовой частоты обострений ХОБЛ средней или тяжелой степени по сравнению с плацебо при добавлении к базовой поддерживающей терапии. В обоих исследованиях у пациентов, получавших препарат Дупиксент, совокупное среднее количество обострений средней или тяжелой степени, наблюдавшихся в течение 52 недель, было ниже, чем у пациентов, получавших плацебо.

Время до развития первого обострения ХОБЛ средней или тяжелой степени у пациентов, получавших препарат Дупиксент, было больше, чем у пациентов, получавших плацебо, как в исследовании BOREAS (отношение рисков: 0,80; 95% ДИ: 0,66, 0,98), так и в исследовании NOTUS (отношение рисков: 0,71; 95% ДИ: 0,57, 0,889).

Снижение среднегодовой частоты обострений средней или тяжелой степени наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах, в том числе в подгруппах, сформированных по возрасту, полу, расе, статусу курения, количеству эозинофилов в крови, количеству обострений в предыдущем году (≤ 2 , 3 и ≥ 4), применению иГКС в высоких дозах на исходном уровне и исходному ОФВ1 после применения бронходилататора ($< 50\%$, $\geq 50\%$ от должных значений). У пациентов с эмфиземой снижение среднегодовой частоты обострений средней или тяжелой степени согласовалось с соответствующим показателем в общей популяции.

Функция легких

В обоих исследованиях применение препарата Дупиксент обеспечивало статистически значимое улучшение ОФВ1, измеренного до применения бронходилататора на 12-й и 52-й неделях по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших препарат Дупиксент, улучшение функции легких (изменение среднего скорректированного значения ОФВ1, измеренного до применения бронходилататора относительно исходного уровня) было более выраженным по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, уже на 2-й неделе (BOREAS) (первая оценка) и на 4-й неделе (NOTUS) и сохранялось до 52-й недели.

В исследовании BOREAS быстрое улучшение ОФВ1, форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЭЛ) отношения ОФВ1/ФЖЭЛ, измеренных после применения бронходилататора, в группе применения препарата Дупиксент по сравнению с группой плацебо наблюдалось уже на 2-й неделе (первая оценка) и сохранялось до 52-й недели. В исследовании NOTUS быстрое улучшение ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЭЛ, измеренных после применения бронходилататора при применении препарата Дупиксент по сравнению с плацебо, наблюдалось уже на 8-й и 2-й неделях соответственно и сохранялось до 52-й недели.

Улучшение функции легких, определяемое по результатам измерения ОФВ1, после применения бронходилататора, наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах, в том числе в подгруппах, сформированных по возрасту, полу, расе, статусу курения, количеству эозинофилов в крови, количеству обострений в предыдущем году (≤ 2 , 3 и ≥ 4), применению иГКС в высоких дозах на исходном уровне и исходному ОФВ1, измеренному после применения бронходилататора ($< 50\%$, $\geq 50\%$ от должных значений). У пациентов с эмфиземой легких улучшение функции легких, определяемое по измерению ОФВ1 до применения бронходилататора, согласовалось с соответствующим показателем в общей популяции.

Исходы, сообщаемые пациентами

В обоих исследованиях качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали на основании изменения скорректированного среднего общей оценки по опроснику госпиталя Св. Георгия (SGRQ) на 52-й неделе. В исследовании BOREAS у пациентов, получавших препарат Дупиксент, наблюдалось статистически значимое улучшение общей оценки SGRQ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (изменение скорректированного среднего: -9,73 при применении препарата Дупиксент по сравнению с -6,37 при применении плацебо; разность скорректированных средних: -3,36 (95% ДИ: -5,46, -1,27); $p=0,002$). В исследовании NOTUS применение препарата Дупиксент обеспечивало номинальное улучшение общей оценки SGRQ на 52-й неделе по сравнению с плацебо (изменение скорректированного среднего: -9,82 при применении препарата Дупиксент по сравнению с -6,44 при применении плацебо; разность скорректированных средних: -3,37 (95% ДИ: -5,81, -0,93); $p=0,007$). Более выраженные улучшения общей оценки SGRQ у пациентов, получавших препарат Дупиксент, наблюдались уже на 4-й неделе в исследовании BOREAS (первая оценка) и на 12-й неделе в исследовании NOTUS и сохранялись до 52-й недели. В исследовании BOREAS среди пациентов, получавших препарат Дупиксент, доля пациентов, ответивших на лечение, была существенно выше (51%), чем среди пациентов, получавших плацебо (43%) (отношение шансов: 1,44; 95% ДИ: 1,10, 1,89). В исследовании NOTUS у пациентов, получавших препарат Дупиксент, частота ответа была численно выше (51%), чем среди пациентов, получавших плацебо (47%), однако различие не было статистически значимым (отношение шансов: 1,16; 95% ДИ: 0,86, 1,58). У пациентов, получавших препарат Дупиксент, наблюдались улучшения по всем отдельным доменам, касающимся симптомов, активности и воздействия, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Хроническая спонтанная крапивница

Взрослые пациенты и дети в возрасте от 6 лет и старше

Программу исследований у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) проводили в соответствии с основным протоколом (CUPID). Исследование А, исследование В и исследование С по протоколу CUPID представляли собой три рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследования в параллельных группах длительностью 24 недели у взрослых и детей (исследование А: в возрасте от 6 до 17 лет; исследование В: от 12 до 17 лет и исследование С: от 6 до 17 лет). В исследование А и исследование С были включены пациенты с ХСК, у которых отмечались симптомы заболевания, несмотря на применение блокаторов H1-гистаминных рецепторов. В исследование В были включены пациенты с ХСК, у которых отмечались симптомы заболевания, несмотря на применение блокаторов H1-антигистаминных рецепторов и анти-IgE терапии или отмечалась ее непереносимость.

