



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dupilumab 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-(IL)-4-Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe, sterile Flüssigkeit, ohne sichtbare Partikel, mit einem pH-Wert von ungefähr 5,9.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atopische Dermatitis

Erwachsene und Jugendliche

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Asthma

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem

weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1), erfahren ist.

Dosierung

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre ist in Tabelle 1 angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 2 angegeben.

Siehe Tabelle 2.

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Asthma

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren):

- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.
- 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma und die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) oder bei Erwachsenen mit komorbider schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.

Patienten, die gleichzeitig auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Steroiddosis ist schrittweise zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal im Jahr beurteilt werden, beruhend auf einer ärztlichen Einschätzung der Asthmakontrolle des Patienten.

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen (jede zweite Woche)
unter 60 kg	400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)	200 mg
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg

Tabelle 2: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 60 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)*, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg (≥ 60 kg).

Bei Patienten von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis 300 mg alle 4 Wochen, mit einer möglichen Dosiserhöhung auf 200 mg alle 2 Wochen (15 kg bis < 60 kg) bzw. 300 mg alle 2 Wochen (≥ 60 kg).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Die Anfangsdosis von 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen oder akuten Exazerbationen angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kor-

tikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis (Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8).

Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder schwerer CRSwNP, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides Asthma haben, dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 200-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab be-



handelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem TdaP-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4.

In einer klinischen Studie mit AD-Patienten wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien mit Dupilumab bei atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In den Monotherapie-Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, bei 1,9% in der Placebo-Gruppe, bei 1,9% in der Gruppe, die Q2W (einmal alle zwei Wochen) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde, und bei 1,5% in der Gruppe, die QW (einmal wöchentlich) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde. In der Studie mit begleitender topischer Kortikosteroid-(TCS-)Therapie bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, bei 7,6% in der Gruppe mit Placebo + TCS, bei 1,8% in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und bei 2,9% in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS.

In den Asthma-Studien DRI12544 und QUEST betrug der Anteil an Patienten, welche die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, 4,3% in der Placebo-Gruppe, 3,2% in der Gruppe mit Dupilumab 200 mg Q2W und 6,1% in der Gruppe, die mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelt wurde.

In den CRSwNP-Studien SINUS-24 und SINUS-52 betrug der Anteil an Patienten, welche die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, 2,0% in der Gruppe, die mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelt wurde und 4,6% in der Placebo-Gruppe.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Dupilumab wurde in 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP untersucht. In den pivotalen kontrollierten Studien erhielten während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4.206 Patienten Dupilumab und 2.326 Patienten Placebo.

In Tabelle 3 sind die in den klinischen Studien zu atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhiel-

Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten Gelegentlich	Serumkrankheit Serumkrankheitähnliche Reaktion Anaphylaktische Reaktion Angioödem
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Augenjucken** Blepharitis** Keratitis* Ulzerative Keratitis**
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufig	Arthralgie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung)

* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf.

† In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken und Blepharitis häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich.

ten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 3 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Im Entwicklungsprogramm für CRSwNP wurden keine Fälle von Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1%. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2% der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9%. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Eosinophilie

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilen Spiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 3 Jahre aufrechterhalten.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde bei < 2% der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5% der Patienten unter Placebo berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0% und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5%. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6% und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2%. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0% der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3% der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3% der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA(Anti-Drug-Antibody)-Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5% der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2% wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis beobachtet, die über 16 Wochen 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16% der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5% wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9% der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4% wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden ungefähr 2 bis 4% der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1% wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1% der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serum-

krankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitähnliche Reaktion auf (< 0,1%), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526 und AD-1652 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2.677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7%) untersucht; darunter 347 Patienten, die über mindestens 148 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 3 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheits-

profil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

CRSwNP

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 D-63225 Langen
 Tel.: +49 (0) 6103 77 0
 Fax: +49 (0) 6103 77 1234
 Website: <http://www.pei.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Kortikosteroide, ATC-Code: D11AH05.

Wirkmechanismus

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ C) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Infammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Infammation.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis war die Behandlung mit Dupilumab mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern wie TARC/

CCL17 (thymus- und aktivierungsreguliertes Chemokin), des Gesamt-IgE im Serum sowie des allergenspezifischen IgE im Serum gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) assoziiert. Eine Abnahme der Laktatdehydrogenase (LDH), ein mit der Krankheitsaktivität und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis assoziierter Biomarker, wurde bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Dupilumab beobachtet.

In klinischen Studien an Asthmapatienten kam es unter der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Verringerung der FeNO-Werte und der Konzentrationen an Eotaxin-3, Gesamt-IgE, allergenspezifischem IgE, TARC und Periostin im Blutkreislauf. Diese Verringerungen von Biomarkern der Typ-2-Infammation waren für die Behandlungsschemata mit 200 mg Q2W und 300 mg Q2W vergleichbar. Diese Marker waren nach 2-wöchiger Behandlung fast maximal supprimiert, mit Ausnahme von IgE, das eine langsamere Abnahme zeigte. Diese Wirkungen hielten über die gesamte Behandlungsdauer an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei atopischer Dermatitis

Jugendliche mit atopischer Dermatitis (12 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Dupilumab bei Jugendlichen wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1526) an 251 jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) beurteilt. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (*Investigator's Global Assessment*) bei der Gesamtbeurteilung der AD-Läsionen auf einer Schweregrad-Skala von 0 bis 4, ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (*Eczema Area and Severity Index*) auf einer Skala von 0 bis 72 und einer betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) von mindestens $\geq 10\%$. Patienten, die für die Studie geeignet waren und in diese eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf eine topische Medikation angesprochen.

