

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дупиксент®

Регистрационный номер: ЛП-005440

Торговое наименование препарата: Дупиксент®.

Международное непатентованное наименование: дупилумаб.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав

Ингредиент	Количество (дозировка 150 мг/мл)		Количество (дозировка 175 мг/мл)	
	в 1 мл	В шприце ^а	в 1 мл	В шприце ^б
<i>Действующее вещество</i>				
Дупилумаб	150 мг	300 мг	175 мг	200 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>				
Л-гистидин				
Л-гистидина гидрохлорида моногидрат	3,1 мг ^с	6,2 мг ^с	3,1 мг ^с	3,54 мг ^с
Л-аргинина гидрохлорид	4,35 мг ^д	8,7 мг ^д	10,51 мг ^е	12,01 мг ^е
Натрия ацетата тригидрат	0,75 мг ^ф	1,5 мг ^ф	0,75 мг ^ф	0,86 мг ^ф
Уксусная кислота ледяная				
Сахароза	50 мг ^г	100 мг	49,88 мг ^г	57,00 мг
Полисорбат-80	2 мг ^и	4 мг	2 мг ^и	2,28 мг
Вода для инъекций	до 1,0 мл	до 2,0 мл	до 1,0 мл	до 1,14 мл

^а) В расчете на 2,0 мл препарата.

^б) В расчете на 1,14 мл препарата.

^с) Содержание Л-гистидина и Л-гистидина гидрохлорида приведено в пересчете на Л-гистидин (M=155,16 г/моль), исходя из общей концентрации гистидина в препарате 20 мМ.

^д) Содержание Л-аргинина гидрохлорида приведено в пересчете на L-аргинин (M=174,20 г/моль), исходя из молярной концентрации L-аргинина в препарате 25 мМ. Номинальное содержание L-аргинина гидрохлорида (M=210,66 г/моль) в одном шприце составляет 10,5 мг.

- е) Содержание L-аргинина гидрохлорида приведено в пересчете на L-аргинин ($M=174,20$ г/моль), исходя из молярной концентрации L-аргинина в препарате 50 мМ. Номинальное содержание L-аргинина гидрохлорида ($M=210,66$ г/моль) для дозировки 175 мг/мл составляет 9,93 мг.
- ф) Содержание натрия ацетата тригидрата и уксусной кислоты ледяной приведено, исходя из общей концентрации ацетат иона в препарате 12,5 мМ.
- г) Содержание сахарозы приведено в пересчете на миллиграммы, исходя из масса-объемной концентрации сахарозы в препарате 5 %.
- h) Содержание полисорбата-80 приведено в пересчете на миллиграммы, исходя из масса-объемной концентрации полисорбата-80 в препарате 0,2 % .

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина.

Код АТХ: D11AH05.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Препарат Дупиксент[®] является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Препарат Дупиксент[®] блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (IL-4R α / γ s) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (IL-4R α / IL-13R α). ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами воспаления 2-го типа (в том числе продуцируемые и Th2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез atopических заболеваний.

Воспаление 2-го типа играет важную роль в патогенезе многих atopических заболеваний, включая бронхиальную астму, способствует ограничению

воздушного потока и увеличивает риск обострений. ИЛ-4 и ИЛ-13 выступают в качестве основных факторов воспаления 2-го типа, активируя множественные типы клеток (например, тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) и индуцируя множественные медиаторы (например, иммуноглобулин E, гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины, включая эотаксин/CCL11, TARC/CCL17 и ИЛ-5), участвующие в воспалении 2-го типа. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая иммуноглобулин E, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), 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 действия 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 производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в суспензионной культуре клеток яичника китайского хомячка.

Дупилумаб имеет молекулярную массу приблизительно 147 кДа.

Фармакодинамика

Атопический дерматит

В клинических исследованиях лечение препаратом Дупиксент® приводило к снижению в сыворотке крови концентраций биомаркеров, связанных с цитокинами воспаления 2-го типа, таких как тимус ассоциированного регуляторного хемокина (TARC/CCL17), общего сывороточного иммуноглобулина E и аллерген-специфического иммуноглобулина E. Также

наблюдалось снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), биомаркера, связанного со степенью тяжести атопического дерматита и его активностью. Препарат Дупиксент® уже в начале 2-й недели лечения вызывал супрессию хемокина TARC по сравнению с плацебо, с тенденцией продолжения его снижения 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 иммуноглобулин Е к 52-й неделе терапии снизился на -74,8 % и -73,9 % (медиана изменения по сравнению с исходным уровнем), соответственно, по сравнению с -0 % в группе плацебо. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении антиген-специфических иммуноглобулинов Е, в том числе энтеротоксина А, 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 иммуноглобулина Е, аллерген-специфического иммуноглобулина Е, 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 иммуноглобулина Е, который уменьшался медленнее. Описанные эффекты были устойчивыми во время лечения.

Хронический полипозный риносинусит

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

Клиническая эффективность

Атопический дерматит

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

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

Показателя общей оценки исследователя (IGA) 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения в клиническом исследовании SOLO 1 достигли 37,9 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 37,2 % пациентов, получавших 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.

Улучшение не менее чем на 75 % от исходного значения по индексу тяжести и площади экземы (EASI-75) к 16-й неделе лечения в исследовании SOLO 1 достигли 51,3 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 52,5 % пациентов, получавших 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.

Не менее чем 4-бального уменьшения зуда по пиковым значениям числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS) к 16-й неделе лечения в исследовании SOLO 1 достигли 40,8 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, и 40,3 % пациентов, получавших 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 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.