Исследование А и исследование С по протоколу CUPID

Исследование А и исследование С по протоколу CUPID включали 289 пациентов (274 взрослых пациента, 10 детей в возрасте от 12 до 17 лет и 5 детей в возрасте от 6 до 11 лет), которые были рандомизированы в группы применения препарата Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели (1 р/2 нед) (N = 139), препарата Дупиксент в дозе 200 мг 1 р/2 нед (N=5) или плацебо (N=145).

Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях было изменение оценки выраженности зуда в течение 7 дней (ISS7) на 24-й неделе относительно исходного уровня. Оценка ISS7 определялась как сумма ежедневных оценок выраженности зуда (ISS), регистрируемых в одно и то же время дня в течение 7 дней (от 0 до 21). Ключевой вторичной конечной точкой было изменение индекса активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) на 24-й неделе относительно исходного уровня. UAS7 (диапазон 0–42) представляет собой комплексный показатель, включающий недельную оценку выраженности зуда (ISS7, диапазон 0–21) и оценку тяжести крапивницы в течение 7 дней (HSS7, диапазон 0–21). Вспомогательные дополнительные конечные точки включали изменение оценки тяжести крапивницы в течение 7 дней (HSS7) и оценки по тесту контроля крапивницы (UCT) на 12-й и 24-й неделях относительно исходного уровня. UCT — это инструмент для оценки контроля над крапивницей, основанный на 4 элементах оценки (тяжесть симптомов крапивницы, частота недостаточного лечения, ухудшение качества жизни и общий контроль над крапивницей) с диапазоном значений от 0 до 16 баллов.

В исследовании А и исследовании С по протоколу CUPID средние недельные показатели интенсивности зуда и активности крапивницы (ISS7 и UAS7, соответственно) на исходном уровне составляли 15,5 и 29,8 балла соответственно, несмотря на применение блокаторов H1-антигистаминных рецепторов. Среднее исходное значение UCT было равно 4,5, что соответствует неконтролируемой крапивнице (UCT <12).

Результаты оценки основной и дополнительных конечных точек в исследовании А и исследовании С по протоколу CUPID представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты оценки первичной и вторичных конечных точек в исследовании А и исследовании С по протоколу CUPID

	Исследование А			Исследование С		
	Плацебо (N=68)	Дупиксент (N=70)	Различие (95 % ДИ) для препарата Дупиксент по	Дупиксент (N=74)	Плацебо (N=77)	Различие (95 % ДИ) для препарата Дупиксент по

			сравнению с плацебо ^b			сравнению с плацебо ^b
Первичная конечная точка						
Изменение ISS7 на 24-й неделе относительно исходного уровня ^a	-6,01 (0,94)	-10,24 (0,91)	-4,23 (-6,63, 1,84)	-8.64 (1.41)	-6.10 (1.40)	-2.54 (-4.65, -0.43)
Вторичные конечные точки						
Изменение UAS7 на 24-й неделе относительно исходного уровня ^a	-12,00 (1,81)	-20,53 (1,76)	-8,53 (-13,16, 3,90)	-15.86 (2.66)	-11.21 (2.65)	-4.65 (-8.65, -0.65)
Изменение HSS7 на 24-й неделе относительно исходного уровня ^a	-5,90 (0,93)	-10,28 (0,91)	-4,38 (-6,78, 1,98)	-7.27 (1.32)	-5.11 (1.31)	-2.17 (-4.15, -0.19)
Доля пациентов, достигших UAS7 ≤ 6 на 24-й неделе ^a	16 (23,5)	32 (45,7)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Доля пациентов, достигших UAS7 = 0 на 24-й неделе ^a	9 (13,2)	22 (31,4)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)
Доля пациентов, достигших ISS7 ≥ 5 на 24-й неделе	29 (42,6)	51 (72,9)	3,41 (1,60, 7,30)	52 (70,3)	40 (51,9)	2,51 (1,23, 5,11)

^a Приведенные данные представлены в виде изменения среднего скорректированного значения относительно исходного уровня (стандартная ошибка, СО) для непрерывных переменных, а также количества (доли) пациентов, ответивших на лечение, для бинарных переменных.

^b Различия представляет собой среднюю скорректированную разницу для непрерывных переменных и отношение шансов для бинарных переменных.

Результаты исследования А продемонстрировали статистически значимое улучшение по ISS7 и UAS7 по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе (скорректированная средняя разность по сравнению с плацебо составила -2,37 [95 % ДИ: (-4,60, -0,13)] для ISS7 и -5,02 [95 % ДИ: (-9,32, -0,72)] для UAS7 соответственно. Результаты исследования С показали численные различия в оценках по ISS7 и UAS7 от исходного уровня на 12-й неделе (скорректированная средняя разность по сравнению с плацебо -1,84 [95 % ДИ: (-3,78, 0,10)] для ISS7 и -3,36 [95 % ДИ: (-7,07, 0,36)] для UAS7. Доля пациентов с UAS7 ≤ 6 на 12-й неделе составила 34,3 % и 31,1 % в группе применения препарата Дупиксент и 17,6 % и 16,9 % в

группе плацебо [отношение шансов: исследование А: 2,645 [95 % ДИ: (1,154, 6,061)]; исследование С: 2,676 [95 % ДИ: (1,169, 6,125)] в исследованиях А и С, соответственно.

Улучшения ISS7 и UAS7 на 24-й неделе не зависели от исходного уровня IgE у пациентов.

Применение препарата Дупиксент сопровождалось улучшением контроля над заболеванием по сравнению с плацебо согласно оценке по UCT (более высокая оценка отражает больший контроль над заболеванием) на 24-й неделе (скорректированная средняя разность по сравнению с плацебо: 2,84 (95% ДИ: 1,27; 4,40 в исследовании А и 0,93 [95 % ДИ: -0,48; 2,34] в исследовании С) и на 12-й неделе (скорректированная средняя разность по сравнению с плацебо: 1,86 (95% ДИ: 0,35; 3,36)).