Die Patienten erhielten

- 1) eine Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 200 mg) an Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal alle zwei Wochen (Q2W), bei einem Ausgangsgewicht von < 60 kg oder eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg Q2W, bei einem Ausgangsgewicht von ≥ 60 kg,
 - 2) eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen (Q4W), unabhängig vom Ausgangsgewicht oder
 - 3) ein entsprechendes Placebo.
- Dupilumab wurde als subkutane (s. c.) Injektion verabreicht. Um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten. Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft.

In dieser Studie betrug das mittlere Alter 14,5 Jahre, das mediane Körpergewicht 59,4 kg, 41,0% der Patienten waren weiblich, 62,5% Weiße, 15,1% Asiaten und

12,0% Schwarze. Zu Studienbeginn hatten 46,2% der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere AD), 53,8% einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere AD), die mittlere BSA-Beteiligung betrug 56,5% und 42,4% der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva erhalten. Zu Baseline betrug der mittlere EASI-Wert 35,5, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS (*Numerical Rating Scale*) 7,6, der mittlere SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*)-Wert 70,3, der mittlere POEM- (*Patient Oriented Eczema Measure*)-Wert 21,0 und der mittlere CDLQI- (*Children Dermatology Life Quality Index*)-Wert 13,6. Insgesamt lag bei 92,0% der Patienten mindestens eine allergische Begleiterkrankung vor; 65,6% hatten allergische Rhinitis, 53,6% Asthma und 60,8% Nahrungsmittelallergien.

Der koprimäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte und der Anteil der Patienten mit EASI-75 (EASI-Verbesserung um mindestens 75%) zwischen Baseline und Woche 16. Die weiteren beurteilten Zielkriterien umfassten den Anteil der Patienten mit EASI-50 bzw. EASI-90 (EASI-Verbesserung von mindestens 50% bzw. 90% gegenüber Baseline), die Verringerung des Juckreizes gemäß Peak Pruritus NRS und die prozentuale Veränderung auf der SCORAD-Skala zwischen Baseline und Woche 16. Zusätzliche sekundäre Endpunkte beinhalteten die mittlere Veränderung des POEM- und CDLQI-Scores zwischen Baseline und Woche 16.

Klinisches Ansprechen

Die Wirksamkeitsergebnisse aus Woche 16 der Studie für atopische Dermatitis bei Jugendlichen sind in Tabelle 4 angegeben.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6.

Ein größerer Anteil der in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten benötigte eine Rescue-Therapie (topische Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide oder systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva) im Vergleich zur Dupilumab-Gruppe (58,8% bzw. 20,7%).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der in die Dupilumab-Gruppe randomisierten Patienten eine schnelle Verbesserung auf der Pruritus NRS (definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte bereits in Woche 4; nominaler p-Wert $< 0,001$); im Laufe des Behandlungszeitraums stieg der Patientenanteil mit einem Ansprechen gemäß Pruritus NRS weiterhin an (siehe Abbildung 1). Die Verbesserung auf der Pruritus NRS trat im Zusammenhang mit einer Verbesserung der objektiven Anzeichen der atopischen Dermatitis auf.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6.

Im Vergleich zu Placebo wurde in der Dupilumab-Gruppe in Woche 16 eine signifikante Verbesserung der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM-, SCORAD- und CDLQI-Werten.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Dupilumab-Therapie aus Woche 16 der Studie für atopische Dermatitis bei Jugendlichen (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) und 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
Randomisierte Patienten	85^a	82^a
IGA 0 oder 1 ^b , % Responder ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % Responder ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % Responder ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % Responder ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^c	4,8 %	36,6 %
BSA mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	19,7 %	60,6 %
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	9,5 %	63,4 %

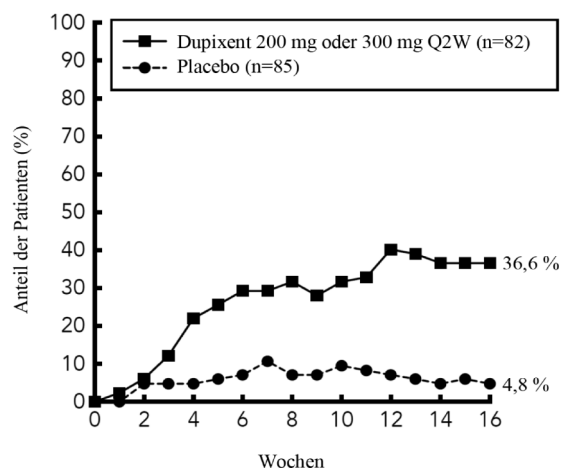
^a Der FAS (Full Analysis Set [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

^c Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft (58,8 % im Placebo-Arm und 20,7 % im Dupilumab-Arm).