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

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

IGA 0 или 1 к 16-й неделе лечения достигли 38,7 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + топические ГКС, и 39,2 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в неделю + топические ГКС, 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 Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + топические ГКС, и 63,9 % пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в неделю + топические ГКС, против 23,2 % пациентов в группе плацебо + топические ГКС, 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 Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + топические ГКС, и 50,8 % пациентов, получавших препарат Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в неделю + топические ГКС, против 19,7 % пациентов в группе плацебо + топические ГКС, а к 52-й неделе – 51,2 % и 39,0 % против 12,9 % пациентов, соответственно. Более значительный процент пациентов, получавших препарат Дупиксент® + топические ГКС, достигал быстрого улучшения по шкале тяжести зуда NRS по сравнению с пациентами в группе плацебо + топические ГКС (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 исследовании CHRONOS в целом согласуются с результатами, полученными в общей исследуемой популяции.

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 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 Дупиксент® одновременно с топическими ГКС. Эффективность комбинации препарата Дупиксент® + топические ГКС 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 средне-тяжелого 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 базовой 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 базовой 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.

Дупиксент® вводится подкожно. При необходимости контролировать недопустимые симптомы пациентам разрешалось получать скорпомощное лечение по решению исследователя. Пациенты, которые получали такое лечение, были оценены как не отвечающие на терапию препаратом Дупиксент®.

В данном исследовании средний возраст пациентов составлял 14,5 лет, средний вес 59,4 кг, 41,0 % пациентов были женщины, 62,5 % белокожие, 15,1 % азиаты и 12,0 % темнокожие. 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.

Клинический ответ

Показателя общей оценки исследователя (IGA) 0 или 1 («чистая» или «почти чистая кожа») к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1526 достигли 24,4 % пациентов, получавших 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. Улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по индексу тяжести и площади экземы (EASI-75) к 16-й неделе достигли 41,5 % пациентов, получавших Дупиксент® против 8,2 % пациентов в группе плацебо.

Не менее чем 4-бального уменьшения зуда по пиковым значениям числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS) к 16-й неделе лечения в исследовании достигли 36,6 % пациентов, получавших Дупиксент®, против

4,8 % пациентов в группе плацебо. Значительно больший процент пациентов, получавших 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 шкале оценки выраженности зуда (NRS) по сравнению с плацебо (улучшение более чем в 4 раза 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 средне-тяжелого 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 данном исследовании, предполагают, что клиническое преимущество, полученное на 16-й неделе терапии, является стабильным в течение 52 недель терапии.

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 ≥ 15 %. У подходящих 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 + топические ГКС 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 + топические ГКС 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. Пациентам было разрешено получать резервную терапию по усмотрению исследователя. Пациенты, получавшие резервную терапию, расценивались как не отвечающие на терапию препаратом Дупиксент.®

В данном исследовании средний возраст составлял 8,5 лет, средний вес 29,8 кг, 50,1% пациентов были женщины, 69,2% были белыми, 16,9% были темнокожими и 7,6% были азиатами.

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.

Клинический ответ

Показателя общей оценки исследователя (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 Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 13,1% в группе плацебо; 39,0 % пациентов с массой тела 30 и более кг, получавших Дупиксент® в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 9,7% в группе плацебо.

Улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по индексу тяжести и площади экземы (EASI-75) к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1652 достигли 75,4 % пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших

Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 27,9 % в группе плацебо; 74,6 % пациентов с массой тела 30 и более кг, получавших Дупиксент® в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 25,8% в группе плацебо.

Не менее чем 4-бального уменьшения зуда по пиковым значениям числовой шкалы оценки выраженности зуда (NRS) к 16-й неделе лечения в исследовании AD-1652 достигли 54,1 % пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели, против 11,7 % в группе плацебо; 61,4 % пациентов с массой тела 30 и более кг, получавших Дупиксент® в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели, против 12,9 % в группе плацебо.

Значительно больший процент пациентов, получавших 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® в сочетании с топическими ГКС, достиг быстрого улучшения по шкале оценки выраженности зуда (NRS) по сравнению с плацебо (улучшение ≥ 4 балла на 4-й неделе).

Долгосрочная эффективность терапии препаратом Дупиксент® в сочетании с топическими ГКС у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом, которые принимали участие в предшествующих клинических исследованиях препарата Дупиксент® в сочетании с топическими ГКС 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.

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 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера воспаления 2-го типа (например, уровня FeNO или иммуноглобулина E).

Обострения бронхиальной астмы

В исследованиях DRI12544, QUEST и VENTURE оценивали частоту тяжелых обострений астмы независимо от минимального количества эозинофилов или любых других биомаркеров воспаления 2-го типа (например, FeNO или иммуноглобулин E) в начале исследования. В общей популяции, независимо от содержания эозинофилов и других биомаркеров воспаления 2-го типа, 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 низкое 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 ≥ 25 ppb) в течение 24- или 52-недельного периода лечения в обеих группах режимов дозирования препарата.

В исследовании QUEST у пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) в средней дозе, наблюдалось сходное снижение

частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с пациентами, получавшими ИКС в высокой дозе.

Функция легких

Клинически значимое увеличение предбронходилатационного значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) наблюдалось на 12-й неделе в общей популяции независимо от уровня эозинофилов или других биомаркеров воспаления 2-го типа (например, FeNO или иммуноглобулин E). В исследованиях DRI12544, QUEST и VENTURE, по сравнению с плацебо, большее улучшение ОФВ1 наблюдалось также у пациентов с FeNO \geq 25 ppb. Улучшение ОФВ1 было одинаковым, независимо от того, получали ли пациенты ИКС в средней дозе, ИКС в высокой дозе или пероральные глюкокортикостероиды (ОКС).

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).

Скорректированная средняя разность абсолютных значений ОФВ1 была 0,20 л и 0,14 л в группах, получавших 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 в исследованиях DRI12544 и QUEST. 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 пре-бронходилатационного ОФВ1 от исходного уровня к 24-й неделе (достаточное время для достижения максимального снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов) 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 пост-бронходилатационный показатель ОФВ1 по сравнению с

исходным уровнем на 12-й и 52-й неделях по сравнению с плацебо, что указывает на то, что препарат Дупиксент® улучшает фиксированную обструкцию дыхательных путей. В группе применения препарата Дупиксент® в течение года наблюдения не было зарегистрировано снижения функции легких с учетом значения пост-бронходилатационного значения ОФВ1.

Снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов

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

Исходы, сообщаемые пациентами

Кроме того, во всех 3-х исследованиях Дупиксент® обеспечил клинически значимое улучшение показателей контроля бронхиальной астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо, о чем свидетельствуют показатели ACQ-5 и соответствующее улучшение качества жизни, измеренное по шкале AQLQ(S). 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-х 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®.

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 кортикостероидами (ИНКС). Эти исследования включали пациентов с тяжелым течением ХПРС, несмотря на ранее проведенное хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа или лечение системными кортикостероидами на протяжении последних 2 лет. В ходе исследования было разрешено лечение системными кортикостероидами или хирургическое вмешательство по решению исследователя. В исследовании SINUS-24 в общей сложности 276 пациентов были рандомизированы либо в группу Дупиксент® 300 мг (N=143), либо в группу плацебо (N=133), инъекции осуществляли 1 раз в 2 недели на протяжении 24 недель. В исследовании SINUS-52 в общей сложности 448 пациентов были рандомизированы либо в группу препарата Дупиксент® 300 мг 1 раз в 2 недели на протяжении 52 недель (N=150), либо в группу 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). При компьютерной томографии у всех пациентов было выявлено снижение пневматизации придаточных пазух носа, оценка проводилась по шкале Ланда-Маккея (ШЛМ) при компьютерной томографии придаточных пазух носа, при этом у 73-90% пациентов отмечалось снижение пневматизации всех придаточных пазух носа. Пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия в анамнезе хирургических вмешательств и бронхиальной астмы/аспирин-индуцированного респираторного заболевания (АИРЗ, аспириновой астмы). Хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа ранее выполнялось у 63% пациентов, в среднем 2,0 хирургических вмешательства, 74% участников на протяжении последних 2 лет получали системные кортикостероиды, среднее количество курсов за последние 2 года

составляло 1,6. У 59% пациентов имелась сопутствующая бронхиальная астма, а у 28% - АИРЗ.

Комбинированными первичными конечными точками было 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 балла заложенности носа/назальной обструкции относительно исходного уровня к 24-й неделе (усредненный балл за 28 дней, шкала NC от 0 до 3 баллов), определяемое самим пациентом на основании 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 ШЛМ, оцененный при компьютерной томографии придаточных пазух носа (КТ ППН), количественная оценка выраженности симптомов (TSS), тест на идентификацию запахов Пенсильванского университета (UPSIT), ежедневная оценка снижения обоняния и опросник для оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух из 22 вопросов (SNOT-22). Была выполнена обобщающая результаты двух исследований оценка уменьшения доли пациентов, которым не требовалось неотложное применение курсов системных кортикостероидов 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 и 52 неделях). У пациентов, получавших препарат Дупиксент®, отмечалось значимое снижение заложенности носа/назальной обструкции по сравнению с плацебо на 24 неделе в SINUS-24 (скорректированная средняя разность -0,89

по сравнению с группой плацебо) и на 24 и 52 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 и 52 неделях). В обоих исследованиях значимое улучшение в отношении заложенности носа/назальной обструкции 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 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 и 52 неделях). Обобщающая результаты двух исследований оценка продемонстрировала снижение доли пациентов, которым требовалось неотложное применение курсов системных кортикостероидов, 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 пред-бронходилатационного ОФВ1 на 24 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/назальной обструкции 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 АИРЗ была схожей с общей популяцией пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

Фармакокинетика

Фармакокинетика дупилумаба аналогична у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом.

Абсорбция

После однократного подкожного введения 75-600 мг дупилумаба, медиана времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T_{max}) составляла 3-7 дней. Абсолютная биодоступность дупилумаба после введения подкожной дозы сходна между пациентами с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом и составляет 61-64 % (установлена при популяционном фармакокинетическом анализе).

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

При схеме лечения 200 мг или 300 мг 1 раз в 2 недели, начиная с нагрузочной дозы 400 мг или 600 мг, равновесные концентрации дупилумаба обычно достигаются в среднем к 16-й неделе лечения. В состоянии достижения равновесных концентраций средняя остаточная концентрация перед введением следующей дозы составляла 39 мг/л при применении 200 мг 1 раз в 2 недели и 70-74 мг/л при применении 300 мг 1 раз в 2 недели.

При еженедельном подкожном введении 300 мг препарата Дупиксент[®], начиная с нагрузочной дозы 600 мг, равновесные концентрации обычно достигаются в среднем после 13 недель лечения. В состоянии достижения равновесных концентраций средняя остаточная концентрация перед введением следующей дозы составляла 189 мг/л.

Линейность дозы

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.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Выведение дупилумаба осуществляется параллельно линейными и нелинейными путями. При более высоких концентрациях выведение дупилумаба осуществляется главным образом через не насыщаемый 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 в состоянии равновесной концентрации медиана времени до неопределяемых концентраций дупилумаба, составляет 9 недель при введении 200 мг 1 раз в 2 недели, 10-11 недель при введении 300 мг 1 раз в 2 недели и 13 недель при введении 300 мг 1 раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пол

Пол пациента не влиял на фармакокинетические показатели препарата. Дупиксент[®].

Возраст

Возраст пациента не влиял на фармакокинетические показатели препарата. Дупиксент[®].

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты детского возраста

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

Бронхиальная астма

Безопасность и эффективность препарата у детей (младше 12 лет) с бронхиальной астмой не изучалась. Профиль нежелательных явлений у подростков сопоставим с таковым у взрослых (см. раздел «Побочные действия»).

Хронический полипозный риносинусит

Обычно хронический полипозный риносинусит не встречается у детей. Фармакокинетика дупилумаба не изучалась у детей (пациентов младше 18 лет) с хроническим полипозным риносинуситом.