Исследование В по протоколу CUPID

В исследовании В по протоколу CUPID изучали эффективность применения препарата Дупиксент у пациентов с ХСК, у которых ранее отмечался неудовлетворительный ответ на анти-IgE терапию (N=104) или ее непереносимость (N=4). В это исследование были включены 108 пациентов в возрасте 12 лет и старше. Конечные точки эффективности были такими же, как в исследовании А и исследовании С. При применении препарата Дупиксент изменение ISS7 на 24-й неделе (первичной конечной точки) не было статистически значимым по сравнению с группой плацебо (Дупиксент: -7,68, плацебо: -4,81, различие между методами лечения: -2,87), но наблюдалось номинально значимое улучшение по вторичным конечным точкам UAS7 и HSS7 на 24-й неделе (UAS7 – Дупиксент: -14,37, плацебо: -8,54, различие между методами лечения: -5,83; HSS7 – Дупиксент: -6,64, плацебо: -3,63, различие между методами лечения: -3,01).

Дети в возрасте от 2 лет и старше

Профиль безопасности и эффективность применения препарата Дупиксент при лечении ХСК установлены у детей в возрасте 2 лет и старше. В исследования А, В и С по протоколу CUPID были включены в общей сложности 12 подростков в возрасте от 12 до 17 лет и 5 детей в возрасте от 6 до 11 лет с ХСК, которые получали препарат Дупиксент в дозах 200 мг 1 р/ 2нед (от 30 кг до <60 кг), 300 мг 1 р/ 2нед (≥ 60 кг) или плацебо. Эффективность применения препарата Дупиксент для лечения ХСК у детей в возрасте от 12 до 17 лет основана на данных по профилю безопасности и эффективности, полученных у взрослых пациентов с этим заболеванием, ввиду сходства патофизиологии, течения заболевания, ответа на доступные методы лечения и стабильной экспозиции дупилумаба, установленной путем моделирования фармакокинетики.

Эффективность препарата Дупиксент при лечении ХСК у детей в возрасте от 2 до 11 лет дополнительно подтверждается результатами исследования РКМ16982, в которое были включены 15 пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг 1 раз в 4 недели (1 р/4 нед) (N = 1), 300 мг 1 р/4 нед (N = 6) или 200 мг 1 р/2 нед (N = 8). В исследовании РКМ16982 численное улучшение индекса активности крапивницы, определенное по модифицированной оценке UAS7 (mUAS7), наблюдалось на 24-й неделе у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания (исходная оценка mUAS7 ≥ 16 , N = 9). Изменение по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе составило -13,3 при СО 8,1.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, ХИРС, эозинофильным эзофагитом, узловой почесухой, ХОБЛ и ХСК фармакокинетика дупилумаба не различается.

Абсорбция

После однократного подкожного введения 75–600 мг дупилумаба, медиана времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови составляет 3–7 дней. Абсолютная биодоступность дупилумаба при подкожном введении сходна у пациентов с атопическим

дерматитом, бронхиальной астмой, ХПРС, эозинофильным эзофагитом, узловой почесухой, ХОБЛ и ХСК и составляет 61–66% (установлена при популяционном фармакокинетическом анализе).

Введение однократной нагрузочной дозы в первый день приводит к быстрому достижению клинически эффективных концентраций в течение 2 недель.

В фармакокинетическом популяционном анализе, при схеме введения препарата 1 раз в 2 недели начиная с нагрузочной дозы 600 мг или 400 мг (или без нагрузочной дозы) и с последующими дозами 300 или 200 мг, были определены равновесные концентрации дупилумаба, которые обычно достигаются в среднем к 16-й неделе лечения. В состоянии достижения равновесных концентраций средняя остаточная концентрация перед введением следующей дозы составляла 29–37 мкг/мл при применении 200 мг 1 раз в 2 недели, 55–80 мкг/мл при применении 300 мг 1 раз в 2 недели и 172–195 мкг/мл при применении 300 мг 1 раз в неделю.

Распределение

Объем распределения дупилумаба составляет приблизительно 4,6 л, что указывает на его распределение главным образом в сосудистой системе.

Биотрансформация

Поскольку дупилумаб является белком, специальных исследований его метаболизма не проводилось. Предполагается, что дупилумаб расщепляется до низкомолекулярных пептидов и отдельных аминокислот.

Элиминация

Элиминация дупилумаба возможна несколькими путями и подчиняется как линейной, так и нелинейной фармакокинетике: при более высоких концентрациях выведение дупилумаба осуществляется главным образом через ненасыщаемый протеолитический путь, в то время как при более низких концентрациях выведение препарата преимущественно осуществляется через нелинейное насыщаемое связывание с мишенью IL-4R α .

После введения последней дозы дупилумаба 300 мг 1 раз в неделю, 300 мг 1 раз в 2 недели, 200 мг 1 раз в 2 недели, 300 мг 1 раз в 4 недели или 200 мг 1 раз в 4 недели в состоянии равновесной концентрации медиана времени до неопределяемых концентраций дупилумаба составляет 9–13 недель для взрослых пациентов и подростков и приблизительно в 1,5 раза и 2,5 раза дольше у детей в возрасте 6–11 лет и детей в возрасте младше 6 лет соответственно.

Линейность (нелинейность)

Из-за нелинейности клиренса системная экспозиция дупилумаба, определяемая по площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), увеличивается быстрее, непропорционально увеличению дозы после однократного подкожного введения препарата в дозах от 75 мг до 600 мг.

Пол

Пол пациента не влияет на фармакокинетические показатели дупилумаба.

Расовая принадлежность

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа расовая принадлежность не влияет на фармакокинетические показатели дупилумаба.