Alle p-Werte < 0,0001

Abbildung 1: Anteil der Jugendlichen mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS in der AD-1526-Studie^a (FAS)^b



^a In den Primäranalysen der Wirksamkeitseindpunkte wurden Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, als Non-Responder eingestuft.

^b Der FAS (Full Analysis Set [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.

Die langfristige Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die an den vorherigen klinischen Studien mit Dupilumab teilgenommen hatten, wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) untersucht. Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie weisen

darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis einschließlich Woche 52 anhält.

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS bei Kindern

wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1652) mit 367 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren untersucht. AD wurde dabei definiert als ein Wert von 4 gemäß IGA (Skala von 1 bis 4), ein Wert ≥ 21 gemäß EASI (Skala von 0 bis 72) und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von mindestens ≥ 15 %. Geeignete Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten zuvor auf eine topische Behandlung nicht ausreichend angesprochen. Die Rekrutierung erfolgte stratifiziert nach Ausgangsgewicht (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Patienten in der Behandlungsgruppe Dupilumab Q2W + TCS mit einem Ausgangsgewicht von < 30 kg erhielten eine Anfangsdosis von 200 mg am Tag 1, gefolgt von 100 mg alle zwei Wochen (Q2W) von Woche 2 bis Woche 14; Patienten mit einem Ausgangsgewicht von ≥ 30 kg erhielten eine Anfangsdosis von 400 mg am Tag 1, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen (Q2W) von Woche 2 bis Woche 14. Patienten in der Behandlungsgruppe Dupilumab Q4W + TCS erhielten, unabhängig vom Gewicht, eine Anfangsdosis von 600 mg am Tag 1, gefolgt von 300 mg alle vier Wochen (Q4W) von Woche 4 bis Woche 12. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten. Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft.

In dieser Studie betrug das mittlere Alter 8,5 Jahre, das mediane Körpergewicht 29,8 kg, 50,1 % der Patienten waren weiblich, 69,2 % Weiße, 16,9 % Schwarze und 7,6 % Asiaten. Zu Studienbeginn betrug die mittlere BSA-Beteiligung 57,6 % und 16,9 % hatten in der Vergangenheit systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva erhalten. Zu Studienbeginn betrug der mittlere EASI-Wert 37,9, der wöchentliche Durchschnittswert des täglich stärksten Juckreizes 7,8 auf einer Skala von 0 bis 10, der mittlere SCORAD-Wert 73,6, der mittlere POEM-Wert 20,9 und der mittlere CDLQI 15,1. Insgesamt lag bei 91,7 % der Patienten mindestens eine allergische Begleiterkrankung vor; 64,4 % hatten Nahrungsmittelallergien, 62,7 % andere Allergien, 60,2 % allergische Rhinitis und 46,7 % Asthma.

Der koprimäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte und der Anteil der Patienten mit EASI-75 (EASI-Verbesserung um mindestens 75 %) zwischen Baseline und Woche 16. Die weiteren beurteilten Zielkriterien umfassten den Anteil der Patienten mit EASI-50 bzw. EASI-90 (EASI-Verbesserung von mindestens 50 % bzw. 90 % gegenüber Baseline), die prozentuale Veränderung des EASI-Wertes zwischen Ausgangswert und Woche 16 sowie die Verringerung des Juckreizes gemäß Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte). Zusätzliche sekundäre Endpunkte beinhalteten die mittlere Veränderung des POEM- und CDLQI-Scores zwischen Baseline und Woche 16.



Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1652 bei Dupilumab-Therapie zusätzlich zu TCS in Woche 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 200 mg Q2W ^e + TCS	Placebo + TCS
	(N = 122)	(N = 123)	(N = 59)	(N = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 oder 1 ^b , % Responder ^c	32,8 %	11,4 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % Responder ^c	91,0 %	43,1 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % Responder ^c	69,7 %	26,8 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % Responder ^c	41,8 %	7,3 %	35,6 %	8,1 %
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-62,4 % (2,13)	-29,8 % (2,26)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-54,6 % (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^c	50,8 %	12,3 %	61,4 %	12,9 %
BSA mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-40,5 (1,65)	-21,7 (1,72)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-10,6 (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	77,3 %	38,8 %	80,8 %	35,8 %
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-13,6 (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	81,7 %	32,0 %	79,3 %	31,1 %

- ^a Der FAS (Full Analysis Set [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.
- ^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“).
- ^c Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.
- ^d Patienten erhielten an Tag 1 600 mg Dupilumab (siehe Abschnitt 5.2).
- ^e Patienten erhielten an Tag 1 400 mg Dupilumab (Ausgangsgewicht ≥ 30 kg).

Klinisches Ansprechen

Tabelle 5 zeigt die nach Ausgangsgewicht stratifizierten Ergebnisse für die zugelassenen Dosierungsschemata.

Siehe Tabelle 5.