Расовая принадлежность

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа расовая принадлежность не влияла на фармакокинетические показатели препарата Дупиксент®.

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.

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.

Масса тела

Не требуется коррекции режима дозирования в зависимости от массы тела для пациентов с бронхиальной астмой старше 12 лет и взрослых пациентов с атопическим дерматитом.

Для пациентов 6 – 17 лет с атопическим дерматитом рекомендованная доза 300 мг каждые четыре недели (с массой тела 15 – < 30 кг), 200 мг каждые две недели (с массой тела 30 - < 60 кг) и 300 мг каждые две недели (с массой тела более 60 кг).

Показания к применению

- Атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет 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.

- В качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды.
- В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел «Особые указания»).

Детский возраст до 6 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью.

Детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью.

С осторожностью

При беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Имеются лишь ограниченные данные по применению дупилумаба у беременных женщин. В исследованиях, проведенных 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.

Период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

Общие рекомендации

Препарат Дупиксент® вводится подкожно.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов:

- 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.

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов в возрасте 6 – 17 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.

Бронхиальная астма

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше):

- начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели.
- начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®.

Хронический полипозный риносинусит

- начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов - 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели.

В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дупиксент® у детей и подростков до 6 лет с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом младше 18 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Отсутствуют данные по применению препарата у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

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 «Фармакокинетика»).

Масса тела

Не требуется коррекции режима дозирования в зависимости от массы тела для пациентов с бронхиальной астмой старше 12 лет и взрослых пациентов с атопическим дерматитом и с хроническим полипозным риносинуситом (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).

Для пациентов 6 – 17 лет с атопическим дерматитом рекомендованная доза 300 мг каждые четыре недели (с массой тела 15 – < 30 кг), 200 мг каждые две недели (с массой тела 30 - < 60 кг) и 300 мг каждые две недели (с массой тела более 60 кг).

Способ применения

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.

Раствор в предварительно заполненном шприце с системой защиты или предварительно заполненном шприце перед проведением инъекции препарата

Дупиксент® 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).

В случае необходимости предварительно заполненный шприц можно хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в течение максимум 14 дней. Препарат нельзя хранить при температуре выше 25 °С. После извлечения из холодильника Дупиксент® должен быть использован в течение 14 дней или утилизирован.

Шприцы следует защищать от нагревания и воздействия прямого солнечного света.

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.

Лечение препаратом Дупиксент® следует проводить под медицинским наблюдением. Инъекцию препарата может делать себе либо сам пациент, либо лицо, ухаживающее за ним.

Необходимо до начала применения препарата Дупиксент® обучить пациентов и/или ухаживающих за ними лиц подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент®, согласно указаниям в «Инструкции по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент®, 300 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты», «Инструкции по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент®, 300 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце» и «Инструкции по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент®, 200 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты».

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.

Все остатки неиспользованного препарата и расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с требованиями местного законодательства.

Побочное действие

Атопический дерматит

Для описания частоты встречаемости нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто $\geq 10\%$; часто $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко $< 0,01\%$; частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции).

Табл. 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом^a

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Часто	Конъюнктивит (4,0 %) Герпес ротовой полости (3,8 %) Бактериальный конъюнктивит (1,9 %) Простой герпес (<i>Herpes simplex</i>) ^b (1,7 %)
<i>Нарушения со стороны крови и</i>	Часто	Эозинофилия (1,7 %)

<i>лимфатической системы</i>		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Аллергический конъюнктивит (7,0 %) Зуд в глазах (2,9 %) Блефарит (4,5 %) Синдром сухого глаза (1,8 %)
<i>Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата</i>	Очень часто	Реакции в месте инъекции (15,9 %)

^a Объединенные данные плацебо-контролируемых клинических исследований с проведением монотерапии (SOLO 1, SOLO 2 и исследования по подбору доз 2 фазы) и плацебо-контролируемого исследования CHRONOS с одновременным применением топических ГКС для лечения атопического дерматита; пациенты получали препарат в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели и 300 мг 1 раз в неделю с или без топических ГКС в течение 16 недель.

^b В клинических исследованиях случаи с герпетическими инфекциями (*Herpes simplex*) проявлялись поражениями кожи и слизистых оболочек, обычно были легкой или средней степени тяжести и не включали герпетическую экзему. О случаях герпетической экземы сообщалось отдельно, частота таких случаев была ниже у пациентов, получавших препарат Дупиксент[®], по сравнению с группой плацебо.

Подростки (в возрасте от 12 до 17 лет)

Безопасность применения Дупиксента[®] была оценена в исследовании с 251 пациентами в возрасте от 12 до 17 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения (AD-1526). Профиль безопасности в течение как 16, так и 52 недель был сопоставим с профилем безопасности взрослых пациентов, принимавших участие в исследованиях.

Безопасность при длительном применении Дупиксента[®] 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 Дупиксента® 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)

Безопасность препарата Дупиксент® изучали в исследовании при участии 367 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет с тяжелым атопическим дерматитом (AD-1652). Профиль безопасности препарата Дупиксент® в сочетании с топическими ГКС 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 топическими ГКС 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 топическими ГКС 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 топическими ГКС у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов и подростков с атопическим дерматитом.

Бронхиальная астма

Табл. 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	Очень часто	Эритема в месте инъекции (14,6 %)
	Часто	Отек в месте инъекции (4,8 %)
	Часто	Зуд в месте инъекции (4,7 %)
	Очень редко	Анафилаксия (0,04%)

Хронический полипозный риносинусит

Табл. 3. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Конъюнктивит (1,4 %)
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	Часто	Реакции в месте инъекции (3,4 %) Отек в месте инъекции (1,4 %)

Описание отдельных нежелательных реакций

Конъюнктивит

За время 52-недельного периода лечения в клиническом исследовании с одновременным применением топических ГКС (CHRONOS) конъюнктивит был зарегистрирован в 16 % случаев в группе пациентов, получавших Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели + топические ГКС (20 на 100 пациенто-лет), и в 9 % случаев, в группе плацебо + топические ГКС (10 на 100

пациенто-лет). В клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой частота конъюнктивита была схожей в группах, получающих препарат Дупиксент® или плацебо.