Возраст

Установлено, что возраст не связан с каким-либо клинически значимым влиянием на системное воздействие дупилумаба, определенное на основании популяционного фармакокинетического анализа у взрослых пациентов и детей в возрасте 6–17 лет. У детей в

возрасте от 6 месяцев до 5 лет клиренс увеличивается с возрастом, однако это учтено в рекомендуемом режиме дозирования.

Масса тела

Не требуется коррекции режима дозирования в зависимости от массы тела для пациентов с бронхиальной астмой от 12 лет и старше, ХПРС в возрасте 12 лет и старше и взрослых пациентов с атопическим дерматитом, узловой чесоткой и ХОБЛ.

В остальных случаях масса тела учитывается при расчете дозы препарата (см. раздел 4.2).

Лица пожилого возраста

По данным популяционного анализа фармакокинетических показателей возраст пациентов не влиял на эффективность и безопасность препарата Дупиксент.

Почечная недостаточность

Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому не ожидается, что он подвергается значительной почечной элиминации. Клинические исследования для оценки влияния почечной недостаточности на фармакокинетику дупилумаба не проводились. Результаты популяционных фармакокинетических анализов показали, что нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести существенным образом не влияет на системную экспозицию дупилумаба. Нет данных о применении дупилумаба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому не ожидается, что он подвергается значительной печеночной элиминации. Клинические исследования для оценки влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику дупилумаба не проводились.

Дети

Атопический дерматит

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент были установлены у пациентов в возрасте 6 месяцев и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом. Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет, подростков и взрослых были сопоставимы. Безопасность и эффективность у детей в возрасте младше 6 месяцев с атопическим дерматитом не изучена.

Бронхиальная астма

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет)

Долгосрочную безопасность и эффективность препарата Дупиксент оценивали у 89 пациентов подросткового возраста со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, которые были включены в открытое продленное исследование (TRAVERSE). В исследовании наблюдение продолжалось в течение 96 недель, что составило 99 пациенто-лет кумулятивного воздействия препарата Дупиксент. Профиль безопасности препарата Дупиксент в исследовании TRAVERSE соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в базовых исследованиях по лечению астмы в течение 52 недель терапии. Дополнительных нежелательных реакций выявлено не было. В этом исследовании клиническая польза препарата Дупиксент, включая уменьшение количества обострений и улучшение функции легких, наблюдаемое в базовых исследованиях лечения пациентов с астмой, сохранялась до 96-й недели.

Дети в возрасте от 6 до 11 лет

В общей сложности 408 детей в возрасте от 6 до 11 лет со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой были включены в исследование VOYAGE, в ходе которого оценивали

дозы 100 мг 1 раз в 2 недели и 200 мг 1 раз в 2 недели. Эффективность препарата Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели у детей в возрасте от 6 до 11 лет была установлена путем экстраполяции данных по эффективности доз 100 мг и 200 мг 1 раз в 2 недели в исследовании VOYAGE и 200 мг и 300 мг 1 раз в 2 недели у взрослых и подростков (QUEST). Пациенты, завершившие период лечения в исследовании VOYAGE, могли участвовать в открытом дополнительном исследовании (EXCURSION). В ходе данного исследования 14 пациентов (с массой тела от ≥ 15 до < 30 кг) из 365 получали дозу 300 мг 1 раз в 4 недели, и профиль безопасности у этих пациентов был сопоставим с таковым, наблюдавшимся в исследовании VOYAGE.

Безопасность и эффективность препарата у детей (младше 6 лет) с бронхиальной астмой не изучалась. Профиль нежелательных реакций у подростков сопоставим с таковым у взрослых (см. раздел 4.8).

Хронический полипозный риносинусит

Результаты моделирования для пациентов подросткового возраста от 12 до 17 лет, проведенного с использованием популяционной фармакокинетической модели, позволили спрогнозировать средние минимальные концентрации дупилумаба в равновесном состоянии на уровне $98,8 \text{ мкг/мл} \pm 42,8 \text{ мкг/мл}$ при подкожном введении дупилумаба в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели.

Эозинофильный эзофагит

В исследование EoE TREET, части A и B, были включены 35 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с массой тела ≥ 40 кг, которые получали дозу 300 мг 1 раз в неделю. Равновесная концентрация дупилумаба составила $227 \pm 95,3 \text{ мкг/мл}$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD)).

В клиническом исследовании (EoE KIDS часть A) фармакокинетику дупилумаба изучали у 36 детей в возрасте от 1 до 11 лет с эозинофильным эзофагитом, получавших дупилумаб (с массой тела от 5 кг до < 15 кг (100 мг 1 раз в две недели), с массой тела от 15 кг до < 30 кг (200 мг 1 раз в 2 недели) и с массой тела от 30 кг до < 60 кг (300 мг 1 раз в 2 недели)] среднее значение $\pm$ SD равновесной минимальной концентрации дупилумаба составляло $163 \pm 60,8 \text{ мкг/мл}$.

Для прогнозирования равновесных минимальных концентраций дупилумаба у детей в возрасте от 1 до 11 лет выполняли моделирование с использованием модели популяционной фармакокинетики для следующих категорий: пациенты с массой тела от 5 кг до < 15 кг, получавшие дупилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели ($207 \pm 84 \text{ мкг/мл}$), с массой тела от 15 кг до < 30 кг — в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели ($170 \pm 78 \text{ мкг/мл}$); с массой тела от 30 кг до < 40 кг — в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели ($158 \pm 63 \text{ мкг/мл}$) и с массой тела от 40 кг и более — 300 мг 1 раз в неделю ($276 \pm 99 \text{ мкг/мл}$). Также были смоделированы равновесные минимальные концентрации для взрослых и детей в возрасте от 12 до 17 лет с массой тела от 30 до < 40 кг, получавших препарат в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели ($159 \pm 61 \text{ мкг/мл}$).