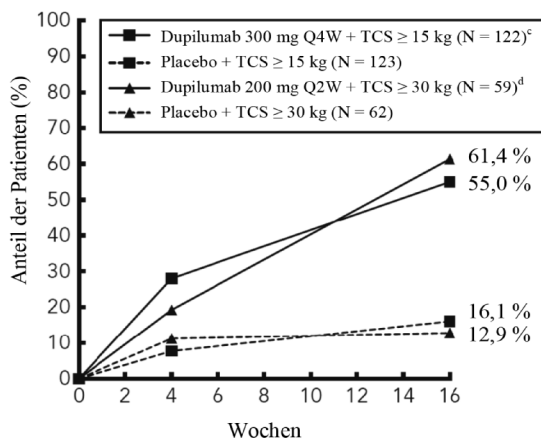
Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte ein größerer Anteil an Patienten, die auf Dupilumab + TCS randomisiert waren, eine Verbesserung des Peak Pruritus NRS (definiert als Verbesserung ≥ 4 Punkte in Woche 4). Siehe Abbildung 2.

Siehe Abbildung 2.

Im Vergleich zu Placebo wurde in den Dupilumab-Gruppen in Woche 16 eine signifikante Verbesserung der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM-, SCORAD- und CDLQI-Werten.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab + TCS bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die an den vorherigen klinischen Studien mit Dupilumab + TCS teilgenommen hatten, wurden in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) untersucht. Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie weisen darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis einschließlich Woche 52 anhielt. Einige Patienten, die mit Dupilumab 300 mg Q4W + TCS

Abbildung 2: Anteil der Kinder mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Peak Pruritus NRS in der AD-1652-Studie^a (FAS)^b



- ^a In den Primäranalysen der Wirksamkeitsergebnisse wurden Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, als Non-Responder eingestuft.
- ^b Der FAS (Full Analysis Set [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.
- ^c Patienten erhielten an Tag 1 600 mg Dupilumab (siehe Abschnitt 5.2).
- ^d Patienten erhielten an Tag 1 400 mg Dupilumab (Ausgangsgewicht ≥ 30 kg).

behandelt wurden, zeigten bei Erhöhung der Dosis auf 200 mg Q2W + TCS eine zusätzliche klinische Verbesserung. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526 und AD-1652 beobachtet wurde.

Erwachsene mit atopischer Dermatitis
Für klinische Daten zu Erwachsenen mit atopischer Dermatitis siehe Fachinformation zu Dupilumab 300 mg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das Entwicklungsprogramm zu Asthma beinhaltete drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (DRI12544, QUEST und VENTURE) mit 24- bis 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 2.888 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Für die Aufnahme der Patienten war kein Mindestausgangswert für Eosinophile im Blut oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation (z. B. FeNO oder IgE) erforderlich. In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS)-Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μl sowie FeNO-Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.

Bei DRI12544 handelte es sich um eine 24-wöchige Dosisfindungsstudie, in die 776 Patienten (ab 18 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum anwendeten, beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des FEV₁ (l) (Einsekundenkapazität, engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second) zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und Woche 12. Die jährliche Rate schwerer Asthma-Exazerbationsereignisse während des 24-wöchigen placebokontrollierten Behandlungszeitraums wurde ebenfalls bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte für die Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut beruhten.

Bei QUEST handelte es sich um eine 52-wöchige konfirmatorische Studie, in die 1.902 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei 107 jugendlichen und 1.795 erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (ICS) und ein zweites Arzneimittel zur Erhaltungstherapie anwendeten, beurteilt. Patienten, die ein drittes Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten, durften an dieser Studie teilnehmen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 200 mg (n = 631) oder 300 mg (n = 633) Dupilumab jede zweite Woche (oder das entsprechende Placebo für entweder 200 mg (n = 317) oder 300 mg (n = 321) jede zweite Woche) nach einer Anfangsdosis von 400 mg bzw. 600 mg bzw. Placebo. Die primären Endpunkte waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationsereignisse während des 52-wöchigen placebokontrollierten Zeitraums und die Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 12 in der Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut sowie FeNO beruhten.

Bei VENTURE handelte es sich um eine 24-wöchige Studie zur Reduktion von oralen Kortikosteroiden (OCS) bei 210 Asthmapatienten ohne Einschränkung in den Ausgangswerten der Typ-2-Biomarkerspiegel, die täglich orale Kortikosteroide zusätzlich zur regelmäßigen Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten. Nach Optimierung der OCS-Dosis während des Screeningzeitraums erhielten die Patienten 300 mg Dupilumab (n = 103) oder Placebo (n = 107) einmal alle zwei Wochen über 24 Wochen, nach einer Anfangsdosis von 600 mg oder Placebo. Während der Studie erhielten die Patienten weiter ihre bestehende Asthmamedikation, die OCS-Dosis wurde jedoch während der OCS-Reduktionsphase (Woche 4–20) alle 4 Wochen verringert, solange die Asthmakontrolle aufrechterhalten werden konnte. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Verringerung der oralen Kortikosteroiddosis, beurteilt in der Gesamtpopulation, beruhend auf einem Vergleich der oralen Kortikosteroiddosis in den Wochen 20 bis 24, bei der die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde, mit der zuvor (bei Studienbeginn) optimierten Dosis oraler Kortikosteroide.

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für diese 3 Studien sind in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9.