Герпетическая экзема и Herpes zoster

В клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом частота герпетической экземы была схожей в группах, получающих препарат Дупиксент® и в группе плацебо. По данным 16-недельных исследований монотерапии, *Herpes zoster* был зарегистрирован в <0,1 % случаев в группе, получающей 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 Дупиксент® + топические ГКС (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 или реакциях, подобных сывороточной болезни (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Эозинофилы

У пациентов, получавших препарат Дупиксент®, наблюдалось более высокое среднее начальное увеличение от исходного уровня эозинофилов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Количество эозинофилов снижалось почти до базовых уровней во время исследования.

Частота эозинофилии, вызванной лечением (≥ 500 клеток/мкл), была сходной в группах пациентов, получавших препарат Дупиксент® и плацебо. Эозинофилия, вызванная лечением (≥ 5000 клеток/мкл), была зарегистрирована менее чем у 2 % пациентов, получавших препарат Дупиксент®, и менее чем у 0,5 % пациентов, получавших плацебо.

Инфекции

Количество серьезных инфекций у пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом было сопоставимо у пациентов, принимавших Дупиксент® и плацебо.

В первичных исследованиях безопасности клинических исследованиях 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®, были зарегистрированы серьезные инфекции у 0,5 % пациентов, получавших дупилумаб и у 1,0 % 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.

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 хроническим полипозным риносинуситом не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций. В 24-недельном клиническом исследовании серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,7 % пациентов у пациентов, получавших Дупиксент® и у 1,1 % пациентов, получавших плацебо.

Сердечно-сосудистые события

В 1-летнем плацебо контролируемом исследовании у пациентов с бронхиальной астмой (QUEST) сердечно-сосудистые тромбоэмболические

события (сердечно-сосудистые смерти, нефатальные инфаркты миокарда и нефатальные инсульты) были зарегистрированы в 1 случае (0,2 %) в группе пациентов, получавших Дупиксент® 200 мг 1 раз в 2 недели; в 4 случаях (0,6 %) в группе пациентов, получавших 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 тромбоэмболические события (сердечно-сосудистые смерти, нефатальные инфаркты миокарда и нефатальные инсульты) были зарегистрированы в 1 случае (0,9 %) в группе пациентов, получавших Дупиксент® 300 мг 1 раз в 2 недели + топические ГКС; в 0 случаев (0,0 %) в группе пациентов, Дупиксент® 300 мг 1 раз в неделю + топические ГКС и в 1 случае (0,3 %) в группе плацебо + топические ГКС.

Иммуногенность

Как и все белковые лекарственные препараты, препарат Дупиксент® может вызывать аллергические реакции.

Примерно у 5 % пациентов с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой или хроническим полипозным риносинуситом, которые получали препарат Дупиксент® в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели в течение 52 недель, отмечалось образование антител против дупилумаба (АТ); приблизительно у 2 % пациентов АТ стойко сохранялись и приблизительно 2 % имели нейтрализующие антитела. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов детского возраста (от 6 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.

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 % зарегистрирован стойкий ответ со стороны АТ, 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 % АТ устойчиво сохранялись и приблизительно 4 % имели нейтрализующие антитела.

Независимо от возраста и популяции примерно у 2 - 4 % пациентов в группах плацебо в 52-недельных исследованиях имели 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 «Особые указания»)

Наблюдаемая частота стойкого сохранения антител и нейтрализующей активности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности используемого аналитического метода. Кроме того, наблюдаемая частота АТ-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.

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 явлений и незамедлительно назначать соответствующее симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 атопическим дерматитом получали еженедельно препарат Дупиксент® в дозе 300 мг в течение 16 недель. После 12 недель терапии дупилумабом пациентов вакцинировали вакциной Tdap (Т-клеточно-зависимая, Adacel®) и менингококковой полисахаридной вакциной (Т-клеточно-независимая, 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.

Взаимодействие с субстратами изоферментов CYP450

В клиническом исследовании, проведенном у пациентов с атопическим 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.

Особые указания

Гиперчувствительность

При возникновении системной реакции гиперчувствительности лечение препаратом Дупиксент® должно быть немедленно прекращено, и начата соответствующая терапия. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию, сывороточной болезни или реакциях, подобных сывороточной болезни и ангиоотеке (см. раздел «Побочное действие»).

Конъюнктивит

Конъюнктивит чаще встречался у пациентов с атопическим дерматитом, получавших препарат Дупиксент®. Большинство пациентов с конъюнктивитом выздоровели или выздоравливали в течение периода лечения. Среди пациентов с бронхиальной астмой частота конъюнктивита была низкой и сходной в группах, получавших препарат Дупиксент® и плацебо. Частота возникновения конъюнктивита у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом была низкой, но при этом в группах, получавших Дупиксент® частота была выше, чем в группах, получавших плацебо. Пациенты должны сообщать о первом появлении или ухудшении симптомов со стороны глаз своему лечащему врачу.

Эозинофильные состояния

У пациентов с бронхиальной астмой может развиваться серьезная системная эозинофилия, иногда в виде клинических признаков эозинофильной пневмонии или васкулита, соответствующих эозинофильному гранулематозу с полиангиитом, которые часто лечатся системными кортикостероидами. Эти события, как правило, но не всегда, могут быть связаны с сокращением приема пероральных кортикостероидов. 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 хроническом полипозном риносинусите. Связь между применением препарата Дупиксент® и этими состояниями не была установлена.