Узловатая почесуха

Узловатая почесуха редко встречается у детей. Фармакокинетику дупилумаба у детей в возрасте до 18 лет не изучали.

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ обычно не встречается у детей. Фармакокинетику дупилумаба у детей в возрасте до 18 лет) не изучали.

Хроническая спонтанная крапивница

Подростки (от 12 до 17 лет)

В исследования А, В и С по протоколу CUPID были включены в общей сложности 12 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ХСК. Наблюдаемые равновесные минимальные концентрации у 3 подростков с ХСК, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 р/2 нед или 200 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель, находились в пределах диапазона индивидуальных минимальных равновесных концентраций у взрослых пациентов с ХСК, получавших препарат Дупиксент в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 недель.

Дети (от 2 до 11 лет)

В общей сложности 20 детей в возрасте от 2 до 11 лет с ХСК были включены в исследования CUPID (исследования А и С) и исследование РКМ16982, включая 18 пациентов, которые получали препарат Дупиксент в дозе 200 мг 1 раз в 4 недели (от 5 до < 15 кг), 300 мг 1 раз в 4 недели (от 15 до < 30 кг) или 200 мг 1 раз в 2 недели (от 30 до < 60 кг). На 24-й неделе средняя минимальная концентрация $\pm$ СО в равновесном состоянии составила 91,1 мкг/мл $\pm$ 39,4 мкг/мл.

Фармакокинетика у детей (<2 лет) с ХСК не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-аргинина гидрохлорид

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

Сахароза

Полисорбат-80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

36 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

В случае необходимости предварительно заполненный шприц можно хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в течение максимум 14 дней.

6.5. Характер и содержание упаковки

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 175 мг/мл.

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл

По 2 мл в одноразовый шприц с системой защиты из прозрачного стекла (тип I), снабженный несъемной иглой из нержавеющей стали, защищенной колпачком из мягкого эластомера с/без твердой крышечкой(-и).

По 1 или 2 шприца с системой защиты с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенными клапанами.

Или

По 2 шприца с системой защиты в промежуточную картонную упаковку, по 3 промежуточных картонных упаковки с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенными клапанами.

На каждую картонную пачку нанесен антиконтрафактный стикер.

Раствор для подкожного введения, 175 мг/мл

По 1,14 мл в одноразовый шприц с системой защиты из прозрачного стекла (тип I), снабженный несъемной иглой из нержавеющей стали, защищенной колпачком из мягкого эластомера с/без твердой крышечкой(-и).

По 1 или 2 шприца с системой защиты с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенными клапанами.

Или

По 2 шприца с системой защиты в промежуточную картонную упаковку, по 3 промежуточных картонных упаковки с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенными клапанами.

На каждую картонную пачку нанесен антиконтрафактный стикер.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

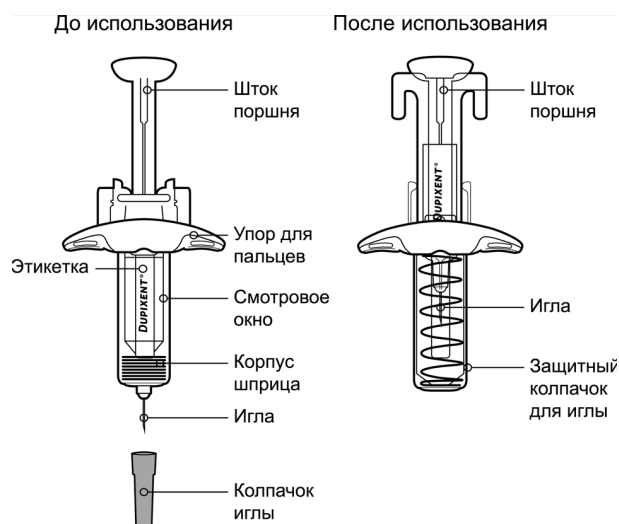
Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Перед введением препарата следует осмотреть его на предмет наличия в растворе твердых частиц или появления нехарактерной окраски раствора. Если в препарате содержатся твердые частицы или у раствора появилась нехарактерная окраска, вводить препарат нельзя.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент, 300 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты

Перед началом применения препарата Дупиксент в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты внимательно прочитайте эту инструкцию.

Элементы предварительно заполненного одноразового шприца с системой защиты показаны на рисунке ниже:



Данное устройство представляет собой предварительно заполненный одноразовый шприц с системой защиты (далее называется «шприц»). В нём содержится раствор для подкожного введения, содержащий 300 мг препарата Дупиксент.

Важная информация

- Пациента следует предупредить чтобы не пытался провести инъекцию самостоятельно или с чьей-то помощью до тех пор, пока лечащий врач или медицинский работник не обучат его правильной технике проведения подкожной инъекции.
- Перед использованием шприца требуется внимательно прочитать информацию по его использованию.
- Частоту применения препарата Дупиксент назначает врач.
- Пациенту следует показать, как правильно пользоваться шприцем, прежде чем он сам в первый раз самостоятельно сделает инъекцию препарата Дупиксент.
- Рекомендуется менять место инъекции при каждом введении препарата.
- Не используйте шприц, если он упал на твердую поверхность или поврежден.
- Нельзя использовать шприц, если отсутствует колпачок иглы или он не был надежно зафиксирован.
- Не дотрагивайтесь до штока поршня до тех пор, пока вы не будете готовы провести инъекцию.
- Не проводите инъекции через одежду.
- Не пытайтесь удалить воздушные пузырьки из шприца.
- Для того чтобы снизить риск случайного укола иглой, каждый предварительно заполненный одноразовый шприц оборудован устройством безопасности с системой защиты, которое автоматически активируется, закрывая иглу, после того как инъекция была проведена.
- Не тяните шток поршня назад.
- Шприц не подлежит повторному использованию.