Exazerbationen

In der Gesamtpopulation der Studien DRI12544 und QUEST kam es bei den Teilnehmern, die entweder 200 mg oder 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen erhielten, zu einem signifikanten Rückgang der Rate schwerer Asthmaexazerbationen im Vergleich zu Placebo. Es gab stärkere Verringerungen von Exazerbationen bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 7 und Tabelle 8).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9 und Tabelle 8 auf Seite 10.

In der gepoolten Analyse von DRI12544 und QUEST war die Rate schwerer Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen und/oder Besuchen in der Notaufnahme führten, unter der Behandlung mit Dupilumab 200 mg oder 300 mg alle zwei Wochen um 25,5 % bzw. 46,9 % vermindert.

Lungenfunktion

Klinisch signifikante Zunahmen des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators wurden in Woche 12 der Studien DRI12544 und QUEST beobachtet. Es gab größere Verbesserungen des FEV₁ bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Signifikante Verbesserungen des FEV₁ wurden bereits in Woche 2 nach der ersten Gabe von Dupilumab für beide Dosisstärken (200 mg und 300 mg) beobachtet und hielten bis Woche 24 (DRI12544) bzw. Woche 52 (QUEST) an (siehe Abbildung 3).

Siehe Abbildung 3 und Tabelle 9 auf Seite 10 und Tabelle 10 auf Seite 11.

Ergebnisse zur Lebensqualität/patientenberichtete Endpunkte bei Asthma

Präspezifizierte sekundäre Endpunkte bezüglich Responderaten zu ACQ-5 (Fragebogen zur Asthmakontrolle, *Asthma Control Questionnaire-5*) und AQLQ(S) (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised)*)) wurden nach 24 Wochen (DRI12544 und VENTURE) bzw. nach 52 Wochen (QUEST) analysiert. Die Responderate war definiert als eine Verbesserung des Wertes um mindestens 0,5 Punkte (Skalenbereich 0–6 für ACQ-5 und 1–7 für AQLQ(S)). Verbesserungen bezüglich ACQ-5 und AQLQ(S) wurden bereits in Woche 2 beobachtet und hielten über 24 Wochen (DRI12544-Studie) bzw. 52 Wochen (QUEST-Studie) an. Ähnliche Ergebnisse wurden in der VENTURE-Studie festgestellt. Die Ergebnisse der Responderate bezüglich ACQ-5 und AQLQ(S) bei Patienten mit erhöhten Baseline-Biomarkern der Typ-2-Inflammation in Woche 52 der QUEST-Studie sind in Tabelle 11 dargestellt:

Siehe Tabelle 11 auf Seite 11.

Studie zur Reduktion oraler Kortikosteroide (VENTURE)

In der VENTURE-Studie wurde die Wirkung von Dupilumab in Bezug auf die Reduktion der Anwendung oraler Kortikosteroide für die Erhaltungstherapie untersucht. Die Baseline-Charakteristika werden in Tabelle 6 dargestellt. Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mit oralen Kortikosteroiden behandelt. Bei der Baseline lag die im Mittel angewendete Dosis oraler Kortikosteroide bei 11,75 mg in der Placebo-Gruppe und 10,75 mg in der Gruppe, die Dupilumab erhielt.

In dieser 24-wöchigen Studie traten bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, 59 % weniger Asthmaexazerbationen (definiert als vorübergehende Erhöhung der Dosis oraler Kortikosteroide über mindestens 3 Tage) auf als bei Patienten, die Placebo erhielten (annualisierte Rate 0,65 und 1,60 für die Dupilumab- bzw. Placebo-Gruppe; Ratenverhältnis 0,41 [95 %-KI 0,26, 0,63]), und die Verbesserung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 24 war bei Patienten, die Dupilumab erhielten, größer als unter Placebo (mittlerer LS-Unterschied für Dupilumab versus Placebo von 0,22 l [95 %-KI: 0,09 bis 0,34 l]). Auswirkungen auf die Lungenfunktion, die Anwendung oraler Steroide und die Verringerung von Exazerbationen fielen, unabhängig von den Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation (z. B. Eosinophile im Blut, FeNO), ähnlich aus. Die Fragebögen ACQ-5 und AQLQ(S) wurden in der VENTURE-Studie ebenfalls beurteilt und ergaben ähnliche Verbesserungen, wie sie in der QUEST-Studie festgestellt wurden.

Die Ergebnisse der VENTURE-Studie anhand von Baseline-Biomarkern werden in Tabelle 12 dargestellt.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 12.

Langzeit-Verlängerungsstudie (TRAVERSE)

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (TRAVERSE) untersucht, in die 2.193 Er-



Tabelle 6: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in den Asthma-Studien

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n = 210)
Mittleres Alter in Jahren (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Weiblich	63,1	62,9	60,5
% Weiß	78,2	82,9	93,8
Dauer des Asthmas (Jahre), Mittelwert ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nie geraucht (%)	77,4	80,7	80,5
Mittlere Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Anwendung hochdosierter ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) vor Verabreichung bei der Baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Mittlerer Prozentsatz der vorhergesagten FEV ₁ bei der Baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilität (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Mittlerer ACQ-5-Score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Mittlerer AQLQ-Score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopische Krankheiten in der Anamnese			
% Insgesamt	72,9	77,7	72,4
(AD %, NP %, AR %)	(8,0, 10,6, 61,7)	(10,3, 12,7, 68,6)	(7,6, 21,0, 55,7)
Mittelwert FeNO in ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% Patienten mit FeNO ppb			
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Mittelwert Gesamt-IgE, I.E./ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Mittlere Eosinophilenzahl bei der Baseline (± SD) in Zellen/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% Patienten mit EOS			
≥ 150 Zellen/µl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 Zellen/µl	41,9	43,7	42,4