Симптомы обострения бронхиальной астмы или ухудшающееся состояние

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

Снижение дозы глюкокортикостероидов

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

Гельминтозы (глистные инвазии)

Пациенты с обнаруженным гельминтозом не включались в клинические исследования. Неизвестно, может ли препарат Дупиксент® повлиять на иммунный ответ при гельминтозах. 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.

Сопутствующие atopические заболевания

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

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

Для дозировки 150 мг/мл:

По 2,00 мл в одноразовый шприц/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/шприца с системой защиты с инструкцией по применению в картонную пачку с заклеенными клапанами.

Или

По 2 шприца/шприца с системой защиты в промежуточную картонную упаковку, по 3 промежуточных картонных упаковки с инструкцией по применению в картонную пачку с заклеенными клапанами.

На каждую картонную пачку нанесен анти контрафактный стикер.

Для дозировки 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 крышкой(-и).

По 1 или 2 шприца с системой защиты с инструкцией по применению в картонную пачку с заклеенными клапанами.

Или

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

На каждую картонную пачку нанесен анти контрафактный стикер.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Для дозировки 150 мг/мл – 36 мес.

Для дозировки 175 мг/мл – 24 мес.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО Санофи-авентис групп, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (150 мг/мл, 175 мг/мл; шприцы, шприцы с системой защиты)

Кук Фармика ЛЛС, США (150 мг/мл; шприцы)

Фасовщик (первичная упаковка)

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (150 мг/мл, 175 мг/мл; шприцы, шприцы с системой защиты)

Кук Фармика ЛЛС, США (150 мг/мл; шприцы)

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (150 мг/мл, 175 мг/мл; шприцы, шприцы с системой защиты)

Кук Фармика ЛЛС, США (150 мг/мл; шприцы)

ЗАО «Санофи-Авентис Восток»

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Выпускающий контроль качества

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия (150 мг/мл, 175 мг/мл; шприцы, шприцы с системой защиты)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Industriepark Hoechst - Brueningstrasse 50

H500, H590, H600 65926 Frankfurt am Main, Germany.

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (150 мг/мл, 175 мг/мл; шприцы, шприцы с системой защиты)

Sanofi Winthrop Industrie, France.

1051 boulevard Industriel 76580 Le Trait, France.

ЗАО «Санофи-Авентис Восток»

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

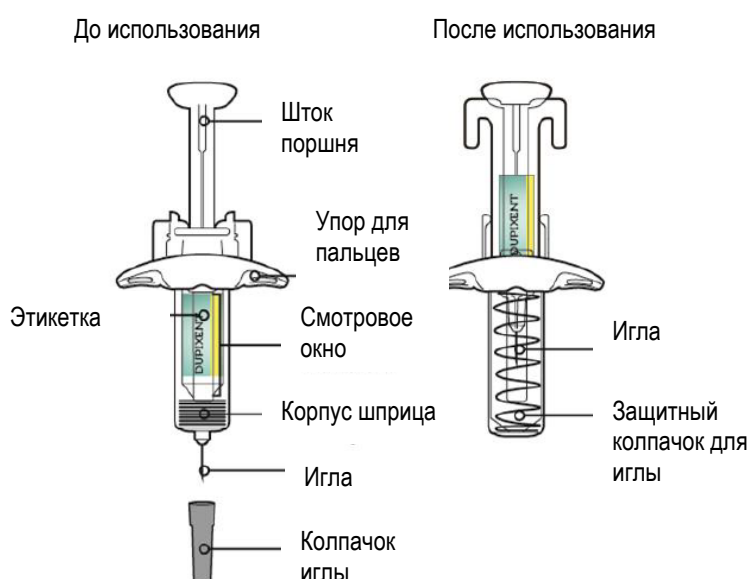
Факс: (495) 721-14-11.

В случае использования одноразового шприца с системой защиты, содержащего 300 мг препарата Дупиксент[®], к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата прилагается «Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент[®], 300 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты»

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

- Не пытайтесь провести инъекцию самостоятельно или с помощью кого-то до тех пор, пока лечащий врач или медицинский работник не обучат Вас правильной технике проведения подкожной инъекции.
- Перед использованием шприца внимательно прочитайте информацию по его использованию.
- Узнайте у своего лечащего врача, как часто Вам необходимо проводить инъекции препарата Дупиксент®.
- Попросите своего лечащего врача или медицинского работника показать, как правильно пользоваться шприцем, перед тем как в первый раз самостоятельно провести 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 Вы провели инъекцию.
- Не тяните шток поршня назад.
- Шприц не подлежит повторному использованию.

Как хранить шприц

- Храните шприцы в недоступном для детей месте.

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

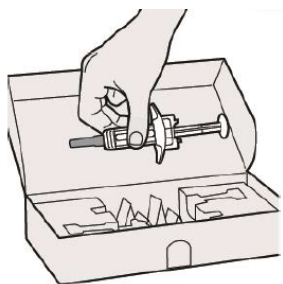
Извлеките шприц из картонной упаковки, взяв его за середину корпуса.



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 содержится 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.**

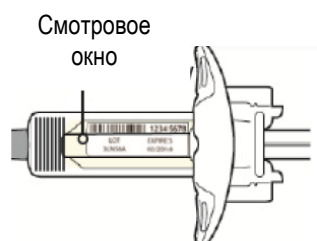


Шаг 3. Проверка

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.**



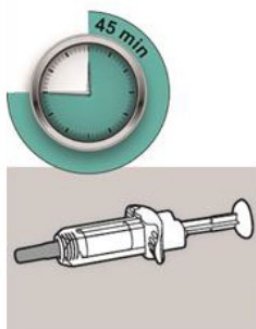
Шаг 4: Подождите 45 мин

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.

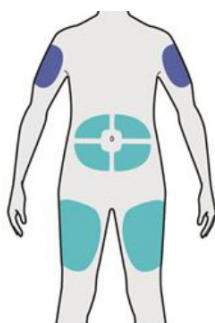




Шаг 5: Выбор места инъекции

Выберите место инъекции.