Как хранить шприц

- Храните неиспользуемые шприцы в оригинальной картонной упаковке в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C.

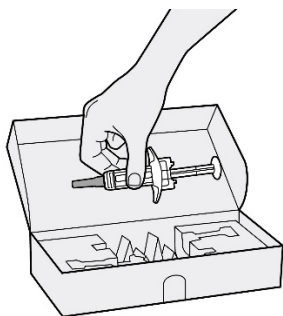
- После извлечения из холодильника шприц ~~следует оставить на 45 мин при комнатной температуре и дать возможность ему нагреться перед тем, как делать инъекцию препарата Дупиксент.~~
- Шприцы можно хранить при комнатной температуре в течение не более чем 14 дней.
- Не встряхивайте шприц.
- Не подвергайте шприц тепловому воздействию.
- Не замораживайте шприц.
- Не допускайте воздействия на шприц прямых солнечных лучей.

Шаг 1: Извлечение шприца из упаковки

Извлеките шприц из картонной упаковки, взяв его за середину корпуса.

⚠ Не снимайте колпачок иглы до момента проведения инъекции.

⚠ Нельзя использовать шприц, если он упал на твёрдую поверхность или повреждён.



Шаг 2: Подготовка

Убедитесь, что у Вас есть все необходимое для проведения инъекции:

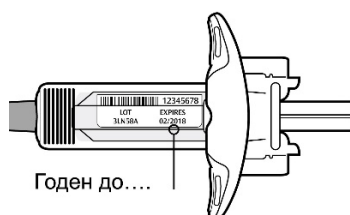
- предварительно заполненный шприц;
- 1 салфетка, смоченная спиртом*;
- 1 ватный тампон или марлевая салфетка*;
- устойчивый к проколам контейнер* (см. Шаг 12).

** не содержатся в картонной упаковке.*

Внимательно проверьте маркировку:

- проверьте дату истечения срока годности;
- убедитесь в том, что у Вас правильный препарат и правильная доза.

⚠ Нельзя использовать шприц после истечения срока годности, указанного на этикетке.



Шаг 3. Проверка

Осмотрите раствор через смотровое окно на шприце: проверьте, является ли раствор прозрачным, является ли жидкость бесцветной или имеющей светло-желтый оттенок.

Примечание: Вы можете обнаружить воздушные пузырьки, это нормально.

⚠ НельзЯ использовать шприц, если жидкость изменила цвет или помутнела, или если в ней есть заметные хлопья или частицы.



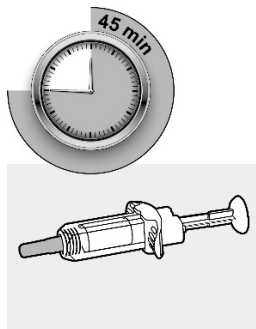
Шаг 4: Подождите 45 мин

Положите шприц на плоскую поверхность, не менее чем на 45 мин, пусть шприц нагреется до комнатной температуры.

⚠ Не нагревайте шприц.

⚠ Не подвергаЙте шприц прямому воздействию солнечных лучей.

⚠ Шприц нельзя хранить при комнатной температуре более 14 дней.

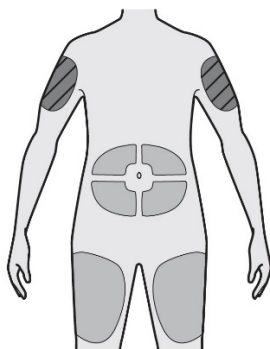


Шаг 5: Выбор места инъекции

Выберите место инъекции.

- Вы можете рекомендовать пациенту делать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю брюшную стенку, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка.
- Если Вы делаете инъекцию пациенту, для инъекции также можно использовать участок кожи в верхней части плеча.

⚠ Инъекции препарата Дупиксент не следует осуществлять на участках с болезненной или поврежденной кожей, кровоподтеками или рубцами.

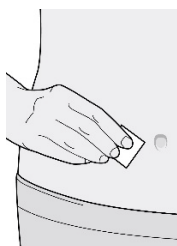


- — Места, где могут проводить инъекции сам пациент или ухаживающий за ним человек
- — Места, где может проводить инъекции только ухаживающий за пациентом человек

Шаг 6: Обработка места инъекции

- Вымойте руки.
- Протрите участок кожи, предназначенный для инъекции салфеткой, смоченной спиртом.
- Дайте коже высохнуть перед проведением инъекции.

⚠ Не дотрагивайтесь до обработанного участка кожи руками и не дуйте на него перед проведением инъекции.



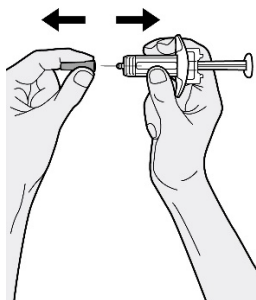
Шаг 7: Удаление колпачка иглы

Держите шприц за середину корпуса, игла должна быть направлена в сторону от Вас, и снимите колпачок с иглы.

⚠ Не надевайте колпачок обратно на иглу.

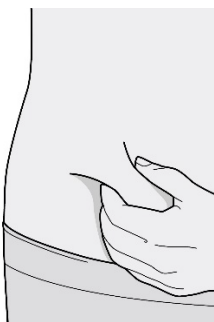
⚠ Не касайтесь иглы.

Лекарственный препарат необходимо ввести сразу же после удаления колпачка иглы.



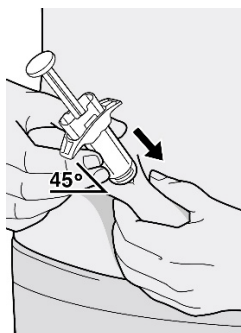
Шаг 8: Формирование складки кожи

Сформируйте складку кожи в месте инъекции, как показано на рисунке.