ICS = inhalatives Kortikosteroid; FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-5 = Fragebogen zur Asthmakontrolle (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atopische Dermatitis; NP = Nasenpolypen; AR = allergische Rhinitis; FeNO = fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; EOS = Eosinophilenzahl im Blut

^a Die Population, die in Studien zur Therapie von Asthma mit Dupilumab behandelt wurde, umfasste Patienten mit mittleren und hochdosierten ICS. Die mittlere ICS-Dosis war definiert als gleichwertig zu 500 µg Fluticason oder Äquivalent pro Tag.

Tabelle 7: Rate schwerer Exazerbationen in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut							
	≥ 150 Zellen/µl				≥ 300 Zellen/µl			
	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion
n	Rate (95 %-KI)	Ratenverhältnis (95 %-KI)	n		Rate (95 %-KI)	Ratenverhältnis (95 %-KI)		
Alle schweren Exazerbationen								
DRI12544-Studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 ^a (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 ^c (0,11, 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST-Studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^e (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^e (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-Wert = 0,0003, ^bp-Wert = 0,0001, ^cp-Wert = 0,0116, ^dp-Wert = 0,0024, ^ep-Wert < 0,0001

Tabelle 8: Rate schwerer Exazerbationen in der QUEST-Studie anhand von Subgruppen, die durch den FeNO-Ausgangswert definiert sind

Behandlung	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion
	n	Rate (95%-KI)	Ratenverhältnis (95%-KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^ap-Wert < 0,0001

Abbildung 3: Mittlere Veränderung des FEV₁ (l) vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline im Zeitverlauf (Eosinophilen-Ausgangswert ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl und FeNO ≥ 25 ppb) in der QUEST-Studie

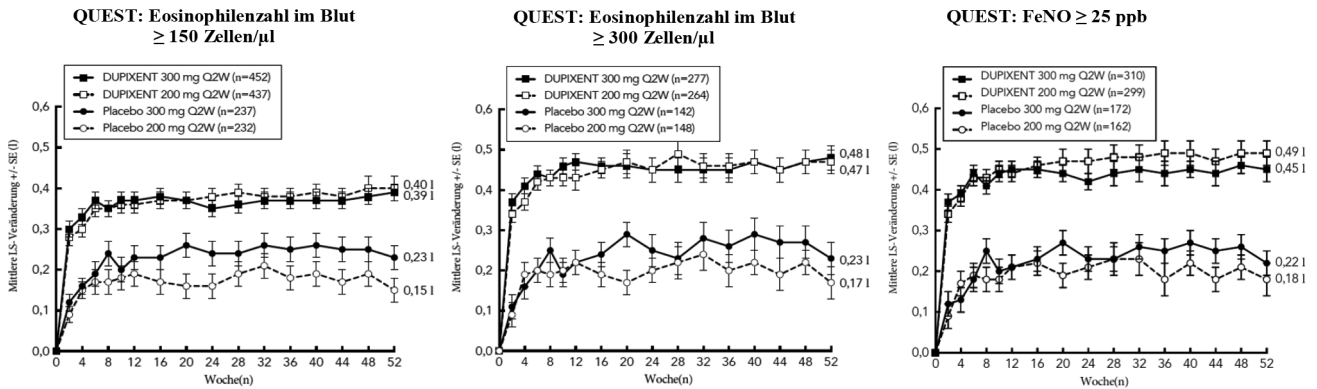


Tabelle 9: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut					
	≥ 150 Zellen/µl			≥ 300 Zellen/µl		
	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)
DRI12544-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-Wert < 0,0001, ^bp-Wert = 0,0004, ^cp-Wert = 0,0008, ^dp-Wert = 0,0063, ^ep-Wert < 0,0001



Tabelle 10: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 und Woche 52 der QUEST-Studie nach Subgruppen anhand des FeNO-Ausgangswerts

Behandlung	n	In Woche 12		In Woche 52	
		Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^ap-Wert < 0,0001

Tabelle 11: ACQ-5- und AQLQ(S)-Responderraten in Woche 52 der QUEST-Studie

PRO*	Behandlung	EOS ≥ 150 Zellen/ µl		EOS ≥ 300 Zellen/ µl		FeNO ≥ 25 ppb	
		n	Responderrate (%)	n	Responderrate (%)	n	Responderrate (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