- Вы можете сделать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю часть живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка.
- Если инъекцию осуществляет другой человек, 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.**



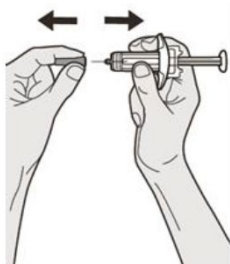
Шаг 7: Удаление колпачка иглы

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

 **Не надевайте колпачок обратно на иглу.**

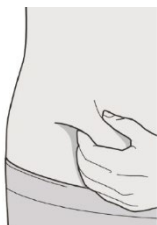
 **Не касайтесь иглы.**

Лекарственный препарат необходимо ввести сразу же после удаления колпачка иглы.



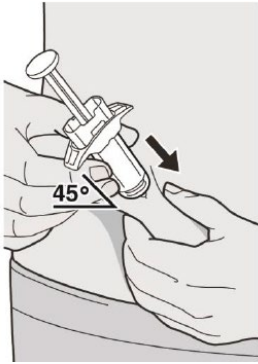
Шаг 8: Формирование складки кожи

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.

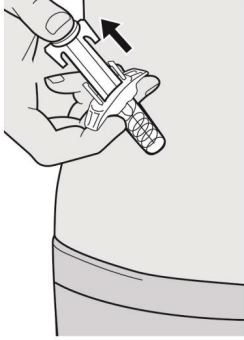
Слегка прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции, если Вы заметите кровь.



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.

Храните контейнер в недоступном для детей месте.

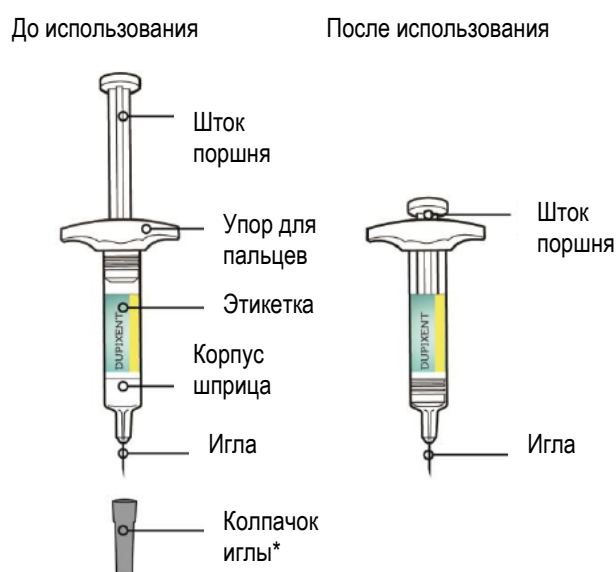


В случае использования одноразового шприца, содержащего 300 мг препарата Дупиксент[®], к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата прилагается «Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент[®], 300 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце»

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПОДГОТОВКЕ И ПРОВЕДЕНИЮ ИНЪЕКЦИИ ПРЕПАРАТА ДУПИКСЕНТ[®], 300 МГ В ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОМ ОДНОРАЗОВОМ ШПРИЦЕ

Перед началом применения препарата Дупиксент[®] в предварительно заполненном одноразовом шприце внимательно прочитайте эту инструкцию.

Элементы предварительно заполненного шприца показаны на рисунке ниже:



*Шприц может иметь твердый или мягкий колпачок иглы.

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

Важная информация

- Не пытайтесь провести инъекцию самостоятельно или с помощью кого-то до тех пор, пока лечащий врач или медицинский работник не обучат Вас правильной технике проведения подкожной инъекции.

- Перед использованием шприца внимательно прочитайте информацию по его использованию.
- Узнайте у своего лечащего врача, как часто Вам необходимо проводить инъекции препарата Дупиксент®.
- Попросите своего лечащего врача или медицинского работника показать, как правильно пользоваться шприцем, перед тем как в первый раз самостоятельно провести инъекцию препарата Дупиксент®.
- Рекомендуется менять место инъекции при каждом введении препарата.
- Не используйте шприц, если он 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.
- Не тяните шток поршня назад.
- Шприц не подлежит повторному использованию.

Как хранить шприц

- Храните шприцы в недоступном для детей месте.
- Храните неиспользуемые шприцы в оригинальной картонной упаковке в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С.
- После извлечения из холодильника, шприц следует оставить на 45 мин при комнатной температуре и дать возможность ему нагреться перед тем, как проводить 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

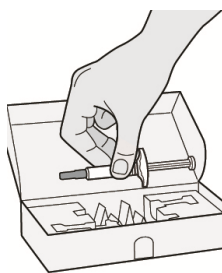
Извлеките шприц из картонной упаковки, взяв его за середину корпуса.



Не снимайте колпачок иглы до момента проведения инъекции.



Нельзя использовать шприц, если он был 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).

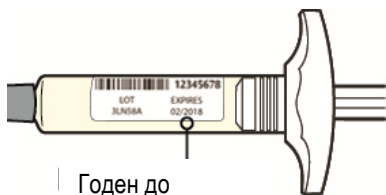
** не содержится в картонной упаковке.*

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.



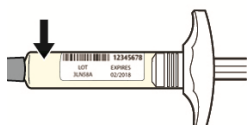
Шаг 3. Проверка

Осмотрите раствор в 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.



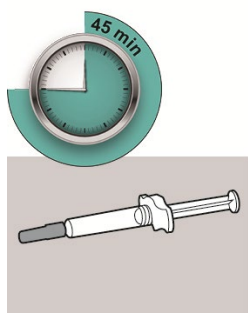
Не нагревайте шприц.



Не подвергайте шприц прямому воздействию солнечных лучей.



Шприц нельзя хранить при комнатной температуре более 14 дней.




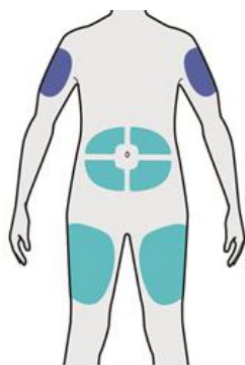
Шаг 5: Выбор места инъекции



Выберите место инъекции.

- Вы можете сделать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю часть живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка.

- Если инъекцию осуществляет другой человек, 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

Этап 6: Обработка участка 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.**



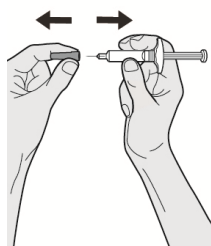
Шаг 7: Удаление колпачка иглы

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

 **Не надевайте колпачок иглы обратно на иглу.**

 **Не касайтесь иглы.**

Лекарственный препарат необходимо ввести сразу же после удаления колпачка иглы.



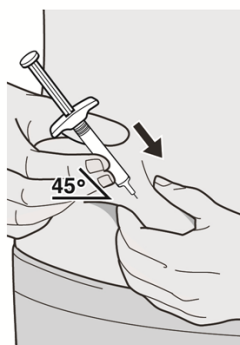
Шаг 8: Формирование складки кожи

Сформируйте складку кожи на участке инъекции, как показано на рисунке.



Шаг 9: Введение иглы

Полностью введите иглу в сформированную складку 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.



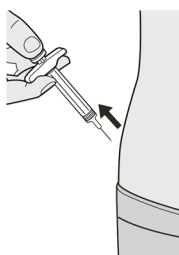
Шаг 11: Извлечение иглы

Извлеките иглу из кожи под тем же углом, под которым она была введена.

 **Не надевайте колпачок иглы снова на иглу.**

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

 **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.**

Храните контейнер в недоступном для детей месте.



В случае использования одноразового шприца с системой защиты, содержащего 200 мг препарата Дупиксент[®], к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата прилагается «Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Дупиксент[®], 200 мг в предварительно заполненном одноразовом шприце с системой защиты»

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

- Не пытайтесь провести инъекцию самостоятельно или с помощью кого-то до тех пор, пока лечащий врач или медицинский работник не обучат Вас правильной технике проведения подкожной инъекции.
- Перед использованием шприца внимательно прочитайте информацию по его использованию.
- Узнайте у своего лечащего врача, как часто Вам необходимо проводить инъекции препарата Дупиксент®.
- Попросите своего лечащего врача или медицинского работника показать, как правильно пользоваться шприцем, перед тем как в первый раз самостоятельно провести 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 Вы провели инъекцию.
- Не тяните шток поршня назад.
- Шприц не подлежит повторному использованию.

Как хранить шприц

- Храните шприцы в недоступном для детей месте.
- Храните неиспользуемые шприцы в оригинальной картонной упаковке в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С.

- 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

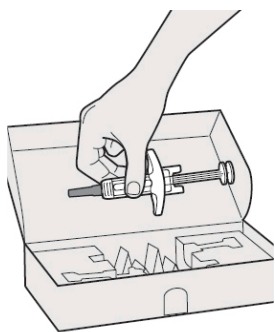
Извлеките шприц из картонной упаковки, взяв его за середину корпуса.



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:

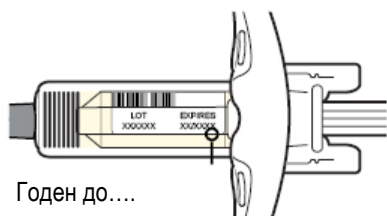
- предварительно заполненный шприц;
- 1 салфетка, смоченная спиртом;*
- 1 ватный тампон или марлевая салфетка;*
- устойчивый к проколам контейнер* (см. Шаг 12).

** не содержится 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.



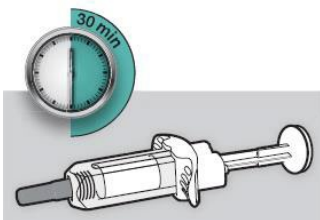
Шаг 4: Подождите 30 мин

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

⚠ Не нагревайте шприц.

⚠ Не подвергайте шприц прямому воздействию солнечных лучей.

⚠ Шприц нельзя хранить при комнатной температуре более 14 дней.

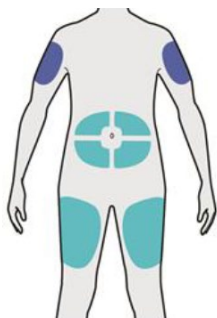




Шаг 5: Выбор места инъекции

Выберите место инъекции.

- Вы можете сделать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю часть живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка.
- Если инъекцию осуществляет другой человек, 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.



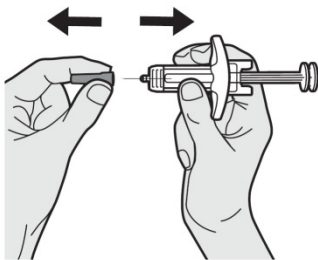
Шаг 7: Удаление колпачка иглы

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.



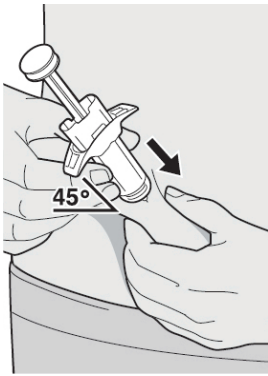
Шаг 8: Формирование складки кожи

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.

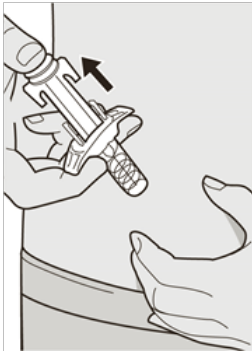
Слегка прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции, если Вы заметите кровь.



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.

Храните контейнер в недоступном для детей месте.