Шаг 9: Введение иглы

Полностью введите иглу в сформированную складку кожи под углом приблизительно 45°.

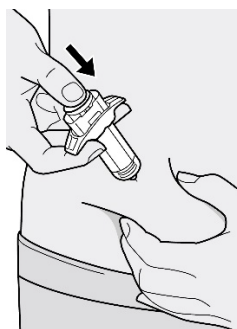


Шаг 10: Введение раствора

Ослабьте сформированную складку кожи.

Медленно и непрерывно нажимайте на шток поршня для введения всего раствора, пока шприц не опустеет.

Примечание: Вы почувствуете некоторое сопротивление. Это нормально.



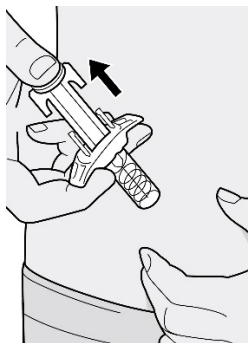
Шаг 11: Завершение инъекции и извлечение иглы

Поднимите большой палец, снимая давление со штока поршня, игла будет втянута внутрь защитного колпачка для иглы, а затем удалите шприц из места инъекции.

Слегка прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции, если Вы заметите кровь.

⚠ Не надевайте колпачок иглы снова на иглу.

⚠ Не растирайте кожу после инъекции.



Шаг 12: Утилизация

После использования следует поместить шприц и колпачок иглы в устойчивый к проколам контейнер.

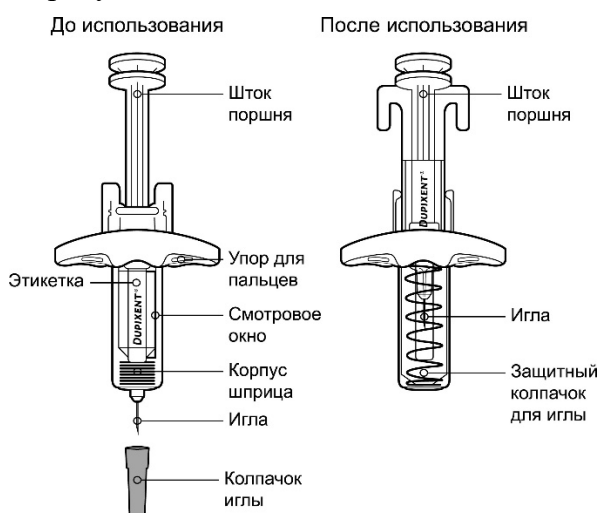
⚠ Не надевайте колпачок иглы снова на иглу.



Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент, 200 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты

Перед началом применения препарата Дупиксент в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты внимательно прочитайте эту инструкцию.

Элементы предварительно заполненного одноразового шприца с системой защиты показаны на рисунке ниже:



Данное устройство представляет собой предварительно заполненный одноразовый шприц с системой защиты (далее называется «шприц»). В нём содержится раствор для подкожного введения, содержащий 200 мг препарата Дупиксент.

Важная информация

- Пациента следует предупредить, чтобы он не пытался провести инъекцию самостоятельно или с чьей-то помощью до тех пор, пока лечащий врач или медицинский работник не обучат его правильной технике проведения подкожной инъекции.
- Перед использованием шприца требуется внимательно прочитать информацию по его использованию.
- Частоту применения препарата Дупиксент назначает врач.
- Пациенту следует показать, как правильно пользоваться шприцем, прежде чем он сам в первый раз самостоятельно сделает инъекцию препарата Дупиксент.
- Рекомендуются менять место инъекции при каждом введении препарата.
- Не используйте шприц, если он упал на твердую поверхность или поврежден.
- Нельзя использовать шприц, если отсутствует колпачок иглы или он не был надежно зафиксирован.
- Не дотрагивайтесь до штока поршня до тех пор, пока вы не будете готовы провести инъекцию.
- Не проводите инъекции через одежду.
- Не пытайтесь удалить воздушные пузырьки из шприца.
- Для того чтобы снизить риск случайного укола иглой, каждый предварительно заполненный одноразовый шприц оборудован устройством безопасности с системой защиты, которое автоматически активируется, закрывая иглу, после того как Вы провели инъекцию.
- Не тяните шток поршня назад.
- Шприц не подлежит повторному использованию.

Как хранить шприц

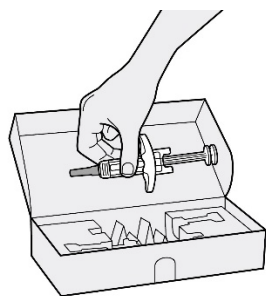
- Храните неиспользуемые шприцы в оригинальной картонной упаковке в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C.
- После извлечения из холодильника шприц следует оставить на 30 мин при комнатной температуре и дать возможность ему нагреться перед тем, как делать инъекцию препарата Дупиксент.
- Шприцы можно хранить при комнатной температуре в течение не более чем 14 дней.
- Не встряхивайте шприц.
- Не подвергайте шприц тепловому воздействию.
- Не замораживайте шприц.
- Не допускайте воздействия на шприц прямых солнечных лучей.

Шаг 1: Извлечение шприца из упаковки

Извлеките шприц из картонной упаковки, взяв его за середину корпуса.

 **Не снимайте колпачок иглы до момента проведения инъекции.**

 **Нельзя использовать шприц, если он упал на твёрдую поверхность или повреждён.**



Шаг 2: Подготовка

Убедитесь, что у Вас есть все необходимое для проведения инъекции:

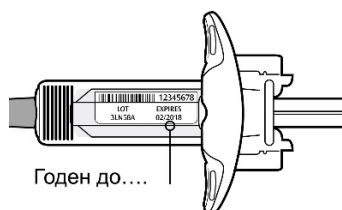
- предварительно заполненный шприц;
- 1 салфетка, смоченная спиртом*;
- 1 ватный тампон или марлевая салфетка*;
- устойчивый к проколам контейнер* (см. Шаг 12).