*patientenberichtete Endpunkte (*Patient Reported Outcome*)

wachsene und 89 Jugendliche mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, einschließlich 185 Erwachsene mit OCS-abhängigem Asthma, die an vorangegangenen klinischen Studien mit Dupilumab (DRI12544, QUEST und VENTURE) teilgenommen hatten, eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren mit den Ergebnissen der pivotalen Studien vergleichbar und wurden bis zu 96 Wochen aufrechterhalten. Bei Erwachsenen mit OCS-abhängigem Asthma zeigten sich bis zu 96 Wochen eine anhaltende Verringerung der Exazerbationen und Verbesserung der Lungenfunktion, trotz Reduzierung oder Absetzen der oralen Kortikosteroiddosis.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden in der Studie AD-1526 nachgewiesen, an der 251 Jugendliche teilnahmen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden in der Studie AD-1652 nachgewiesen, an der 367 Kinder teilnah-

men. Unterstützende Daten lieferte die Studie AD-1434, in die Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor an der Studie AD-1526 (136 Patienten mit mittelschwerer und 64 Patienten mit schwerer AD bei Einschluss in Studie AD-1434) oder an der Studie AD-1652 (110 Patienten mit mittelschwerer und 72 Patienten mit schwerer AD bei Einschluss in Studie AD-1434) teilgenommen hatten. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis waren im Wesentlichen konsistent (siehe Abschnitt 4.8). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen.

Asthma

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die QUEST-Studie eingeschlossen und erhielten alle zwei Wochen entweder 200 mg (n = 21) oder 300 mg (n = 18) Dupilumab (oder entsprechendes Placebo für entweder 200 mg [n = 34] oder 300 mg [n = 34]). Eine Wirksamkeit hinsichtlich schwerer Asthmaexazerbationen und Lungenfunktion wurde sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen beobachtet. Für beide Dosierungen (200 mg und 300 mg alle 2 Wochen) wurden signifikante Verbes-

serungen des FEV₁ (mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 12) beobachtet (0,36 l bzw. 0,27 l). Für die Dosis von 200 mg alle 2 Wochen war die Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen bei den Patienten mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (< 12 Jahren) mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen. Im Allgemeinen war das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar.

Insgesamt 89 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die unverblindete Langzeitstudie (TRAVERSE) eingeschlossen. Die in dieser Studie erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren mit den Ergebnissen der pivotalen Studien vergleichbar und wurden bis zu 96 Wochen aufrechterhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dupilumab bei atopischer Dermatitis und Asthma eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 12: Wirkung von Dupilumab auf die Reduktion der OCS-Dosis, VENTURE (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l		EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg Q2W n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg Q2W n = 57	Placebo n = 57
Primärer Endpunkt (Woche 24)						
Prozentuale Reduktion der OCS gegenüber dem Ausgangswert						
Mittlere prozentuale Gesamt-reduktion gegenüber dem Ausgangswert (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Unterschied (% [95 %-KI]) (Dupilumab vs. Placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis gegenüber dem Ausgangswert	100	50	100	50	100	50
Prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Keine Reduktion oder jegliche Erhöhung der OCS-Dosis oder Studienabbruch	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundärer Endpunkt (Woche 24)^a						
Anteil der Patienten, die eine Reduktion der OCS-Dosis auf < 5 mg/Tag erreichen	77	44	84	40	79	34
Odds Ratio (95 %-KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^aModellschätzungen mittels logistischer Regression

^bp-Wert < 0,0001

^cp-Wert = 0,0001

^dp-Wert = 0,0002

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dupilumab ist bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma vergleichbar.

Resorption

Nach einer subkutan (s. c.) verabreichten Dupilumab-Einzeldosis von 75–600 mg bei Erwachsenen betrug die mediane Dauer bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) 3–7 Tage. Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma vergleichbar und liegt nach einer s. c. Dosis im Bereich von 61 % bis 64 %.

Nach der Anwendung einer Anfangsdosis von 600 mg und einer Dosis von 300 mg alle zwei Wochen wurden die Steady-State-Konzentrationen bis Woche 16 erreicht. In den klinischen Studien reichten bei Erwachsenen, denen alle zwei Wochen eine Dosis von 300 mg bzw. 200 mg verabreicht wurde, die mittleren (\pm SD) minimalen Serumkonzentrationen im Steady State von $60,3 \pm 35,1 \mu\text{g/ml}$ bis $79,9 \pm 41,4 \mu\text{g/ml}$ bzw. von $29,2 \pm 18,7$ bis $36,5 \pm 22,2 \mu\text{g/ml}$.

Verteilung

Basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse wurde das Verteilungsvolumen

von Dupilumab auf etwa 4,6 l geschätzt. Dies weist darauf hin, dass die Verteilung von Dupilumab primär über das Gefäßsystem erfolgt.

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen Metabolismus-Studien durchgeführt, da Dupilumab ein Protein ist. Es wird erwartet, dass Dupilumab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Elimination von Dupilumab wird über parallele lineare und nichtlineare Wege vermittelt. Bei höheren Konzentrationen erfolgt die Elimination primär über eine nicht sättigbare Proteolyse, während bei geringeren Konzentrationen die nichtlineare sättigbare zielvermittelte IL-4R- α -Elimination überwiegt. Gemäß den Schätzungen der populationsbezogenen PK-Analyse betrug die mittlere Dauer der Abnahme der Dupilumab-Konzentration bis unter die untere Nachweisgrenze ab der letzten Steady-State-Dosis 6–7 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg alle 4 Wochen (Q4W), 9 Wochen für das Behandlungsschema mit 200 mg alle 2 Wochen (Q2W), 10–11 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) und 13 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg einmal wöchentlich (QW).