** не содержатся в картонной упаковке.*

Внимательно проверьте маркировку:

- проверьте дату истечения срока годности;
- убедитесь в том, что у Вас правильный препарат и правильная доза.

⚠ Нельзя использовать шприц после истечения срока годности, указанного на этикетке.



Шаг 3. Проверка

Осмотрите раствор через смотровое окно на шприце: проверьте, является ли раствор прозрачным, является ли жидкость бесцветной или имеющей светло-желтый оттенок.

Примечание: Вы можете обнаружить воздушные пузырьки, это нормально.

⚠ Нельзя использовать шприц, если жидкость изменила цвет или помутнела, или если в ней есть заметные хлопья или частицы.

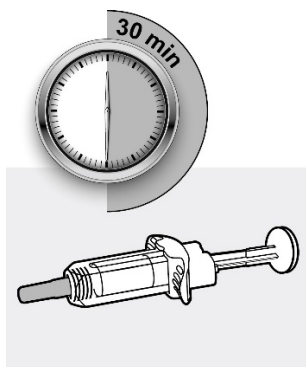


Шаг 4: Подождите 30 мин

Положите шприц на плоскую поверхность, не менее чем на 30 мин, пусть шприц нагреется до комнатной температуры.

⚠ Не нагревайте шприц.

- ⚠ Не подвержайте шприц прямому воздействию солнечных лучей.
- ⚠ Шприц нельзя хранить при комнатной температуре более 14 дней.

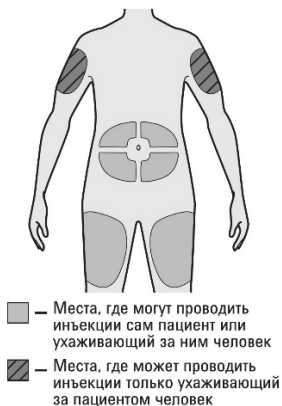


Шаг 5: Выбор места инъекции

Выберите место инъекции.

- Вы можете рекомендовать пациенту делать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю брюшную стенку, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка.
- Если Вы делаете инъекцию пациенту, для инъекции также можно использовать участок кожи в верхней части плеча.

⚠ Инъекции препарата Дупиксент не следует осуществлять на участках с болезненной или поврежденной кожей, кровоподтеками или рубцами.



Шаг 6: Обработка места инъекции

- Вымойте руки.
- Протрите участок кожи, предназначенный для инъекции, салфеткой, смоченной спиртом.
- Дайте коже высохнуть перед проведением инъекции.

⚠ Не дотрагивайтесь до обработанного участка кожи руками и не дуйте на него перед проведением инъекции.



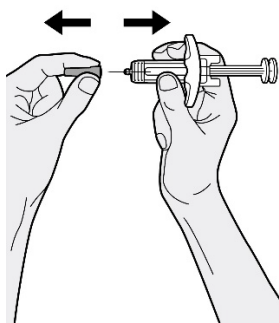
Шаг 7: Удаление колпачка иглы

Держите шприц за середину корпуса, игла должна быть направлена в сторону от Вас, и снимите колпачок с иглы.

⚠ Не надевайте колпачок обратно на иглу.

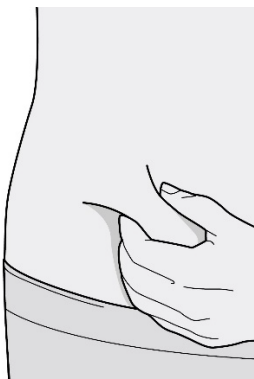
⚠ Не касайтесь иглы.

Лекарственный препарат необходимо ввести сразу же после удаления колпачка иглы.



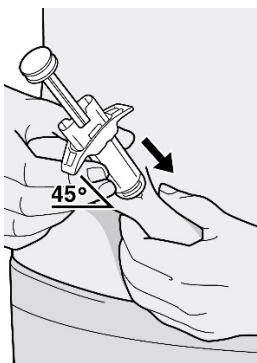
Шаг 8: Формирование складки кожи

Сформируйте складку кожи в месте инъекции, как показано на рисунке.



Шаг 9: Введение иглы

Полностью введите иглу в сформированную складку кожи под углом приблизительно 45°.



Шаг 10: Введение раствора

Ослабьте сформированную складку кожи.

Медленно и непрерывно нажимайте на шток поршня для введения всего раствора, пока шприц не опустеет.

Примечание: Вы почувствуете некоторое сопротивление. Это нормально.



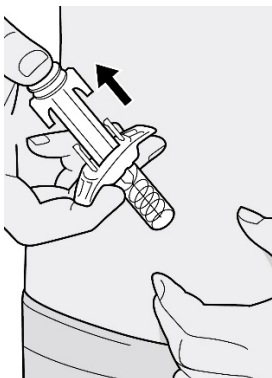
Шаг 11: Завершение инъекции и извлечение иглы

Поднимите большой палец, снимая давление со штока поршня, игла будет втянута внутрь защитного колпачка для иглы, а затем удалите шприц из места инъекции.

Слегка прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции, если Вы заметите кровь.

⚠ Не надевайте колпачок иглы снова на иглу.

⚠ Не растирайте кожу после инъекции.



Шаг 12: Утилизация

После использования следует поместить шприц и колпачок иглы в устойчивый к проколам контейнер.

⚠ Не надевайте колпачок иглы снова на иглу.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция
Санофи Винтроп Индустрия
82 авеню Распай 94250 Жантийи, Франция

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.
АО «Санофи Россия».
125375, г. Москва, ул. Тверская, 22.
Телефон: +7 (495) 721-14-00.
Адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010107)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Дупиксент доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).