Linearität/Nichtlinearität

Es wurde gezeigt, dass sich die Dupilumab-Exposition, die mittels der AUC (Area Under the concentration-time Curve [Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve]) gemessen wurde, nach s. c. Einzeldosen von 75–600 mg aufgrund der nichtlinearen Clearance mit steigender Dosis überproportional erhöht.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen des Geschlechts auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt.

Ältere Patienten

Von den 1.472 Patienten mit einer atopischen Dermatitis, die Dupilumab in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie oder in placebokontrollierten Phase-III-Studien erhielten, waren insgesamt 67 Patienten mindestens 65 Jahre alt. Obwohl keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet wurden, ist die Anzahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nicht ausreichend, um zu bestimmen, ob sich das Ansprechen im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet.



Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen des Alters auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt. Allerdings umfasste diese Analyse nur 61 Patienten ab 65 Jahren.

Von den 1.977 Asthmapatienten, die Dupilumab erhielten, waren insgesamt 240 Patienten mindestens 65 Jahre alt und 39 Patienten mindestens 75 Jahre alt. Die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersgruppe waren ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation.

Ethnische Herkunft

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Dupilumab als monoklonaler Antikörper eine signifikante hepatische Elimination durchläuft. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dupilumab auswirkt.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Dupilumab als monoklonaler Antikörper eine signifikante renale Elimination durchläuft. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dupilumab auswirkt. Die populationsbezogene PK-Analyse ergab keinen Fall von leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einen klinisch bedeutenden Einfluss auf die systemische Exposition von Dupilumab aufwies. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

Die minimalen Konzentrationen von Dupilumab waren bei Patienten mit einem höheren Körpergewicht niedriger. Dabei wurde keine bedeutende Auswirkung auf die Wirksamkeit von Dupilumab festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Kindern (< 6 Jahren) oder einem Körpergewicht < 15 kg mit atopischer Dermatitis wurde nicht untersucht.

Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis, die alle zwei Wochen (Q2W) 200 mg (< 60 kg) oder 300 mg (≥ 60 kg) erhielten, betrug die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (±SD) von Dupilumab 54,5 ± 27,0 µg/ml.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis, die in der Studie AD-1652 alle vier Wochen (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) erhielten, betrug die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (±SD) 76,3 ± 37,2 µg/ml. In Woche 16 betrug in der Studie AD-1434 bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die zunächst alle vier Wochen (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) erhielten und deren Dosis auf alle zwei Wochen (Q2W) 200 mg (≥ 15 bis < 60 kg) oder 300 mg (≥ 60 kg) erhöht wurde, die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (±SD) 108 ± 53,8 µg/ml. Basierend auf PK-Simu-

lationen führt bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die 300 mg alle vier Wochen (Q4W) erhalten, eine Anfangsdosis von jeweils 300 mg an Tag 1 und Tag 15 zu einer vergleichbaren Steady-State-Exposition wie bei einmaliger Gabe einer Anfangsdosis von 600 mg an Tag 1.

Asthma

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die QUEST-Studie eingeschlossen. Die mittleren Steady-State-Minimalkonzentrationen (±SD) von Dupilumab betragen 107 ± 51,6 µg/ml bzw. 46,7 ± 26,9 µg/ml für die Behandlungsschemata mit 300 mg bzw. 200 mg alle zwei Wochen. Nach einer Anpassung an das Körpergewicht wurde bei jugendlichen Patienten kein altersbedingter Unterschied bezüglich der Pharmakokinetik festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich der Endpunkte hinsichtlich der Sicherheitspharmakologie) und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das mutagene Potenzial von Dupilumab wurde noch nicht bewertet, es wird jedoch keine Veränderung der DNA oder Chromosomen durch monoklonale Antikörper erwartet.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Dupilumab durchgeführt. Sowohl die Bewertung der vorliegenden Nachweise der IL-4Rα-Inhibition als auch die tierexperimentellen Toxikologiedaten mit Surrogat-Antikörpern lieferten keine Hinweise auf ein erhöhtes Karzinogenitätspotenzial von Dupilumab.

Während der Reproduktionstoxizitätsstudie, die an Affen durchgeführt wurde, wurde ein affenspezifischer IL-4Rα-Surrogat-Antikörper verwendet. Bei Dosierungen, die den IL-4Rα saturieren, wurden hierbei keine fetalen Fehlbildungen beobachtet.

Eine erweiterte prä- und postnatale Entwicklungsstudie ergab keine Nebenwirkungen bei Muttertieren oder deren Jungen bis sechs Monate nach der Geburt.

Fertilitätsstudien, die bei männlichen und weiblichen Mäusen unter Verwendung eines Surrogat-Antikörpers gegen IL-4Rα durchgeführt wurden, zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Argininhydrochlorid
Histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumacetat
Essigsäure 99 % (E 260)
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelverpackung mit 3 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 1 Spritze)
- Bündelverpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 3 Fertigpens
- 6 Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen sind in der Packungsbeilage enthalten.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.



Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/011
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/015
EU/1/17/1229/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt