

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz do jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bledożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Astma

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Świerzbiączka guzkowa (PN, ang. Prurigo Nodularis)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE, ang. Eosinophilic Esophagitis)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat określono w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 2.

Tabela 2: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|---|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) |

* dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat określono w Tabeli 3.

Tabela 3: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie (Q4W) |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie (Q4W) |

Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.

Astma

Dorośli i młodzież

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:

- W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
- Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 4.

Tabela 4: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

| Masa ciała | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|--------------------------|--|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co cztery tygodnie (Q4W) |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W) |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) |

W przypadku dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, należy stosować dawkowanie zalecane w Tabeli 2.

Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem (patrz punkt 5.1). Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo (patrz punkt 4.4).

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.

Świerzbiączka guzkowa (PN)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podania miejscowego lub bez nich.

Dane z badań klinicznych oceniających PN są dostępne dla pacjentów leczonych przez okres do 24 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia PN.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dawka 300 mg raz na tydzień (QW).

Nie badano stosowania dupilumabu w dawce 300 mg QW u pacjentów z EoE o masie ciała poniżej 40 kg.

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Badano stosowanie dupilumabu w dawce 300 mg QW przez okres do 52 tygodni. Nie badano podawania leku przez okres dłuższy niż 52 tygodnie.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki podawanej raz na tydzień, należy podać dawkę jak najszybciej, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą i EoE w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub z CRSwNP lub z PN (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała < 5 kg. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z PN w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z EoE w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji.

Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.

Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca.

Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nagłe zaostrzenia astmy

Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Kortykosteroidy

Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu (patrz punkt 4.8).

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającemu EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (patrz punkt 4.8).

Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącą astmą

Pacjenci stosujący dupilumab ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Szczepienia

Należy unikać jednoczesnego podawania żywych i żywych atenuowanych szczepionek z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Nie są dostępne dane kliniczne, które mogłyby stanowić podstawę bardziej szczegółowych wytycznych dotyczących podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych dupilumabem. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Tdap i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Odpowiedzi immunologiczne na szczepienie oceniano w badaniu, w którym pacjenci z atopowym zapaleniem skóry byli leczeni dawką 300 mg dupilumabu podawanego raz na tydzień przez 16 tygodni. Po 12 tygodniach podawania dupilumabu pacjentów szczepiono szczepionką Tdap (zależną od limfocytów T) i szczepionką polisacharydową przeciw meningokokom (niezależną od limfocytów T), 4 tygodnie później oceniano odpowiedzi immunologiczne. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na szczepionkę przeciw tężcowi i szczepionkę polisacharydową przeciw meningokokom było podobne u pacjentów leczonych dupilumabem i otrzymujących placebo. W badaniu nie stwierdzono niekorzystnych interakcji pomiędzy którąkolwiek ze szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów a dupilumabem.

W świetle powyższego pacjenci otrzymujący dupilumab mogą być równocześnie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi lub niezawierającymi żywych drobnoustrojów. Aby uzyskać informacje na temat żywych szczepionek, patrz punkt 4.4.

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oceniano wpływ dupilumabu na farmakokinetykę substratów cytochromu CYP. Dane zebrane z tego badania nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ dupilumabu na aktywność izoenzymów CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP2C9.

Nie przewiduje się wpływu dupilumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Na podstawie analizy populacji, zazwyczaj jednoczesne stosowanie produktów leczniczych nie miało wpływu na farmakokinetykę dupilumabu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania dupilumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na płodność (patrz punkt 5.3). W czasie ciąży dupilumab należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dupilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie

dupilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dupilumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. U pacjentów z EoE zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przedstawione w Tabeli 5 uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W Tabeli 5 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Lista działań niepożądanych

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|--|---|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | Często | Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej* |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | Często | Eozynofilia |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | Niezbyt często Rzadko | Obrzęk naczynioruchowy# Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza Reakcje podobne do choroby posurowiczej |
| <i>Zaburzenia oka</i> | Często Niezbyt często Rzadko | Alergiczne zapalenie spojówek* Zapalenie rogówki*# Zapalenie powiek*† Świąd oka*† Zespół suchego oka*† Wrzodziejące zapalenie rogówki*†# |

| | | |
|--|----------------|---|
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Niezbyt często | Wysypka na twarzy [#] |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Często | Ból stawów [#] |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Często | Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie) |

* zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

† częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często.

zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego, choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP i PN częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP lub PN nie odnotowano przypadków wystąpienia zapalenia rogówki. Wśród pacjentów z EoE, częstość występowania zapalenia spojówek była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju EoE nie stwierdzono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z PN nie zaobserwowano

zwiększenia średniej liczby eozynofiliów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EoE, średnia i mediana liczby eozynofiliów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania (w częściach A i B badania TREET).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u $<3\%$ pacjentów leczonych dupilumabem oraz u $<0,5\%$ pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2; TREET części A i B).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ($\geq 5\ 000$ komórek/mikrolitr) odnotowano u $8,4\%$ pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofiliów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia.

Zakażenia

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u $1,0\%$ pacjentów otrzymujących placebo i $0,5\%$ pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u $0,6\%$ pacjentów otrzymujących placebo i $0,2\%$ pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u $1,0\%$ pacjentów otrzymujących dupilumab i $1,1\%$ pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST, ciężkie zakażenia zgłoszono u $1,3\%$ pacjentów otrzymujących dupilumab i $1,4\%$ pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u $1,3\%$ pacjentów leczonych dupilumabem i $1,3\%$ pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PN. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u $1,3\%$ pacjentów leczonych dupilumabem i $1,3\%$ pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EoE, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab ($32,0\%$) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($24,8\%$). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u $0,5\%$ pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością.

Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelekowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania.

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwleukowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z PN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat.

U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwleukowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące.

U około 1% pacjentów z EoE, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW lub 300 mg Q2W przez 24 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; 0% pacjentów wykazywało trwałe odpowiedzi ADA, a około 0,5% miało przeciwciała neutralizujące.

Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące.

U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowicznej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1652) z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS oceniano w badaniu (AD-1539) z udziałem 161 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w którym uwzględniono podgrupę 124 pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS

przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry.

Astma

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Do 52-tygodniowego badania QUEST włączono łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 89 uczestników z grupy młodzieży, którzy zostali włączeni do otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (TRAVERSE). W ramach tego badania pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w badaniu TRAVERSE był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach z udziałem pacjentów z astmą w okresie do 52 tygodni leczenia.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie VOYAGE) zgłoszono występowanie owsicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie otrzymującej dupilumab i żadnego w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie przypadki owsicy były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a pacjenci otrzymali leczenie przeciwoowcze bez przerywania leczenia dupilumabem.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofili $\geq 3\ 000$ komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

EoE

Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EoE. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526, AD-1652 oraz AD-1539. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

W wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

Astma

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

CRSwNP

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Eozynofilowe zapalenie przelyku

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania dupilumabu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i natychmiast włączyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH05.

Mechanizm działania

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma, CRSwNP, PN i EoE. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry leczenie dupilumabem wiązało się ze zmniejszeniem, w stosunku do stanu wyjściowego, stężenia biomarkerów odporności typu 2, takich jak chemokina regulowana przez grasicę i aktywację (TARC/CCL17, ang. *Thymus and Activation-Regulated Chemokine*), całkowite stężenie IgE w surowicy i stężenie IgE swoistych alergenowo w surowicy. W trakcie leczenia dupilumabem, u osób dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, obserwowano zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), biomarkera aktywności i nasilenia choroby.

U dorosłych i młodzieży z astmą, leczenie dupilumabem, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Redukcja biomarkerów zapalnych typu 2 była porównywalna w przypadku obu schematów leczenia 200 mg Q2W oraz 300 mg Q2W.

U dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Markery te zostały prawie maksymalnie stłumione po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których poziom zmniejszał się wolniej. Efekty te utrzymywały się w trakcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w atopowym zapaleniu skóry

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii oraz z równocześnie podawanymi miejscowo kortykosteroidami oceniano w trzech głównych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS) z udziałem 2119 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *Body Surface Area*) $\geq 10\%$. Do trzech omawianych badań kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

We wszystkich trzech badaniach pacjenci otrzymywali dupilumab we wstrzyknięciach podskórnych (sc.) podawanych jako: 1) początkowa dawka 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie (Q2W); lub 2) początkowa dawka 600 mg dupilumabu w 1. dniu, a następnie dawka 300 mg raz na tydzień (QW); 3) identycznie wyglądające placebo. W razie potrzeby opanowania nietolerowanych objawów atopowego zapalenia skóry u pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe (m.in. miejscowe steroidy o większej sile działania lub ogólne leki immunosupresyjne), o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

Punkty końcowe

We wszystkich trzech głównych badaniach równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4 oraz odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 75% wskaźnika EASI (EASI-75). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe i inne istotnie klinicznie drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w Tabeli 6.

Charakterystyka wyjściowa

W badaniach oceniających monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) we wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek wynosił 38,3 lat, średnia masa ciała wynosiła 76,9 kg, 42,1% stanowiły kobiety, 68,1% stanowiły osoby rasy białej, 21,8% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 6,8% osoby rasy czarnej. W tych badaniach u 51,6% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS) i u 48,3% wynosił 4 (ciężkie AZS), a 32,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił 33,0, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,4, wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowany na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 20,5, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) wynosił 15,0, a wyjściowy średni całkowity wynik oceny wg szpitalnej skali oceny lęku i depresji (HADS, ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) wynosił 13,3.

W badaniu oceniającym leczenie z równoczesnym stosowaniem MKS (CHRONOS) we wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek wynosił 37,1 lat, średnia masa ciała wynosiła 74,5 kg, 39,7% stanowiły kobiety, 66,2% stanowiły osoby rasy białej, 27,2% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 4,6% osoby rasy czarnej. W tych badaniach u 53,1% pacjentów wyjściowy wynik wg skali IGA wynosił 3 i u 46,9% wynosił 4, a 33,6% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił 32,5, wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali NRS wynosił 7,3, wyjściowy średni wskaźnik POEM wynosił 20,1, wyjściowy średni wskaźnik DLQI wynosił 14,5, a wyjściowy średni całkowity wynik oceny wg skali HADS wynosił 12,7.

Odpowiedź kliniczna

16-tygodniowe badania oceniające monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) oraz 52-tygodniowe badanie oceniające leczenie z równoczesnym stosowaniem MKS (CHRONOS)

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano odpowiedź IGA 0 lub 1, EASI-75 i (lub) poprawę o ≥ 4 punkty wyniku oceny świądu wg skali NRS (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (patrz Tabela 6).

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab w monoterapii lub z MKS uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu ze stosowaniem placebo lub placebo i MKS (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 2 tygodniach; $p < 0,01$ oraz $p < 0,05$).

W badaniu CHRONOS utrzymujący się efekt leczenia dupilumabem obserwowano do 52 tygodnia (patrz Tabela 6).

Wyniki oceny skuteczności dla równorzędnych pierwszorzędowych, kluczowych drugorzędowych i innych klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych dla wszystkich trzech badań przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach (FAS) oraz z równoczesnym stosowaniem MKS^a po 16 i po 52 tygodniach

| | SOLO 1 tydzień 16 (FAS) ^b | | SOLO 2 tydzień 16 (FAS) ^b | | CHRONOS tydzień 16 (FAS) ^h | | CHRONOS tydzień 52 (FAS tydzień 52) ^h | |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| | Placebo | Dupilumab 300 mg Q2W | Placebo | Dupilumab 300 mg Q2W | Placebo + MKS | Dupilumab 300 Q2W + MKS | Placebo + MKS | Dupilumab 300 mg Q2W + MKS |
| Randomizowani pacjenci | 224 | 224 | 236 | 233 | 315 | 106 | 264 | 89 |
| IGA 0 lub 1 ^c , % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 10,3% | 37,9% ^g | 8,5% | 36,1% ^g | 12,4% | 38,7% ^g | 12,5% | 36,0% ^g |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 24,6% | 68,8% ^g | 22,0% | 65,2% ^g | 37,5% | 80,2% ^j | 29,9% | 78,7% ^j |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 14,7% | 51,3% ^g | 11,9% | 44,2% ^g | 23,2% | 68,9% ^g | 21,6% | 65,2% ^g |
| EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 7,6% | 35,7% ^g | 7,2% | 30,0% ^g | 11,1% | 39,6% ^j | 15,5% | 50,6% ^j |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE) | -26,1% (3,02) | -51,0% ^g (2,50) | -15,4% (2,98) | -44,3% ^g (2,28) | -30,3% (2,36) | -56,6% ^g (3,95) | -31,7% (3,95) | -57,0% ⁱ (6,17) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥ 4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^{d, e, f} | 12,3% (26/212) | 40,8% ^g (87/213) | 9,5% (21/221) | 36,0% ^g (81/225) | 19,7% (59/299) | 58,8% ^g (60/102) | 12,9% (32/249) | 51,2% ^g (44/86) |

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy

^a wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe miejscowymi kortykosteroidami i pacjenci mogli stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny

^b całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS, ang. *Full Analysis Set*) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

^c pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4

^d pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie

^e liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świądu wg skali NRS ≥ 4 jako wartość odniesienia

^f u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących dupilumab uzyskano poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS o ≥ 4 punkty w porównaniu z placebo po 2 tygodniach ($p < 0,01$)

^g wartość $p < 0,0001$, istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności

^h całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów. FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej

ⁱ nominalna wartość $p = 0,0005$

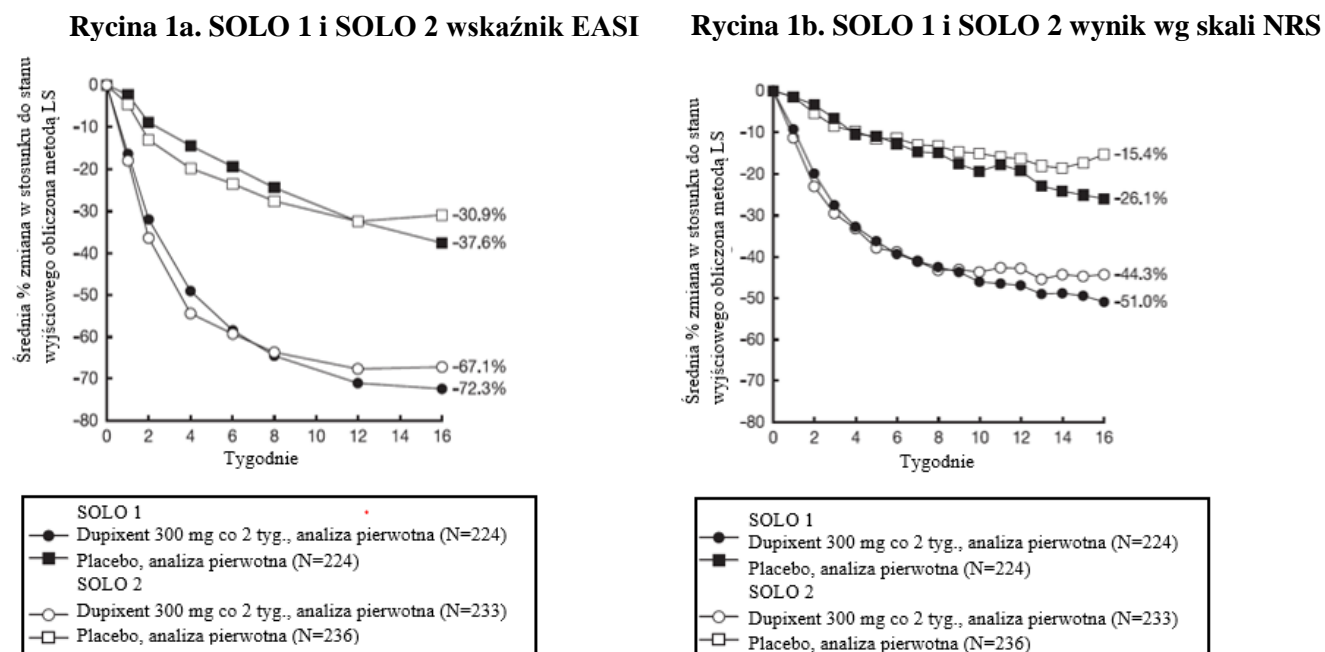
^j nominalna wartość $p < 0,0001$

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS obserwowano podobne wyniki u pacjentów otrzymujących Dupilumab w dawce 300 mg QW.

Na Rycinie 1a i Rycinie 1b przedstawiono średnią procentową zmianę wskaźnika EASI i wyniku oceny wg skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach SOLO 1 i SOLO 2.

Na Rycinie 2a i Rycinie 2b przedstawiono średnią procentową zmianę wskaźnika EASI i wyniku oceny wg skali NRS po 52 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w badaniu CHRONOS

Rycina 1: Średnia procentowa zmiana wskaźnika EASI (Rycina 1a) i wyniku oceny wg skali NRS (Rycina 1b) w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach SOLO 1^a i SOLO 2^a (FAS)^b



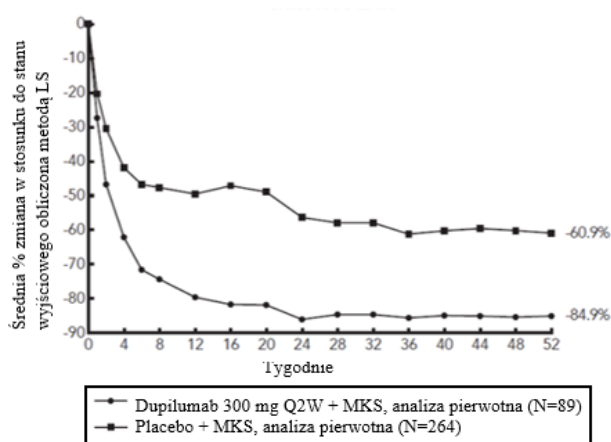
LS = metoda najmniejszych kwadratów

^a W analizach pierwotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.

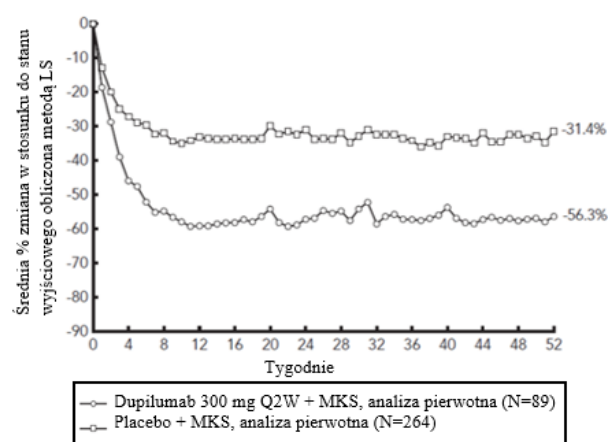
^b Całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

Rycina 2: Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI i wyniku oceny świądu wg skali NRS w badaniu CHRONOS^a (FAS po 52 tygodniach)^b

Rycina 2a. CHRONOS wskaźnik EASI



Rycina 2b. CHRONOS wynik oceny świądu wg skali NRS



LS = metoda najmniejszych kwadratów

^a W analizach pierwotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.

^b FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej

Efekty leczenia w podgrupach (na podstawie masy ciała, wieku, płci, rasy i leczenia podstawowego, w tym lekami immunosupresyjnymi) w badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS były zgodne z wynikami w całej badanej populacji w każdym z tych badań.

Odpowiedź kliniczna u pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną w wyniku leczenia cyklosporyną, nietolerujących tego leku lub u których leczenie to było niezalecane (badanie CAFE)

W badaniu CAFE oceniano skuteczność stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo podczas 16-tygodniowego okresu leczenia, w trakcie którego stosowano go równocześnie z MKS, u dorosłych pacjentów z AZS niewystarczająco kontrolowanych cyklosporyną podawaną doustnie lub nietolerujących tego leku, lub gdy leczenie to było aktualnie przeciwwskazane czy niezalecane ze względów medycznych.

Do badania włączono łącznie 325 pacjentów, z których 210 stosowało cyklosporynę w przeszłości i 115 nigdy jej nie stosowało, ponieważ leczenie nią było niezalecane ze względów medycznych. Średni wiek wynosił 38,4 lat, 38,8% stanowiły kobiety; średni wyjściowy wynik oceny wg skali EASI wynosił 33,1; średni procent zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *Body Surface Area*) wynosił 55,7; średni wyjściowy tygodniowy wskaźnik oceny świądu NRS wynosił 6,4 i wyjściowy średni wskaźnik DLQI wynosił 13,8.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75) i drugorzędowe punkty końcowe w 16-tygodniowym badaniu CAFE zestawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu CAFE

| | Placebo + MKS | Dupilumab 300 mg Q2W + MKS | Dupilumab 300 mg QW+ MKS |
|--|---------------|----------------------------|--------------------------|
| Randomizowani pacjenci | 108 | 107 | 110 |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie | 29,6% | 62,6% | 59,1% |

| | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -46,6 (2,76) | -79,8 (2,59) | -78,2 (2,55) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -25,4% (3,39) | -53,9% (3,14) | -51,7% (3,09) |
| DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) | -4,5 (0,49) | -9,5 (0,46) | -8,8 (0,45) |

(wszystkie wartości $p < 0,0001$ istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

W podgrupie pacjentów przypominających populację badania CAFE, objętej 52-tygodniowym badaniem CHRONOS, u 69,6% pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg Q2W uzyskano EASI-75, wobec 18,0% pacjentów otrzymujących placebo po 16 tygodniach i 52,4% pacjentów otrzymujących dupilumab w dawce 300 mg Q2W wobec 18,6% pacjentów otrzymujących placebo po 52 tygodniach. W tej podgrupie procentowa zmiana wyniku oceny świądu wg skali NRS w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -51,4% wobec -30,2% po 16 tygodniach oraz -54,8% wobec -30,9% po 52 tygodniach odpowiednio w grupie leczonej wg schematu dawkowania dupilumabu 300 mg Q2W i w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie podtrzymujące i czas trwania odpowiedzi na leczenie (badanie SOLO CONTINUE)

W celu dokonania oceny utrzymywania się i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, pacjenci leczeni dupilumabem przez 16 tygodni w badaniach SOLO 1 i SOLO 2, u których uzyskano wskaźnik IGA 0 lub 1 lub EASI-75, byli ponownie zrandomizowani w ramach badania SOLO CONTINUE, do dodatkowego 36-tygodniowego leczenia dupilumabem lub placebo, przez skumulowany okres leczenia wynoszący 52 tygodnie. Punkty końcowe były oceniane po 51 lub 52 tygodniach.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły różnicę pomiędzy stanem wyjściowym (tydzień 0) i po okresie 36 tygodni w procentowej zmianie wskaźnika EASI w badaniach SOLO 1 i SOLO 2 oraz w odsetku pacjentów z EASI-75 po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI-75.

U pacjentów, którzy kontynuowali ten sam schemat dawkowania w badaniach SOLO 1 i SOLO 2 (300 mg Q2W lub 300 mg QW) wykazano optymalny wynik w utrzymaniu odpowiedzi klinicznej, podczas gdy skuteczność leczenia w innych schematach dawkowania malała zależnie od dawki.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe po 52 tygodniach badania SOLO CONTINUE są przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu SOLO CONTINUE

| | Placebo | Dupilumab 300 mg | | |
|---|----------------|------------------|------------------|------------------|
| | | Q8W | Q4W | Q2W/QW |
| | N=83 | N=84 | N=86 | N=169 |
| Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe | | | | |
| Średnia procentowa zmiana (SE) po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI uzyskanego w badaniu podstawowym obliczona metodą LS | 21,7 (3,13) | 6,8*** (2,43) | 3,8*** (2,28) | 0,1*** (1,74) |

| | | | | |
|---|------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| Odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75 po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, n (%) | 24/79 (30,4%) | 45/82* (54,9%) | 49/84** (58,3%) | 116/162*** (71,6%) |
| Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe | | | | |
| Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź IGA w zakresie 1 punktu po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%) | 18/63 (28,6) | 32/64† (50,0) | 41/66** (62,1) | 89/126*** (70,6) |
| Odsetek pacjentów z wynikiem IGA (0,1) po 36 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%) | 9/63 (14,3) | 21/64† (32,8) | 29/66** (43,9) | 68/126*** (54,0) |
| Odsetek pacjentów, których wynik oceny świądu wg skali NRS zwiększył się o 3 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 35 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem oceny świądu wg skali NRS ≤7 na początku badania, n (%) | 56/80 (70,0) | 45/81 (55,6) | 41/83† (49,4) | 57/168*** (33,9) |

†wartość p <0,05, *wartość p <0,01, **wartość p <0,001, ***wartość p ≤0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

W badaniu SOLO CONTINUE zaobserwowano tendencję do zwiększania wytwarzania ADA podczas leczenia, przy zwiększającym się odstępie czasowym pomiędzy dawkowaniem. Wytwarzanie ADA w zależności od schematu leczenia: QW: 1,2%, Q2W: 4,3%, Q4W: 6,0%, Q8W: 11,7%. Reakcje w postaci wytwarzania ADA utrzymujące się przez więcej niż 12 tygodni wystąpiły: QW: 0,0%, Q2W: 1,4%, Q4W: 0,0%, Q8W: 2,6%.

Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

W obu badaniach oceniających monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) w obu grupach stosujących dupilumab, w dawce 300 mg Q2W i w dawce 300 mg QW, stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta i wpływu AZS na sen, objawy lęku i depresji mierzonych wg skali HADS i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (patrz Tabela 9).

Podobnie w badaniu oceniającym leczenie z równoczesnym podawaniem MKS (CHRONOS), stosowanie dupilumabu 300 mg Q2W i MKS oraz dupilumabu 300 mg QW i MKS prowadziło do poprawy objawów zgłaszanych przez pacjentów oraz wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 52 tygodniach, w porównaniu ze stosowaniem placebo i MKS (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe oceny stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach oraz z równoczesnym stosowaniem MKS po 16 i 52 tygodniach

| | SOLO 1 tydzień 16 (FAS) | | SOLO 2 tydzień 16 (FAS) | | CHRONOS tydzień 16 (FAS) | | CHRONOS tydzień 52 (FAS tydzień 52) | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Placebo | Dupilumab 300 mg Q2W | Placebo | Dupilumab 300 mg Q2W | Placebo | Dupilumab 300 mg Q2W + MKS | Placebo + MKS | Dupilumab 300 mg Q2W + MKS |
| <i>Randomizowani pacjenci</i> | 224 | 224 | 236 | 233 | 315 | 106 | 264 | 89 |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) | -5,3 (0,50) | -9,3 ^a (0,40) | -3,6 (0,50) | -9,3 ^a (0,38) | -5,8 (0,34) | -10,0 ^f (0,50) | -7,2 (0,40) | -11,4 ^f (0,57) |
| POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) | -5,1 (0,67) | -11,6 ^a (0,49) | -3,3 (0,55) | -10,2 ^a (0,49) | -5,3 (0,41) | -12,7 ^f (0,64) | -7,0 (0,57) | -14,2 ^f (0,78) |
| HADS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) | -3,0 (0,65) | -5,2 ^b (0,54) | -0,8 (0,44) | -5,1 ^a (0,39) | -4,0 (0,37) | -4,9 ^c (0,58) | -3,8 (0,47) | -5,5 ^e (0,71) |
| | | | | | | | | |
| DLQI (poprawa o ≥ 4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 30,5% (65/213) | 64,1% ^f (134/209) | 27,6% (62/225) | 73,1% ^f (163/223) | 43,0% (129/300) | 74,3% ^f (231/311) | 30,3% (77/254) | 80,0% ^f (68/85) |
| | | | | | | | | |
| POEM (poprawa o ≥ 4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^d | 26,9% (60/223) | 67,6% ^f (150/222) | 24,4% (57/234) | 71,7% ^f (167/233) | 36,9% (115/312) | 77,4% ^f (246/318) | 26,1% (68/261) | 76,4% ^f (68/89) |
| | | | | | | | | |
| Pacjenci, u których uzyskano wynik oceny wg podskali HADS-łęk i HADS-depresja $<8\%$ ^d | 12,4% (12/97) | 41,0% ^f (41/100) | 6,1% (7/115) | 39,5% ^f (51/129) | 26,4% (39/148) | 47,4% ^g (73/154) | 18,0% (24/133) | 43,4% ^g (23/53) |

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy

^a wartość $p < 0,0001$, ^b wartość $p < 0,001$, ^c wartość $p < 0,05$ (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

^d liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świada wg skali DLQI, POEM i HADS jako wartość odniesienia

^e nominalna wartość $p < 0,05$, ^f nominalna wartość $p < 0,00001$, ^g wartość $p < 0,001$

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS obserwowano podobne wyniki u pacjentów otrzymujących dupilumab w dawce 300 mg QW.

Młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 12 do 17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii u młodzieży oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1526) z udziałem 251 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 w skali nasilenia od 0 do 4, wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 w skali od 0 do 72 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała BSA $\geq 10\%$. Do badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

Pacjenci otrzymywali dupilumab podawany we wstrzyknięciach podskórnych (*sc.*) zarówno jako: 1) początkową dawkę 400 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała <60 kg lub początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q2W w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała ≥60 kg; lub 2) początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W, niezależnie od początkowej masy ciała; 3) identycznie wyglądające placebo. W razie potrzeby opanowania nietolerowanych objawów u pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 14,5 roku, średnia masa ciała 59,4 kg, 41,0% stanowiły dziewczęta, 62,5% stanowiły osoby rasy białej, 15,1% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 12,0% osoby rasy czarnej. W stanie wyjściowym u 46,2% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS), u 53,8% wynosił 4 (ciężkie AZS), średnia wartość BSA wynosiła 56,5%, a 42,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI w stanie wyjściowym wynosił 35,5, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,6, wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowanej na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 21, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych u dzieci (CDLQI, ang. *Children Dermatology Life Quality Index*) wynosił 13,6. Ogólnie, 92,0% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 65,6% miało alergiczny nieżyt nosa; 53,6% miało astmę i 60,8% alergię pokarmową.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) z co najmniej 2-punktową poprawą oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki oceny skuteczności stosowania po 16 tygodniach w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry po 16 tygodniach (FAS)

| | AD-1526 (FAS) ^a | |
|--|----------------------------|--|
| | Placebo | Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg (≥60 kg) co 2 tyg. |
| Randomizowani pacjenci | 85^a | 82^a |
| IGA 0 lub 1 ^b , % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 2,4% | 24,4% ^d |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 12,9% | 61,0% ^d |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 8,2% | 41,5% ^d |
| EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 2,4% | 23,2% ^d |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -23,6% (5,49) | -65,9% ^d (3,99) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -19,0% (4,09) | -47,9% ^d (3,43) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 4,8% | 36,6% ^d |

| | AD-1526 (FAS) ^a | |
|--|----------------------------|--|
| | Placebo | Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg (≥60 kg) co 2 tyg. |
| CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -5,1 (0,62) | -8,5 ^d (0,50) |
| CDLQI, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 19,7% | 60,6% ^e |
| POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -3,8 (0,96) | -10,1 ^d (0,76) |
| POEM, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 9,5% | 63,4% ^e |

^a całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

^b pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4

^c pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie (58,8% i 20,7% odpowiednio w grupach placebo i dupilumabu)

^d wartość p <0,0001 (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

^e nominalna wartość p <0,0001

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo zastosowano leczenie ratunkowe (miejscowe kortykosteroidy, kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym) w porównaniu z grupą otrzymującą dupilumab (odpowiednio 58,8% i 20,7%).

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥4 punkty już po 4 tygodniach; p <0,001) i odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg wyniku oceny świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminowa skuteczność dupilumabu u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, która uczestniczyła w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu, była oceniana w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1652) z udziałem 367 uczestników w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym przez badaczy na 4 w skali IGA (skala od 0 do 4), EASI ≥21 (skala od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała BSA ≥15%. Kwalifikujący się pacjenci włączeni do tego badania mieli wcześniej niewystarczającą odpowiedź na leki stosowane miejscowo. Do badania kwalifikowano pacjentów według początkowej masy ciała (<30 kg; ≥30 kg).

Pacjenci z grupy otrzymującej dupilumab Q2W + MKS o początkowej masie ciała <30 kg, otrzymali początkową dawkę 200 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 100 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia, a pacjenci z początkową masą ciała ≥30 kg otrzymali początkową dawkę 400 mg w 1. dniu, a następnie 200 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia. Pacjenci w grupie otrzymującej dupilumab Q4W + MKS otrzymali

początkową dawkę 600 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, niezależnie od początkowej masy ciała.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 8,5 lat, średnia masa ciała 29,8 kg, 50,1% stanowiły dziewczęta, 69,2% stanowiły osoby rasy białej, 16,9% osoby rasy czarnej i 7,6% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 57,6%, a 16,9% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 37,9, uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,8 w skali 0-10, średnia wyjściowa ocena SCORAD wynosiła 73,6, wyjściowy wynik POEM wynosił 20,9, a wyjściowy wynik CDLQI wynosił 15,1. Ogólnie, 91,7% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 64,4% miało alergię pokarmową, 62,7% miało inne alergię, 60,2% miało alergiczny nieżyt nosa, a 46,7% miało astmę.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) przy co najmniej 2-punktowej poprawie oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI), w porównaniu do stanu wyjściowego po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Tabela 11 prezentuje wyniki według wyjściowej masy ciała dla zatwierdzonych schematów dawkowania.

Tabela 11: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu + MKS w badaniu AD-1652 po 16 tygodniach (FAS)^a

| | Dupilumab 300 mg Q4W^d + MKS | Placebo + MKS | Dupilumab 200 mg Q2W^e + MKS | Placebo + MKS |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | (N=122) | (N=123) | (N=59) | (N=62) |
| | ≥15 kg | ≥15 kg | ≥30 kg | ≥30 kg |
| IGA 0 lub 1 ^b , % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 32,8% ^f | 11,4% | 39,0% ^h | 9,7% |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 91,0% ^f | 43,1% | 86,4% ^g | 43,5% |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 69,7% ^f | 26,8% | 74,6% ^g | 25,8% |
| EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 41,8% ^f | 7,3% | 35,6% ^h | 8,1% |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -82,1% ^f (2,37) | -48,6% (2,46) | -80,4% ^g (3,61) | -48,3% (3,63) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -54,6% ^f (2,89) | -25,9% (2,90) | -58,2% ^g (4,01) | -25,0% (3,95) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 50,8% ^f | 12,3% | 61,4% ^g | 12,9% |
| CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -10,6 ^f (0,47) | -6,4 (0,51) | -9,8 ^g (0,63) | -5,6 (0,66) |

| | | | | |
|---|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| CDLQI, (poprawa o ≥ 6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 77,3% ^g | 38,8% | 80,8% ^g | 35,8% |
| POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -13,6 ^f (0,65) | -5,3 (0,69) | -13,6 ^g (0,90) | -4,7 (0,91) |
| POEM, (poprawa o ≥ 6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 81,7% ^g | 32,0% | 79,3% ^g | 31,1% |

^a całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

^b pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”)

^c pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie

^d pierwszego dnia pacjenci otrzymali 600 mg dupilumabu (patrz punkt 5.2)

^e pierwszego dnia pacjenci otrzymali 400 mg (z początkową masą ciała ≥ 30 kg) dupilumabu

^f wartość $p < 0,0001$ (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

^g nominalna wartość $p < 0,0001$

^h nominalna wartość $p = 0,0002$

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 4 tygodniach).

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia. Niektórzy pacjenci otrzymujący dupilumab w dawce 300 mg Q4W + MKS wykazali dalsze korzyści kliniczne, gdy zwiększono dawkę do 200 mg Q2W + MKS. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 52 tygodnie, był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526 i AD-1652.

Dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 5 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1539) z udziałem 162 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (populacja ITT), określonym na podstawie oceny z użyciem skali IGA ≥ 3 (w skali od 0 do 4), wskaźnika EASI ≥ 16 (w skali od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA) ≥ 10 . Spośród 162 pacjentów, 125 pacjentów miało ciężką postać AZS definiowaną na podstawie wyniku w skali IGA wynoszącego 4. Do tego badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo. Pacjentów podzielono na grupy według wyjściowej masy ciała (≥ 5 do < 15 kg i ≥ 15 do < 30 kg).

Pacjenci w grupie przyjmującej dupilumab Q4W + MKS o wyjściowej masie ciała ≥ 5 do < 15 kg otrzymywali dawkę początkową 200 mg w 1 dniu, a następnie dawkę 200 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, a pacjenci o wyjściowej masie ciała ≥ 15 do < 30 kg otrzymywali dawkę początkową 300 mg w 1 dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia. Pacjenci mogli otrzymać leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W badaniu AD-1539 średni wiek wynosił 3,8 roku, średnia masa ciała 16,5 kg, 38,9% pacjentów stanowiły kobiety, 68,5% stanowiły osoby rasy białej, 18,5% osoby rasy czarnej, a 6,2% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 58,4%, a 15,5% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 34,1, a uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,6 w skali 0-10. Ogółem 81,4% pacjentów miało co najmniej jedną współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 68,3% miało alergię pokarmową, 52,8% miało inne alergię, 44,1% miało alergiczny nieżyt nosa, a 25,5% miało astmę.

Te wyjściowe parametry choroby były porównywalne między populacją z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry oraz populacją z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta” z co najmniej 2-punktową poprawą) oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 (czysta) lub 1 (prawie czysta) po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki skuteczności po 16 tygodniach dla AD-1539 przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS w badaniu AD-1539 po 16 tygodniach (FAS)^a

| | Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W^d + MKS (populacja ITT) (N=83)^a | Placebo + MKS (populacja ITT) (N=79) | Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W^d + MKS (ciężkie AZS) (N=63) | Placebo + MKS (ciężkie AZS) (N=62) |
|---|--|---|---|---|
| IGA 0 lub 1 ^{b,c} | 27,7% ^e | 3,9% | 14,3% ^f | 1,7% |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 68,7% ^e | 20,2% | 60,3% ^g | 19,2% |
| EASI-75 ^c | 53,0% ^e | 10,7% | 46,0% ^g | 7,2% |
| EASI-90 ^c | 25,3% ^e | 2,8% | 15,9% ^h | 0% |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE) | -70,0% ^e (4,85) | -19,6% (5,13) | -55,4% ^g (5,01) | -10,3% (5,16) |
| | | | | |
| Największe nasilenie świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -49,4% ^e (5,03) | -2,2% (5,22) | -41,8% ^g (5,35) | 0,5 (5,40) |
| Największe nasilenie świądu w skali NRS, (poprawa o ≥4 punkty) ^{c *} | 48,1% ^e | 8,9% | 42,3% ⁱ | 8,8% |
| | | | | |
| Wynik oceny jakości snu wg skali NRS, średnia zmiana w | 2,0 ^e (0,25) | 0,3 (0,26) | 1,7 ^g (0,25) | 0,2 (0,25) |

| | | | | |
|---|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | | | | |
| Wynik oceny bólu skóry w skali NRS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -3,9 ^e (0,30) | -0,6 (0,30) | -3,4 ^g (0,29) | -0,3 (0,29) |
| POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -12,9 ^e (0,89) | -3,8 (0,92) | -10,6 ^g (0,93) | -2,5 (0,95) |

^a Całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”).

^c Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe (62% i 19% odpowiednio w grupie placebo i dupilumabu) lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.

^d Pierwszego dnia pacjenci otrzymali 200 mg (5 do <15 kg) lub 300 mg (15 do <30 kg) dupilumabu.

^e wartość $p < 0,0001$, ^f nominalna wartość $p < 0,05$, ^g nominalna wartość $p < 0,0001$, ^h nominalna wartość $p < 0,005$, ⁱ nominalna wartość $p < 0,001$

*Wynik zgłoszony przez opiekuna.

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę najgorszego świądu wg skali NRS (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 3 tygodniach, nominalne $p < 0,005$), w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo + MKS, a odsetek pacjentów reagujących na leczenie najgorszego świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W tym badaniu dupilumab istotnie poprawił jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzoną za pomocą wskaźników CDLQI (u 85 pacjentów w wieku od 4 do 5 lat) i IDQOL (u 77 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 3 lat). W populacji ITT większe średnie zmiany wskaźników CDLQI i IDQOL obliczone metodą LS w stosunku do stanu wyjściowego po 16 tygodniach zaobserwowano odpowiednio w grupie dupilumab + MKS (-10,0 i -10,9) w porównaniu z grupą placebo + MKS (-2,5 i -2,0), ($p < 0,0001$). Podobną poprawę zarówno wskaźnika CDLQI, jak i IDQOL obserwowano w populacji chorych z ciężką postacią AZS.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniono w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu utrzymywała się do 52 tygodnia. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów obserwowany przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniu AD-1539.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie

Program rozwoju astmy obejmował trzy randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych, wieloośrodkowe badania (DRI12544, QUEST i VENTURE), trwające od 24 do 52 tygodni leczenia, w których wzięło udział łącznie 2888 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Pacjenci byli kwalifikowani bez wymagania minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów we krwi lub innego biomarkera zapalnego typu 2 (np. FeNO lub IgE). Wytyczne leczenie astmy definiują zapalenie typu 2 jako eozynofilia ≥ 150 komórek/mikrolitr i (lub) FeNO ≥ 20 ppb. W badaniach DRI12544 i QUEST, wcześniej określone analizy podgrup obejmowały liczbę eozynofilów we krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr, FeNO ≥ 25 i ≥ 50 ppb.

DRI12544 było 24-tygodniowym badaniem z zastosowaniem różnych dawek, które obejmowało 776 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy stosowaniu średnich do dużych

dawkę kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego beta-agonisty. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (1) (FEV₁, ang. *Forced expiratory volume in 1 second*) w stosunku do 12 tygodnia. Określono również roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego placebo. Wyniki oceniano w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) oraz w podgrupach, na podstawie wyjściowej liczby eozynofilów we krwi.

QUEST było 52-tygodniowym badaniem potwierdzającym, które obejmowało 1902 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u 107 uczestników z grupy młodzieży i 1795 dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) i drugiego leku kontrolującego. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego mogli wziąć udział w tym badaniu. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były przeliczone na rok częstości występowania przypadków ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ w 12 tygodniu, w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) i w podgrupach wg wyjściowej liczby eozynofilów we krwi i wyjściowej wartości FeNO.

VENTURE było 24-tygodniowym badaniem dotyczącym redukcji doustnych kortykosteroidów, nieograniczone poziomem wyjściowym biomarkerów zapalnych typu 2, które obejmowało 210 pacjentów z astmą, wymagających codziennego przyjmowania doustnych kortykosteroidów, oprócz regularnego stosowania kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach i dodatkowego leku kontrolującego. Dawki kortykosteroidu doustnego (OCS, ang. *oral corticosteroid*) zoptymalizowano w trakcie badań przesiewowych. W trakcie badania pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych leków na astmę; jednak dawka OCS była zmniejszana co 4 tygodnie w trakcie fazy redukcji OCS (tydzień 4-20), o ile astma była kontrolowana. Pierwszorzędnym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie doustnej dawki kortykosteroidów oceniane w całej populacji w oparciu o porównanie doustnej dawki kortykosteroidu w 20 do 24 tygodnia, kiedy astma była kontrolowana z uprzednio zoptymalizowaną (w punkcie wyjściowym) dawką doustnego kortykosteroidu.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego tych 3 badań przedstawiono w Tabeli 13 poniżej.

Tabela 13: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniach astmy

| Parametr | DRI12544 (n = 776) | QUEST (n = 1902) | VENTURE (n = 210) |
|---|-----------------------|---------------------|----------------------|
| Średni wiek (w latach) (SD) | 48,6 (13,0) | 47,9 (15,3) | 51,3 (12,6) |
| % kobiet | 63,1 | 62,9 | 60,5 |
| % pacjentów rasy białej | 78,2 | 82,9 | 93,8 |
| Okres występowania astmy (w latach), średnia ± SD | 22,03 (15,42) | 20,94 (15,36) | 19,95 (13,90) |
| Nigdy niepalący (%) | 77,4 | 80,7 | 80,5 |
| Średnia zaostrzeń w poprzednim roku ± SD | 2,17 (2,14) | 2,09 (2,15) | 2,09 (2,16) |
| Duże dawki ICS (%) ^a | 49,5 | 51,5 | 88,6 |
| FEV ₁ (l) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym ± SD | 1,84 (0,54) | 1,78 (0,60) | 1,58 (0,57) |
| Średni procent przewidywanej wartości FEV ₁ w punkcie wyjściowym (%) (± SD) | 60,77 (10,72) | 58,43 (13,52) | 52,18 (15,18) |

| | | | |
|--|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| % odwracalności (\pm SD) | 26,85 (15,43) | 26,29 (21,73) | 19,47 (23,25) |
| Średni wynik ACQ-5 (\pm SD) | 2,74 (0,81) | 2,76 (0,77) | 2,50 (1,16) |
| Średni wynik AQLQ (\pm SD) | 4,02 (1,09) | 4,29 (1,05) | 4,35 (1,17) |
| Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, NP %, AR %) | 72,9 (8,0, 10,6, 61,7) | 77,7 (10,3, 12,7, 68,6) | 72,4 (7,6, 21,0, 55,7) |
| Średnia FeNO ppb (\pm SD) | 39,10 (35,09) | 34,97 (32,85) | 37,61 (31,38) |
| % pacjentów ze stężeniem FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50 | 49,9 21,6 | 49,6 20,5 | 54,3 25,2 |
| Średnia całkowita IgE j.m./ml (\pm SD) | 435,05 (753,88) | 432,40 (746,66) | 430,58 (775,96) |
| Średnia liczba eozynofiliów w punkcie wyjściowym (\pm SD) komórek/mikrolitr | 350 (430) | 360 (370) | 350 (310) |
| % pacjentów z liczbą EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr ≥ 300 komórek/mikrolitr | 77,8 41,9 | 71,4 43,7 | 71,4 42,4 |

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV₁ = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-5 = Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ = Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; AD = atopowe zapalenie skóry; NP = polipowatość nosa; AR = alergiczne zapalenie nosa; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu; EOS = liczba eozynofiliów we krwi
^apopulacja w badaniach dupilumabu obejmowała pacjentów ze średnimi i dużymi dawkami ICS. Średnią dawkę ICS określono jako równą 500 µg flutyzakonu lub równoważną jego dobowej dawce.

Zaostrzenia

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach DRI12544 i QUEST, pacjenci przyjmujący dupilumab w dawce 200 mg lub 300 mg co dwa tygodnie, wykazywali znaczne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. W przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofiliów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (Tabela 14 i Tabela 15).

Tabela 14: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniach DRI12544 i QUEST (Poziom eozynofiliów we krwi w stanie wyjściowym surowicy krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr)

| Zwiększenie we krwi w punkcie wyjściowym w surowicy KRWI = 150 f = 300 komórek/mikrolitr | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| Leczenie | Poziom eozynofiliów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym | | | | | | | |
| | ≥150 komórek/mikrolitr | | | | ≥300 komórek/mikrolitr | | | |
| | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji |
| N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95%CI) | N | | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95%CI) | | |
| Wszystkie ciężkie zaostrzenia | | | | | | | | |
| Badanie DRI12544 | | | | | | | | |
| 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) | | |
| Badanie QUEST | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg Q2W | 437 | 0,45 (0,37; 0,54) | 0,44 ^f (0,34; 0,58) | 56% | 264 | 0,37 (0,29; 0,48) | 0,34 ^f (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) | | |

^awartość p = 0,0003, ^bwartość p = 0,0001, ^cwartość p = 0,0116, ^dwartość p = 0,0024, ^ewartość p <0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); ^fnominalna wartość p <0,0001

Tabela 15: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach

| Leczenie | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------|
| | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95%CI) | |
| FeNO ≥25 ppb | | | | |
| Dupilumab 200 mg co 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 co 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) | | |

^a nominalna wartość p <0,0001

Według analizy połączonych danych z badań DRI12544 i QUEST doszło do zmniejszenia częstości hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym z powodu ciężkich zaostrzeń o 25,5% i 46,9% po stosowaniu dupilumabu w dawce odpowiednio 200 mg lub 300 mg co drugi tydzień.

Czynność płuc

Klinicznie istotne zwiększenie FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania DRI12544 i QUEST. Stwierdzono większe wartości poprawy FEV₁ u pacjentów z większymi wyjściowymi wynikami oznaczeń biomarkerów zapalnych typu 2 (takich jak liczba eozynofiliów we krwi lub FeNO) (Tabela 16 i Tabela 17).

Znacząca poprawa FEV₁ była obserwowana już w drugim tygodniu po zastosowaniu pierwszej dawki dupilumabu, zarówno dla dawki 200 mg jak i 300 mg i utrzymywała się do 24 tygodnia (DRI12544) i 52 tygodnia w badaniu QUEST (patrz Rycina 3).

Rycina 3: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ (l) w czasie (Eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥ 25 ppb) w badaniu QUEST

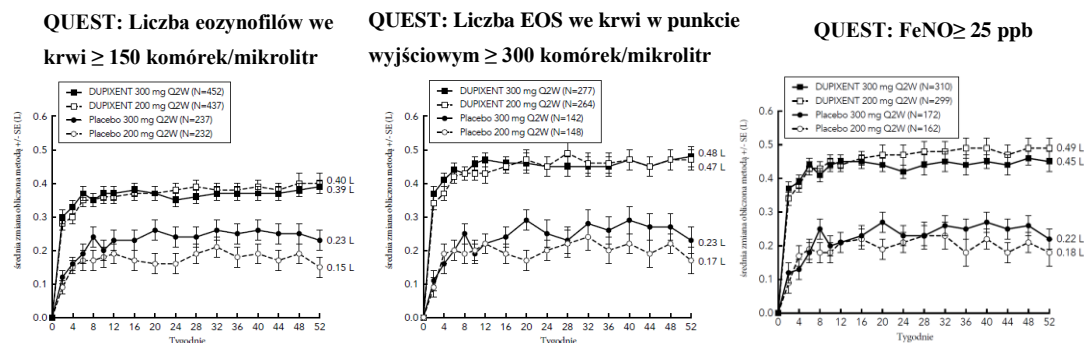


Tabela 16: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ (L) w 12 tygodniu w badaniu DRI12544 i QUEST (wyjściowy poziom eozynofilów we krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr)

| Leczenie | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym | | | | | |
|-------------------------|---|---|---|------------------------------|---|---|
| | ≥ 150 komórek/mikrolitr | | | ≥ 300 komórek/mikrolitr | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%) | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%) | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Badanie DRI12544 | | | | | | |
| 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) | |
| Badanie QUEST | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg Q2W | 437 | 0,36 (23,6) | 0,17 ^f (0,11; 0,23) | 264 | 0,43 (29,0) | 0,21 ^f (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) | |

^awartość p <0,0001, ^bwartość p = 0,0004, ^cwartość p = 0,0008, ^dwartość p = 0,0063, ^ewartość p <0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); ^fnominalna wartość p <0,0001

Tabela 17: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ (l) w 12 tygodniu i w 52 tygodniu w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach

| Leczenie | | W 12 tygodniu | | W 52 tygodniu | |
|----------------------|-----|--|---|--|---|
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%) | Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI) | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%) | Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| 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%) | |

^a nominalna wartość p<0,0001

Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z astmą

Określone wcześniej drugorzędowe punkty końcowe, odsetek odpowiedzi ACQ-5 i AQLQ(S), były analizowane w 24 tygodniu (DRI12544 i VENTURE) i w 52 tygodniu (QUEST, Tabela 18). Wskaźniki odpowiedzi określono jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-5 i 1-7 dla AQLQ(S)). Poprawy punktów ACQ-5 i AQLQ(S) zaobserwowano już w drugim tygodniu i utrzymywały się przez 24 tygodnie w badaniu DRI12544 i przez 52 tygodnie w badaniu QUEST. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu VENTURE.

Tabela 18: Odsetki pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-5 i AQLQ(S) po 52 tygodniach w badaniu QUEST

| PRO | Leczenie | EOS ≥150 komórek/mikrolitr | | EOS ≥300 komórek/mikrolitr | | FeNO ≥25 ppb | |
|---------|----------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-----------------|---|
| | | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%) |
| 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 |

Badanie redukcji doustnych kortykosteroidów (VENTURE)

Badanie VENTURE oceniało wpływ dupilumabu na zmniejszenie stosowania podtrzymujących, doustnych kortykosteroidów. Charakterystykę wyjściową przedstawiono w Tabeli 13. Wszyscy pacjenci stosowali kortykosteroidy doustne przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Średnia stosowania doustnych kortykosteroidów na poziomie wyjściowym wynosiła 11,75 mg w grupie placebo i 10,75 mg w grupie otrzymującej dupilumab.

W tym 24-tygodniowym badaniu, zaostrzenia astmy (zdefiniowane jako przemijające zwiększenie dawki doustnego kortykosteroidu przez co najmniej 3 dni) zostały zredukowane o 59% u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (częstość w ciągu roku na poziomie 0,65 i 1,60 odpowiednio dla grupy przyjmującej dupilumab i placebo; współczynnik częstości 0,41 [95% CI 0,26; 0,63]) oraz poprawa FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego do 24 tygodnia były większe u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średnia różnica dla dupilumabu wobec placebo obliczona metodą LS na poziomie 0,22 l [95% CI: 0,09 do 0,34 l]). Wpływ na czynność płuc, doustny steroid i zmniejszenie zaostrzeń były podobne, niezależnie od poziomów wyjściowych biomarkerów zapalnych typu 2 (np. eozynofile we krwi, FeNO). ACQ-5 i AQLQ(S) również zostały ocenione w badaniu VENTURE i wykazały poprawy podobne do tych w badaniu QUEST.

Wyniki badania VENTURE w odniesieniu do biomarkerów w stanie wyjściowym przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19: Wpływ dupilumabu na redukcję dawki OCS w badaniu VENTURE (poziom eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥ 25 ppb)

| | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr | | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥ 300 komórek/mikrolitr | | 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 |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (tydzień 24) | | | | | | |
| Procent redukcji OCS w stosunku do stanu wyjściowego | | | | | | |
| Średnia całkowita procentowej redukcji w stosunku do stanu wyjściowego (%) | 75,91 | 46,51 | 79,54 | 42,71 | 77,46 | 42,93 |
| Różnica (% [95% CI]) (Dupilumab wobec placebo) | 29,39 ^b (15,67; 43,12) | | 36,83 ^b (18,94; 54,71) | | 34,53 ^b (19,08; 49,97) | |
| Uśredniona % redukcja dobowej dawki OCS w stosunku do stanu wyjściowego | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| Procentowa redukcja w stosunku do stanu wyjściowego | 54,3 | 33,3 | 60,4 | 31,7 | 52,6 | 28,1 |
| 100% | 58,0 | 34,8 | 66,7 | 34,1 | 54,4 | 29,8 |
| 100% | 72,8 | 44,9 | 77,1 | 41,5 | 73,7 | 36,8 |
| $\geq 90\%$ | 82,7 | 55,1 | 85,4 | 53,7 | 86,0 | 50,9 |
| $\geq 75\%$ | 87,7 | 66,7 | 85,4 | 63,4 | 89,5 | 66,7 |
| $\geq 50\%$ | 12,3 | 33,3 | 14,6 | 36,6 | 10,5 | 33,3 |
| > 0% | | | | | | |
| Brak redukcji lub jakiegokolwiek zwiększenia dawki OCS lub wycofanie z badania | | | | | | |

| Drugorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)^a | | | | | | |
|---|-----------------------------------|----|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| Odsetek pacjentów osiągających redukcję dawki OCS do <5 mg/dobę | 77 | 44 | 84 | 40 | 79 | 34 |
| Iloraz szans (95% CI) | 4,29 ^c (2,04; 9,04) | | 8,04 ^d (2,71; 23,82) | | 7,21 ^b (2,69; 19,28) | |

^a model oszacowany przez regresję logistyczną, ^b nominalna wartość p < 0,0001, ^c nominalna wartość p = 0,0001, ^d nominalna wartość p = 0,0002

Długoterminowe, rozszerzone badanie (TRAVERSE)

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (TRAVERSE) u 2193 pacjentów dorosłych i 89 pacjentów z grupy młodzieży z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym u 185 dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów, którzy brali udział we wcześniejszych badaniach klinicznych dupilumabu (DRI12544, QUEST i VENTURE) (patrz punkt 4.8). Skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni. U dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń i poprawa czynności płuc w okresie do 96 tygodni, pomimo zmniejszenia dawki lub odstawienia doustnych kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat, VOYAGE)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu u dzieci oceniano w 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (VOYAGE) z udziałem 408 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy stosowali średnie lub duże dawki kortykosteroidu wziewnego (ICS) i jednego leku kontrolującego lub stosowali duże dawki ICS w monoterapii. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dupilumab (N=273) lub placebo (N=135) co dwa tygodnie, odpowiednio na podstawie masy ciała ≤ 30 kg lub >30 kg. Skuteczność oceniono w populacji z zapaleniem typu 2 zdefiniowanym przez poziom eozynofili ≥150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥20 ppb.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo, a kluczowym drugorzędnym punktem końcowym była zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę współczynnika odpowiedzi w ACQ-7-IA (ang. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) and PAQLQ(S)-IA (ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*) w stosunku do wartości wyjściowej.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 20 poniżej.

Tabela 20: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE

| Parametr | EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb (N = 350) | EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr (N = 259) |
|-----------------------------|---|---|
| Średni wiek (w latach) (SD) | 8,9 (1,6) | 9,0 (1,6) |
| % kobiet | 34,3 | 32,8 |
| % pacjentów rasy białej | 88,6 | 87,3 |

| | | |
|---|--------------------|----------------------|
| Średnia masa ciała (kg) | 36,09 | 35,94 |
| Średnia zaostżeń w poprzednim roku \pm SD | 2,47 (2,30) | 2,64 (2,58) |
| Dawka ICS (%) Średnia Duża | 55,7 43,4 | 54,4 44,4 |
| FEV ₁ (L) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym (\pm SD) | 1,49 (0,41) | 1,47 (0,42) |
| Średni procent przewidywanej wartości FEV ₁ (%) (\pm SD) | 77,89 (14,40) | 76,85 (14,78) |
| % odwracalności (\pm SD) | 27,79 (19,34) | 22,59 (20,78) |
| Średni współczynnik odpowiedzi ACQ-7-IA (\pm SD) | 2,14 (0,72) | 2,16 (0,75) |
| Średni współczynnik odpowiedzi PAQLQ(S)-IA (\pm SD) | 4,94 (1,10) | 4,93 (1,12) |
| Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, AR %) | 94 (38,9; 82,6) | 96,5 (44,4; 85,7) |
| Średnia całkowita IgE j.m./ml (\pm SD) | 905,52 (1140,41) | 1077,00 (1230,83) |
| Średnia FeNO ppb (\pm SD) | 30,71 (24,42) | 33,50 (25,11) |
| % pacjentów ze stężeniem FeNO \geq 20 ppb | 58 | 64,1 |
| Średnia liczba eozynofiliów w punkcie wyjściowym (\pm SD) komórek/mikrolitr | 570 (380) | 710 (360) |
| % pacjentów z EOS \geq 150 komórek/mikrolitr \geq 300 komórek/mikrolitr | 94,6 74 | 0 100 |

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV₁ = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ACQ-7-IA = Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; PAQLQ(S)-IA = Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia; AD = atopowe zapalenie skóry; AR = alergiczne zapalenie nosa; EOS = liczba eozynofiliów we krwi; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu

Dupilumab istotnie zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zaostżeń astmy w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, w porównaniu do placebo, w populacji z zapaleniem typu 2 i w populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofiliów \geq 300 komórek/mikrolitr lub wartości wyjściowej FeNO \geq 20 ppb. Klinicznie istotną poprawę FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania. Poprawę zaobserwowano też dla wskaźnika odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu i utrzymywała się ona w 52 tygodniu. Większe wskaźniki odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w porównaniu z placebo zaobserwowano w 24 tygodniu. Wyniki skuteczności w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 21.

W populacji z zapaleniem typu 2, średnia zmiana FEV₁, obliczona metodą LS, w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo, przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24) w 52 tygodniu.

W populacji zdefiniowanej na podstawie wyjściowej wartości eozynofiliów \geq 300 komórek/mikrolitr, średnia zmiana FEV₁ w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95%

CI: 0,03; 0,17). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26) w 52 tygodniu.

W obu populacjach pierwszorzędowym wskaźnikiem skuteczności była szybka poprawa FEF 25-75% i FEV₁/FVC (początek różnicy zaobserwowano już w 2 tygodniu) i utrzymywała się ona w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, patrz Tabela 21.

Tabela 21: Wskaźnik ciężkich zaostrzeń, średnia zmiana FEV₁ w stosunku do stanu wyjściowego, odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w badaniu VOYAGE

| Leczenie | EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb | | | EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr | | | FeNO ≥20 ppb | | |
|--|--|--|--|--------------------------------|--|--|-----------------|--|--|
| Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń w okresie 52 tygodni | | | | | | | | | |
| | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95% CI) | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95% CI) | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 236 | 0,305 (0,223; 0,416) | 0,407 ^b (0,274; 0,605) | 175 | 0,235 (0,160; 0,345) | 0,353 ^b (0,222; 0,562) | 141 | 0,271 (0,170; 0,432) | 0,384 ^c (0,227; 0,649) |
| Placebo | 114 | 0,748 (0,542; 1,034) | | 84 | 0,665 (0,467; 0,949) | | 62 | 0,705 (0,421; 1,180) | |
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEV1 w 12 tygodniu | | | | | | | | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego o obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego o obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego o obliczona metodą LS | Średnia zmiana w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 229 | 10,53 | 5,21 ^c (2,14; 8,27) | 168 | 10,15 | 5,32 ^d (1,76; 8,88) | 141 | 11,36 | 6,74 ^d (2,54; 10,93) |
| Placebo | 110 | 5,32 | | 80 | 4,83 | | 62 | 4,62 | |
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEF 25-75% w 12 tygodniu | | | | | | | | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 229 | 16,70 | 11,93 ^e (7,44; 16,43) | 168 | 16,91 | 13,92 ^e (8,89; 18,95) | 141 | 17,96 | 13,97 ^e (8,30; 19,65) |
| Placebo | 110 | 4,76 | | 80 | 2,99 | | 62 | 3,98 | |

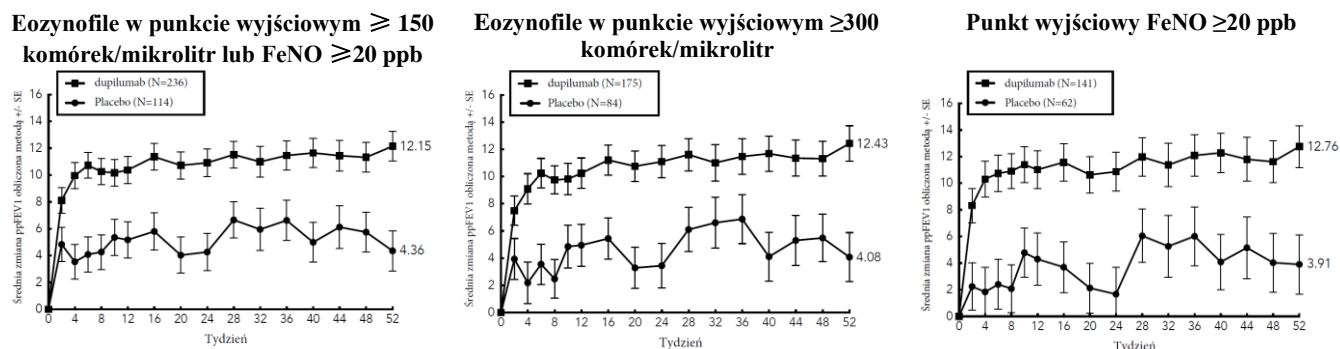
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w wartości FEV ₁ /FVC % w 12 tygodniu | | | | | | | | | |
|---|-----|---|--|-----|---|--|-----|---|--|
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 229 | 5,67 | 3,73 ^e (2,25; 5,21) | 168 | 6,10 | 4,63 ^e (2,97; 6,29) | 141 | 6,84 | 4,95 ^e (3,08; 6,81) |
| Placebo | 110 | 1,94 | | 80 | 1,47 | | 62 | 1,89 | |
| ACQ-7-IA w 24 tygodniu ^a | | | | | | | | | |
| | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 236 | 79,2 | 1,82 ^g (1,02; 3,24) | 175 | 80,6 | 2,79 ^f (1,43; 5,44) | 141 | 80,9 | 2,60 ^g (1,21; 5,59) |
| Placebo | 114 | 69,3 | | 84 | 64,3 | | 62 | 66,1 | |
| PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu ^a | | | | | | | | | |
| | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 211 | 73,0 | 1,57 (0,87; 2,84) | 158 | 72,8 | 1,84 (0,92; 3,65) | 131 | 75,6 | 2,09 (0,95; 4,61) |
| Placebo | 107 | 65,4 | | 81 | 63,0 | | 61 | 67,2 | |

^a odsetek pacjentów reagujących na leczenie zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-7-IA i 1-7 dla PAQLQ(S)); ^bwartość p <0,0001; ^cwartość p <0,001; ^dwartość p <0,01 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); ^enominalna wartość p<0,0001; ^fnominalna wartość p<0,01; ^gnominalna wartość p<0,05

Znaczącą poprawę procentu przewidywanej wartości FEV₁ obserwowano już w 2 tygodniu i utrzymywała się ona do 52 tygodnia w badaniu VOYAGE.

Poprawę procentu przewidywanej wartości FEV₁ w czasie w badaniu VOYAGE przedstawiono na Rycinie 4.

Rycina 4: Średnia zmiana procentu przewidywanej wartości FEV₁ (l) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie (eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb, eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 300 komórek/mikrolitr i punkt wyjściowy FeNO ≥ 20 ppb) w badaniu VOYAGE



W badaniu VOYAGE w populacji z zapaleniem typu 2, średnia roczna całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 59,3% w porównaniu z placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] w porównaniu z 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). W populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofilów ≥ 300 komórek/mikrolitr, średnia roczna całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 66,0% w porównaniu z placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] w porównaniu z 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab poprawił ogólny stan zdrowia mierzony za pomocą europejskiej 5-wymiarowej wizualnej skali analogowej oceny jakości życia młodzieży (EQ-VAS, ang. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥ 300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica LS w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) i 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab zmniejszał wpływ astmy u dzieci i młodzieży na jakość życia ich opiekunów mierzona za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia (PACQLQ, ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥ 300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica, obliczona metodą LS, w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) i 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Długoterminowe, rozszerzone badanie (EXCURSION)

Skuteczność dupilumabu, mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy, oceniano u 365 dzieci i młodzieży z astmą (w wieku od 6 do 11 lat) w długoterminowym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION). Nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym oraz zmniejszenie ekspozycji na doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Trwałą poprawę czynności płuc obserwowano w odniesieniu do wielu parametrów, w tym procentu przewidywanej wartości FEV₁, procentu przewidywanej wartości FVC, stosunku FEV₁/FVC i procentu przewidywanej wartości FEF 25-75%. Ponadto 75% pacjentów osiągnęło i (lub) utrzymało prawidłową czynność płuc przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela z procentem przewidywanej wartości FEV₁ $> 80\%$ przed zakończeniem badania EXCURSION. Skuteczność utrzymywała się przez łączny okres leczenia wynoszący do 104 tygodni (VOYAGE i EXCURSION).

Skuteczność kliniczna w przewlekłym zapaleniu błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

Program rozwojowy przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP) obejmował dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badania kliniczne (SINUS-24 i SINUS-52) prowadzone wśród

724 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, stosujących donosowe kortykosteroidy (INCS, ang. *intranasal corticosteroids*). Badania te obejmowały pacjentów, u których wystąpiło ciężkie CRSwNP pomimo wcześniejszej operacji zatok przynosowych lub leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, lub którzy nie kwalifikowali się do leczenia kortykosteroidami w ciągu ostatnich 2 lat. Leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami lub operacja były dozwolone podczas badań klinicznych według uznania badacza. Wszyscy pacjenci mieli oznaki zmętnienia zatok w skali Lund-MacKay (LMK) na skanie tomografii komputerowej zatok, a od 73% do 90% pacjentów miało zmętnienie wszystkich zatok. Pacjentów podzielono na podstawie historii wcześniejszej operacji i współistniejącej zaostrzonej przez NLPZ astmy/choroby dróg oddechowych (NSAID-ERD, ang. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease*).

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były zmiany od stanu wyjściowego w stosunku do 24 tygodnia w dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów nosa (NPS, ang. *Nasal Polyps Score*), określone przez centralnie zaślepioną grupę, i zmiany od stanu wyjściowego w stosunku do 24 tygodnia w skali przekrwienia/niedrożności nosa uśredniona dla 28 dni (NC), określone przez pacjentów korzystających z dziennika pacjenta. W przypadku NPS, polipy po każdej stronie nosa zostały sklasyfikowane w skali według kategorii (0 = brak polipów; 1 = małe polipy w środkowej części przewodu nosowego, nie sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; 2 = polipy sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; 3 = duże polipy osiagające dolną granicę dolnej małżowiny lub polipy przyśrodkowe środkowej małżowiny; 4 = duże polipy powodujące całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). Całkowity wynik był sumą wyników prawego i lewego (przewodu nosowego). Przekrwienie błony śluzowej nosa oceniano codziennie przez badanych według skali nasilenia od 0 do 3 (0 = brak objawów; 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie).

Dane demograficzne i podstawowe parametry tych 2 badań przedstawiono w Tabeli 22 poniżej.

Tabela 22: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu CRSwNP

| Parametr | SINUS-24 (N=276) | SINUS-52 (N=448) |
|---|---------------------|---------------------|
| Średni wiek (w latach) (SD) | 50,49 (13,39) | 51,95 (12,45) |
| % Mężczyzn | 57,2 | 62,3 |
| Średni czas trwania CRSwNP (w latach) (SD) | 11,11 (9,16) | 10,94 (9,63) |
| Pacjenci, u których wykonano ≥ 1 operację (%) | 71,7 | 58,3 |
| Pacjenci stosujący ogólnoustrojowo kortykosteroidy w ciągu ostatnich 2 lat (%) | 64,9 | 80,1 |
| Średnia dwustronna endoskopowa NPS ^a (SD), zakres 0–8 | 5,75 (1,28) | 6,10 (1,21) |
| Średnie przekrwienie błony śluzowej nosa (NC) wynik ^a (SD) zakres 0–3 | 2,35 (0,57) | 2,43 (0,59) |
| Średni całkowity wynik CT zatok LMK ^a (SD), zakres 0–24 | 19,03 (4,44) | 17,96 (3,76) |
| Średni wynik testu węchu (UPSIT) ^a (SD), zakres 0–40 | 14,56 (8,48) | 13,61 (8,02) |
| Średnia utrata zapachu ^a (AM), (SD) zakres 0–3 | 2,71 (0,54) | 2,75 (0,52) |
| Średni całkowity wynik SNOT-22 ^a (SD), zakres 0–110 | 49,40 (20,20) | 51,86 (20,90) |
| Średnia skala nasilenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa ^a (VAS), (SD) 0–10 cm | 7,68 (2,05) | 8,00 (2,08) |
| Średnia liczba eozynofili we krwi (komórki/mcL)(SD) | 437 (333) | 431 (353) |
| Średnia całkowita IgE IU/ml (SD) | 211,97 (275,73) | 239,84 (341,53) |
| Atopowa (choroba zapalna typu 2) historia medyczna % ogólny | 75,4% | 82,4% |
| Astma (%) | 58,3 | 59,6 |
| Średni FEV ₁ (L)(SD) | 2,69 (0,96) | 2,57 (0,83) |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| Średni FEV ₁ procent przewidziany (%) (SD) | 85,30 (20,23) | 83,39 (17,72) |
| Średni ACQ-6 wynik ^a (SD) | 1,62 (1,14) | 1,58 (1,09) |
| NSAID-ERD (%) | 30,4 | 26,8 |

^a wyższe wyniki wskazują na nasilenie choroby, z wyjątkiem UPSIT gdzie wyższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie choroby; SD = odchylenie standardowe; AM = poranek; NPS = ocena polipów nosa; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22-pozycja w teście zatokowo-nosowym; VAS = Wizualna skala analogowa; FEV₁ = Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-6 = Kwestionariusz kontroli astmy -6; NSAID-ERD= astma/niesteroidowe leki przeciwzapalne zaostrzają chorobę układu oddechowego

Odpowiedź kliniczna (SINUS-24 i SINUS-52)

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CRSwNP przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23: Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CRSwNP

| | SINUS -24 | | | | | SINUS -52 | | | | |
|--|----------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------|----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------|----------------------------|
| | Placebo (n=133) | Dupilumab 300 mg Q2W (n=143) | LS średnia różnica vs. Placebo (95%CI) | | | Placebo (n=153) | Dupilumab 300 mg Q2W (n=295) | LS średnia różnica vs. Placebo (95%CI) | | |
| Pierwszorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu | | | | | | | | | | |
| Wyniki | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | |
| NPS | 5,86 | 0,17 | 5,64 | -1,89 | -2,06 (-2,43, -1,69) | 5,96 | 0,10 | 6,18 | -1,71 | -1,80 (-2,10, -1,51) |
| NC | 2,45 | -0,45 | 2,26 | -1,34 | -0,89 (-1,07, -0,71) | 2,38 | -0,38 | 2,46 | -1,25 | -0,87 (-1,03, -0,71) |
| Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu | | | | | | | | | | |
| Wyniki | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | |
| Wynik tomografii komputerowej zatok LMK | 19,55 | -0,74 | 18,55 | -8,18 | -7,44 (-8,35, -6.53) | 17,65 | -0,09 | 18,12 | -5,21 | -5,13 (-5,80, -4,46) |
| Całkowita ocena objawów | 7,28 | -1,17 | 6,82 | -3,77 | -2,61 (-3,04, -2,17) | 7,08 | -1,00 | 7,30 | -3,45 | -2,44 (-2,87, -2,02) |
| UPSIT | 14,44 | 0,70 | 14,68 | 11,26 | 10,56 (8,79, 12,34) | 13,78 | -0,81 | 13,53 | 9,71 | 10,52 (8,98, 12,07) |
| Utrata węchu | 2,73 | -0,29 | 2,70 | -1,41 | -1,12 (-1,31, -0,93) | 2,72 | -0,23 | 2,77 | -1,21 | -0,98 (-1,15, -0,81) |
| SNOT-22 | 50,87 | -9,31 | 48,0 | -30,43 | -21,12 (-25,17, -17,06) | 53,48 | -10,40 | 51,02 | -27,77 | -17,36 (-20,87, -13,85) |

| | | | | | | | | | | |
|-----|------|-------|------|-------|-------------------------|------|-------|------|-------|-------------------------|
| VAS | 7,96 | -1,34 | 7,42 | -4,54 | -3,20 (-3,79, -2,60) | 7,98 | -1,39 | 8,01 | -4,32 | -2,93 (-3,45, -2,40) |
|-----|------|-------|------|-------|-------------------------|------|-------|------|-------|-------------------------|

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.

Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej

NC = przekrwienie błony śluzowej nosa, NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania ; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS = całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżyty nosa (wszystkie wartości $p < 0,0001$ (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); nominalne dla VAS)

Wyniki badania SINUS-52 w 52 tygodniu przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24: Wyniki skuteczności w 52 tygodniu w badaniu SINUS-52

| | Placebo (n=153) | | Dupilumab 300 mg Q2W (n=150) | | LS średnia różnica vs. placebo (95%CI) | Dupilumab 300 mg Q2W – Q4W (n=145) | | LS średnia różnica vs. placebo (95%CI) |
|--|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|---|--|-------------------------|---|
| | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | | Wartość początkowa średnia | LS średnia zmiana | |
| NPS | 5,96 | 0,15 | 6,07 | -2,24 | -2,40 ^a (-2,77, -2,02) | 6,29 | -2,06 | -2,21 ^b (-2,59, -1,83) |
| NC | 2,38 | -0,37 | 2,48 | -1,35 | -0,98 ^a (-1,17, -0,79) | 2,44 | -1,48 | -1,10 ^b (-1,29, -0,91) |
| Wynik tomografii komputerowej zatok LMK | 17,65 | 0,11 | 18,42 | -6,83 | -6,94 ^b (-7,87, -6,01) | 17,81 | -5,60 | -5,71 ^b (-6,64, -4,77) |
| Całkowita ocena objawów | 7,08 | -0,94 | 7,31 | -3,79 | -2,85 ^b (-3,35, -2,35) | 7,28 | -4,16 | -3,22 ^b (-3,73, -2,72) |
| UPSIT | 13,78 | -0,77 | 13,46 | 9,53 | 10,30 ^b (8,50, 12,10) | 13,60 | 9,99 | 10,76 ^b (8,95, 12,57) |
| Utrata węchu | 2,72 | -0,19 | 2,81 | -1,29 | -1,10 ^b (-1,31, -0,89) | 2,73 | -1,49 | -1,30 ^b (-1,51, -1,09) |
| SNOT-22 | 53,48 | -8,88 | 50,16 | -29,84 | -20,96 ^a (-25,03, -16,89) | 51,89 | -30,52 | -21,65 ^b (-25,71, -17,58) |
| VAS | 7,98 | -0,93 | 8,24 | -4,74 | -3,81 ^b (-4,46, -3,17) | 7,78 | -4,39 | -3,46 ^b (-4,10, -2,81) |

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.

Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej

NC = przekrwienie błony śluzowej nosa, NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS = całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżyty nosa

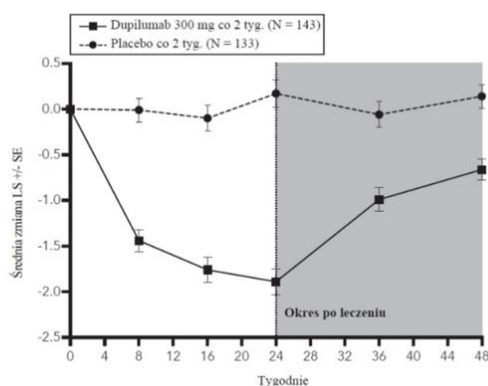
^awartość $p < 0,0001$ (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu po uwzględnieniu wielokrotności);

^bnominalna wartość $p < 0,0001$

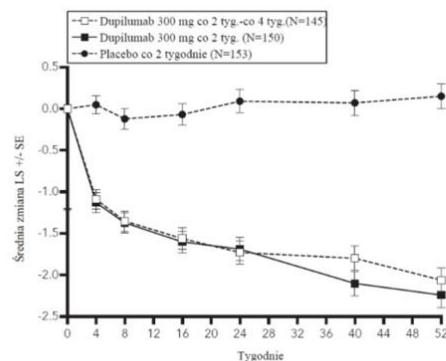
W badaniu SINUS-24 zaobserwowano statystycznie i klinicznie istotną skuteczność w odniesieniu do poprawy wyników dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów NPS w 24 tygodniu. W okresie po leczeniu, gdy pacjenci nie stosowali dupilumabu, efekt leczenia zmniejszał się z czasem (patrz Rycina 5a). Podobne wyniki zaobserwowano również w badaniu SINUS-52 zarówno w 24 tygodniu, jak i 52 tygodniu ze stopniową poprawą w czasie (patrz Rycina 5b).

Rycina 5. Średnia zmiana LS w stosunku do stanu wyjściowego w dwustronnym wyniku dla polipów nosa (NPS) w SINUS-24 i SINUS-52 - populacja ITT.

Rycina 5a. SINUS-24



Rycina 5b. SINUS-52



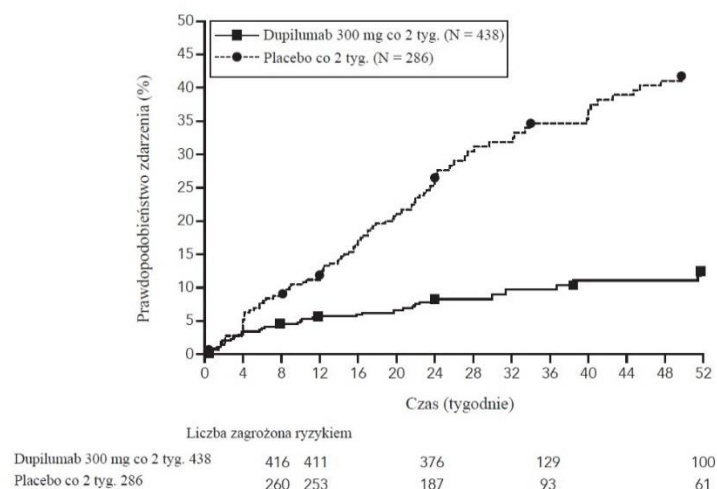
W obu badaniach zaobserwowano znaczącą poprawę NC i codziennej utraty intensywności węchu już w pierwszej ocenie w 4 tygodniu. Średnia różnica LS dla NC w 4. tygodniu w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wyniosła -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) w badaniu w SINUS-24 i - 0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) w badaniu SINUS-52. Średnia różnica LS utraty intensywności węchu w 4 tygodniu, w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wynosiła -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) w badaniu SINUS-24 i -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) w badaniu SINUS-52.

Zmniejszenie odsetka pacjentów z anosmią zaobserwowano w badaniach SINUS-24 i SINUS-52. Na początku 74% do 79% pacjentów miało anosmię, która zmniejszyła się do 24% w badaniu SINUS-24 i 30% w badaniu SINUS-52 w 24 tygodniu, w porównaniu do braku zmiany w grupie otrzymującej placebo. W badaniach SINUS-24 i SINUS-52, w 24 tygodniu, zaobserwowano poprawę szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*). Średnia różnica LS w grupie otrzymującej dupilumabu, w porównaniu z placebo, wynosiła odpowiednio 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) i 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

Wśród pacjentów z zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z wynikiem VAS>7 na początku badania, wyższy odsetek pacjentów osiągnął VAS≤7 w grupie otrzymującej dupilumab w porównaniu z grupą placebo (83,3% w porównaniu do 39,4% w badaniu SINUS-24 i 75,0% w porównaniu do 39,3% w badaniu SINUS-52) w 24 tygodniu.

We wcześniej określonej, skorygowanej pod kątem mnogości analizie dwóch badań, leczenie dupilumabem spowodowało znaczne zmniejszenie stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów i konieczności operacji zatokowo-nosowych w porównaniu z placebo (HR 0,24; 95% CI: 0,17; 0,35) (patrz Rycina 6). Odsetek pacjentów, którzy wymagali stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów zmniejszył się o 74% (HR 0,26; 95% CI: 0,18; 0,38). Całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami została zmniejszona o 75% (RR 0,25; 95% CI: 0,17; 0,37) rocznie. Średnia indywidualna rocznie przepisywana dawka całkowita ogólnoustrojowych kortykosteroidów (w mg), w okresie leczenia była o 71% mniejsza w grupie zbiorczej dupilumabu w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 60,5 [531,3] mg w porównaniu z 209,5 [497,2] mg). Odsetek pacjentów wymagających operacji został zmniejszony o 83% (HR 0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

Rycina 6. Krzywa Kaplana Meiera dla czasu pierwszego podania kortykosteroidów ogólnoustrojowych i (lub) operacji zatokowo-nosowych podczas okresu leczenia - populacja ITT [dane z badania SINUS-24 i SINUS-52]



Wpływ dupilumabu na pierwszorzędowe punkty końcowe NPS i przekrwienie błony śluzowej nosa oraz najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy wyniku tomografii komputerowej zatok LMK, były spójne u pacjentów po wcześniejszej operacji i bez wcześniejszej operacji.

U pacjentów z współistniejącą astmą zaobserwowano znaczną poprawę FEV₁ i ACQ-6 w 24 tygodniu, niezależnie od wyjściowych poziomów eozynofilów we krwi. Łączna średnia zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu dla dupilumabu w dawce 300 mg Q2W wyniosła 0,14 vs -0,07 l dla placebo, z różnicą 0,21 l (95% CI: 0,13; 0,29). Ponadto, odnotowano poprawę FEV₁ w stosunku do pierwszej oceny po rozpoczęciu badania, w 8 tygodniu w badaniu SINUS-24 i w 4 tygodniu w badaniu SINUS-52. W obu badaniach zaobserwowano poprawę ACQ-6 u pacjentów ze współistniejącą astmą. Odpowiedź zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 punktu lub więcej. Średnia różnica LS w grupie otrzymującej dupilumab w porównaniu z placebo w 24 tygodniu wynosiła 0,76 (95% CI: 1,00 do 0,51) w badaniu SINUS-24 i 0,94 (95% CI: 1,19; 0,69) w badaniu SINUS-52.

Odsetek odpowiedzi ACQ-6 dla dupilumabu, w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, w badaniu SINUS-24 w 24 tygodniu wynosił 56% w porównaniu z 28% w grupie placebo (iloraz szans 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Wskaźnik odpowiedzi ACQ-6 dla dupilumabu, w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, w badaniu SINUS-52 w 52 tygodniu wyniósł 46% w porównaniu z 14% placebo (iloraz szans 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

U pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrożoną przez NLPZ (NSAID-ERD) wpływ dupilumabu na pierwszorzędowe punkty końcowe NPS i NC oraz najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy wyniku tomografii komputerowej zatok LMK był zgodny z obserwowanym w całej populacji CRSwNP.

Skuteczność kliniczna w świerzbiączce guzkowej (PN)

Program rozwojowy świerzbiączki guzkowej (PN) obejmował dwa 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych badania kliniczne (PRIME i PRIME2) obejmujące 311 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z PN o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako ciężki świąd (wynik wg skali WI-NRS ≥ 7 , w skali od 0 do 10) i z obecnością co najmniej 20 zmian guzkowych, u których choroba była niewystarczająco kontrolowana z użyciem dostępnych na receptę leków miejscowych lub leki te były niezalecane. W badaniach PRIME i PRIME2 oceniano wpływ dupilumabu na poprawę swędzenia oraz

na zmiany w przebiegu PN, wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI), wynik oceny wg szpitalnej skali oceny lęku i depresji (HADS) i ból skóry.

W tych dwóch badaniach pacjenci otrzymywali albo dupilumab podawany podskórnie w dawce 600 mg (w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg) w dniu 1, a następnie w dawce 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) przez 24 tygodnie, albo identycznie wyglądające placebo.

W przeprowadzonych badaniach, średni wiek pacjentów wynosił 49,5 roku, średnia masa ciała wynosiła 71,3 kg, 65,3% pacjentów stanowiły kobiety, 56,6% – osoby rasy białej, 6,1% – osoby rasy czarnej i 34,1% – osoby rasy żółtej. W stanie wyjściowym, średni wynik oceny wg skali WI-NRS wynosił 8,5, 66,3% pacjentów miało od 20 do 100 guzków (nasilenie umiarkowane), 33,7% miało więcej niż 100 guzków (nasilenie ciężkie), 99,7% stosowało wcześniej leki miejscowe, 12,5% – kortykosteroidy ogólnoustrojowe, 20,6% - ogólnoustrojowe niesteroidowe leki immunosupresyjne, a 4,5% – gabapentynoidy. Jedenaście procent pacjentów przyjmowało wyjściowo stabilne dawki leków przeciwdepresyjnych i polecono im kontynuację przyjmowania tych leków w trakcie badania. U 43,4% występowała atopia w wywiadzie (zdefiniowana w wywiadzie medycznym jako AZS, alergiczny nieżyt nosa/nosa i spojówek, astma lub alergia pokarmowa).

Kwestionariusz WI-NRS zawiera jedną pozycję, którą ocenia się w skali od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorsze wyobrażalne swędzenie”). Uczestników poproszono o ocenę nasilenia najgorszego swądu (swędzenia) w ciągu ostatnich 24 godzin z użyciem tej skali. PN-S IGA to skala, która mierzy przybliżoną liczbę guzków przy użyciu 5-punktowej skali od 0 (skóra „czysta”) do 4 (ciężkie nasilenie).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę (zmniejszenie) wyniku wg skali WI-NRS o ≥ 4 . Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek uczestników z wynikiem 0 lub 1 wg skali PN-S IGA (co odpowiada obecności 0-5 guzków).

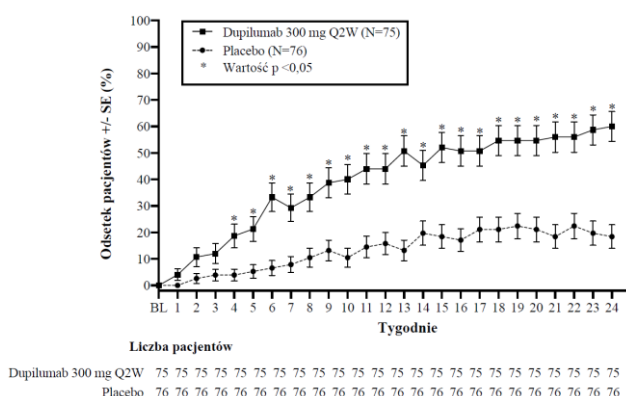
Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach PRIME i PRIME2 przedstawiono w Tabeli 25 i na Rycinach 7 i 8.

Tabela 25: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach PRIME i PRIME2

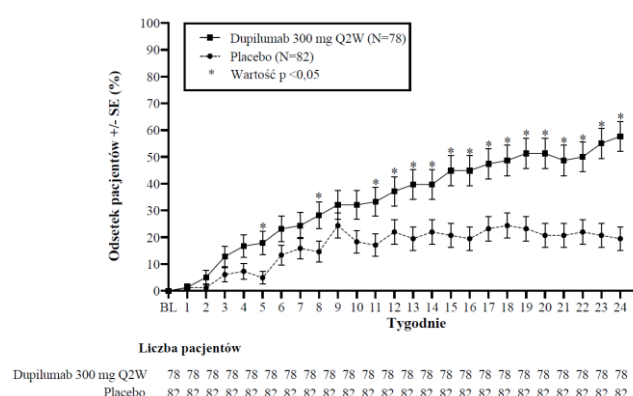
| | PRIME | | | PRIME2 | | |
|---|--------------------|-----------------------------------|---|-------------------|-----------------------------------|--|
| | Placebo (N=76) | Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) | Różnica (95% CI) Dupilumab wobec placebo | Placebo (N=82) | Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) | Różnica (95% CI) Dupilumab wobec placebo |
| Odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem) wyniku wg skali WI-NRS o ≥ 4 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PRIME) ^b | 18,4% | 60,0% | 42,7% (27,76, 57,72) | 19,5% | 57,7% | 42,6% (29,06, 56,08) |
| Odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem) wyniku wg skali WI-NRS o ≥ 4 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PRIME2) ^b | 15,8% ^a | 44,0% ^a | 29,2% (14,49, 43,81) ^a | 22,0% | 37,2% | 16,8% (2,34, 31,16) |
| Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 wg skali PN-S IGA po 24 tygodniach ^b | 18,4% | 48,0% | 28,3% (13,41, 43,16) | 15,9% | 44,9% | 30,8% (16,37, 45,22) |

Rycina 8. Odsetek pacjentów z poprawą wyniku wg skali WI-NRS o ≥ 4 w czasie w badaniach PRIME i PRIME2

Ryc. 8a. PRIME



Ryc. 8b. PRIME2



Efekty leczenia w podgrupach (na podstawie wieku, płci, obecności atopii w wywiadzie lub bez niej oraz leczenia podstawowego, w tym lekami immunosupresyjnymi) w badaniach PRIME i PRIME2 były zgodne z wynikami w całej badanej populacji.

Po przerwaniu leczenia po 24 tygodniach stwierdzano oznaki nawrotu objawów podmiotowych i przedmiotowych w trakcie 12 tygodniowego okresu obserwacji.

Skuteczność kliniczna w eozynofilowym zapaleniu przełyku (EoE)

Program rozwoju eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) obejmował trzyczęściowy protokół (TREET), na który składały się z dwa oddzielnie randomizowane badania, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie i oceniające leczenie (część A badania TREET i część B badania TREET), z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, z wyłączeniem pacjentów o masie ciała <40 kg. Do części A i B badania TREET włączono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego (inhibitorami pompy protonowej), a u 74% stosowano inne konwencjonalne leczenie farmakologiczne (doustne kortykosteroidy działające miejscowo) przed włączeniem do badania. W części B badania TREET u 49% pacjentów leczenie kortykosteroidami miejscowymi podawanymi doustnie nie zapewniało odpowiedniej kontroli choroby, było nietolerowane lub przeciwwskazane. W obu częściach wymagano, aby u pacjentów stwierdzano ≥ 15 śródnabłonkowych eozynofili w polu widzenia (EOS/wpw, ang. *high power field*) po co najmniej 8-tygodniowym cyklu leczenia dużą dawką inhibitora pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitor*) przed lub w trakcie okresu przesiewowego, i uzyskano ocenę wg kwestionariusza objawów dysfagii (DSQ, ang. *Dysphagia Symptom Questionnaire*) ≥ 10 punktów w skali od 0 do 84 punktów. Pacjentów stratyfikowano według wieku podczas wizyty przesiewowej (od 12 do 17 lat wobec 18 lat i starszych) i stosowania PPI w chwili randomizacji. Najpierw przeprowadzono część A badania TREET. Część B badania TREET rozpoczęto po zakończeniu rekrutacji do części A badania TREET. Pacjenci, którzy ukończyli 24 tygodnie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w części A lub B, mieli możliwość przystąpienia do 28-tygodniowego badania kontynuacyjnego z aktywnym leczeniem (część C badania TREET).

W części A, łącznie 81 pacjentów, w tym 61 osób dorosłych i 20 pacjentów w wieku młodzieńczym od 12 do 17 lat, przydzielono losowo do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu raz na tydzień (N=42) lub do grupy placebo (N=39). W części B, łącznie 240 pacjentów, w tym 161 osób dorosłych i 79 pacjentów w wieku młodzieńczym od 12 do 17 lat, przydzielono losowo do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu raz na tydzień (N=80), do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu co dwa tygodnie (N=81; schemat dawkowania 300 mg co dwa tygodnie nie jest zatwierdzony w leczeniu EoE) lub do grupy placebo (N=79). W części C, wszyscy pacjenci, którzy wcześniej uczestniczyli w części A, otrzymywali 300 mg dupilumabu (n=77) raz na tydzień. Wśród pacjentów, którzy wcześniej

uczestniczyli w części B, 111 otrzymywało dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień w części C. W trakcie badania dozwolono zastosowanie leczenia doraźnego w postaci kortykosteroidów podawanych ogólnie i (lub) miejscowo w postaci doustnej bądź też wykonanie w nagłych przypadkach zabiegu poszerzenia przełyku, wg uznania badacza.

W części A, łącznie 74,1% pacjentów włączonych do badania miało w wywiadzie wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów miejscowych w postaci doustnej w leczeniu EoE, a 43,2% przebyło wcześniej zabieg poszerzenia przełyku. W części B, łącznie 73,3% pacjentów włączonych do badania miało w wywiadzie wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów w postaci doustnej w leczeniu EoE, a u 35,4% wykonano wcześniej zabieg poszerzenia przełyku.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w obu badaniach były: odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną zdefiniowaną jako maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofiliów w przełyku ≤ 6 EOS/wpw w 24 tygodniu oraz bezwzględna zmiana w ocenianym przez pacjenta wyniku wg skali DSQ w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach. Drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany w stosunku do stanu wyjściowego następujących parametrów: procentowa zmiana maksymalnej liczby śródnabłonkowych eozynofiliów w przełyku (EOS/wpw), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby (ang. *Mean Grade Score*) wg systemu punktacji histologicznej (EoEHSS), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny stopnia zaawansowania choroby (ang. *Mean Stage Score*) wg systemu EoEHSS, bezwzględna zmiana oceny referencyjnej EoE w endoskopii (EoE-EREFS) i odsetek pacjentów z uzyskaną maksymalną liczbą śródnabłonkowych eozynofiliów w przełyku < 15 EOS/wpw.

Dane demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w częściach A i B badania TREET przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego (części A i B badania TREET)

| Parametr | Część A badania TREET (N=81) | Część B badania TREET (N=240) |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| Wiek (lata), średnia (SD) | 31,5 (14,3) | 28,1 (13,1) |
| % pacjentów płci męskiej | 60,5 | 63,8 |
| % pacjentów rasy białej | 96,3 | 90,4 |
| Masa ciała (kg), średnia (SD) | 77,8 (21,0) | 76,2 (20,6) |
| BMI (kg/m ²), średnia (SD) | 26,1 (6,3) | 25,7 (6,2) |
| Czas trwania EoE (lata), średnia (SD) | 5,01 (4,3) | 5,57 (4,8) |
| Wcześniejsze stosowanie doustnie steroidów miejscowych (%) | 74,1 | 73,3 |
| Wcześniejsze zabiegi poszerzenia przełyku (%) | 43,2 | 35,4 |
| Stosowanie PPI w chwili randomizacji (%) | 67,9 | 72,5 |
| Stosowanie diety eliminacyjnej podczas oceny przesiewowej (%) | 40,7 | 37,1 |
| DSQ (0-84 ^a), średnia (SD) | 33,6 (12,4) | 36,7 (11,2) |
| Maksymalna liczba EOS śródnabłonkowych w przełyku w 3 okolicach, średnia (SD) | 89,3 (48,3) | 87,1 (45,8) |
| Średnia liczba EOS śródnabłonkowych w przełyku w 3 okolicach, średnia (SD) | 64,3 (37,6) | 60,5 (32,9) |
| Wynik oceny nasilenia choroby (grade score) wg systemu EoEHSS [0-3 ^a], średnia (SD) | 1,3 (0,4) | 1,3 (0,4) |
| Wynik oceny zaawansowania choroby (stage score) wg systemu EoEHSS [0-3 ^a], średnia (SD) | 1,3 (0,4) | 1,3 (0,3) |
| Całkowity wynik w skali EREFS [0-18 ^a], średnia (SD) | 6,3 (2,8) | 7,2 (3,2) |

^aWyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby

SD = odchylenie standardowe

Wyniki w częściach A i B badania TREET przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27: Wyniki oceny skuteczności leczenia dupilumabem w 24 tygodniu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EoE (części A i B badania TREET)

| | Część A badania TREET | | | Część B badania TREET | | |
|---|------------------------------------|---------------------|---|------------------------------------|---------------------|---|
| | Dupilumab 300 mg QW N=42 | Placebo N=39 | Różnica wobec placebo (95% CI) ^d | Dupilumab 300 mg QW N=80 | Placebo N=79 | Różnica wobec placebo (95% CI) ^d |
| Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe | | | | | | |
| Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną (maksymalna liczba śródnamionkowych eozynofiliów w przełyku ≤6 EOS/wpw), n (%) | 25 (59,5) | 2 (5,1) | 55,3 (39,58, 71,04) | 47 (58,8) | 5 (6,3) | 53,5 (41,20, 65,79) |
| Bezwzględna zmiana wyniku wg skali DSQ (0-84 ^a), średnia obliczona metodą LS (SE) | -21,92 (2,53) | -9,60 (2,79) | -12,32 (-19,11, -5,54) | -23,78 (1,86) | -13,86 (1,91) | -9,92 (-14,81, -5,02) |
| Drugorzędowe punkty końcowe | | | | | | |
| Procentowa zmiana maksymalnej liczby śródnamionkowych eozynofiliów w przełyku w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE) | -71,24 (6,95) | -2,98 (7,60) | -68,26 (-86,90, -49,62) | -80,24 (8,34) | 8,38 (10,09) | -88,62 (-112,19, 65,05) |
| Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby (grade score) wg systemu EoEHSS (0-3 ^b) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE) | -0,76 (0,06) | -0,00 (0,06) | -0,76 (-0,91, -0,61) | -0,83 (0,04) | -0,15 (0,05) | -0,682 (-0,79, -0,57) |
| Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny zaawansowania choroby (stage score) wg systemu EoEHSS (0-3 ^b) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE) | -0,75 (0,06) | -0,01 (0,06) | -0,74 (-0,88, -0,60) | -0,80 (0,04) | -0,13 (0,04) | -0,672 (-0,78, -0,57) |
| Bezwzględna zmiana wyniku oceny w skali EoE-EREFS w stosunku do stanu wyjściowego (0-18 ^c) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE) | -3,2 (0,41) | -0,3 (0,41) | -2,9 (-3,91, -1,84) | -4,5 (0,36) | -0,6 (0,38) | -3,8 (-4,77, -2,93) |
| Odsetek pacjentów, u których uzyskano maksymalną liczbę śródnamionkowych eozynofiliów w przełyku <15 EOS/wpw, n (%) | 27 (64,3) | 3 (7,7) | 57 (41,69, 73,33) | 66 (82,5) | 6 (7,6) | 74,9 (64,25, 85,5) |

^aCałkowite wyniki oceny wg skali DSQ wykonywanej co dwa tygodnie wynoszą od 0 do 84 punktów; wyższa liczba punktów oznacza większą częstość i większe nasilenie dysfagii.

^bWyniki oceny wg systemu EoEHSS wynoszą od 0 do 3 punktów; wyższa liczba punktów oznacza większe nasilenie i większą rozległość zmian w badaniu histologicznym.

^cCałkowite wyniki oceny wg systemu EoE-EREFS wynoszą od 0 do 18 punktów; wyższa liczba punktów oznacza gorsze wyniki oceny zapalenia i przebudowy tkankowej.

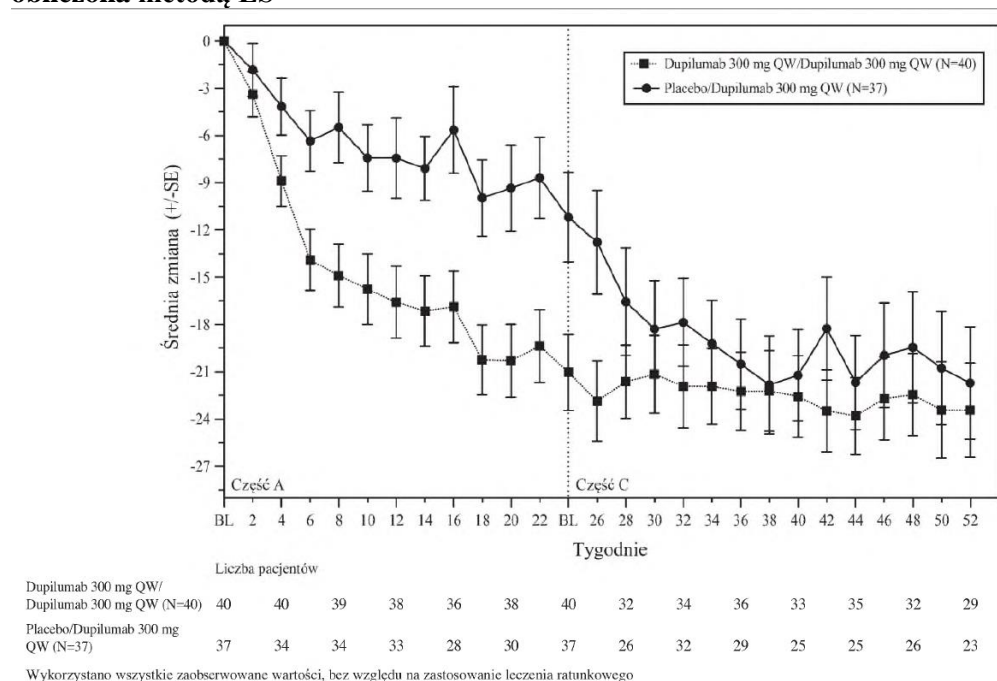
^dŚrednia różnica obliczona metodą LS w przypadku punktów końcowych o charakterze ciągłym i bezwzględna różnica odsetków w przypadku punktów końcowych o charakterze kategoryjnym

Wyniki oceny skuteczności dla równorzędnych pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w podgrupie pacjentów stosujących wcześniej kortykosteroidy miejscowe podawane doustnie i u pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami miejscowymi podawanymi doustnie nie zapewniało odpowiedniej kontroli choroby, było nietolerowane lub było przeciwwskazane, były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji.

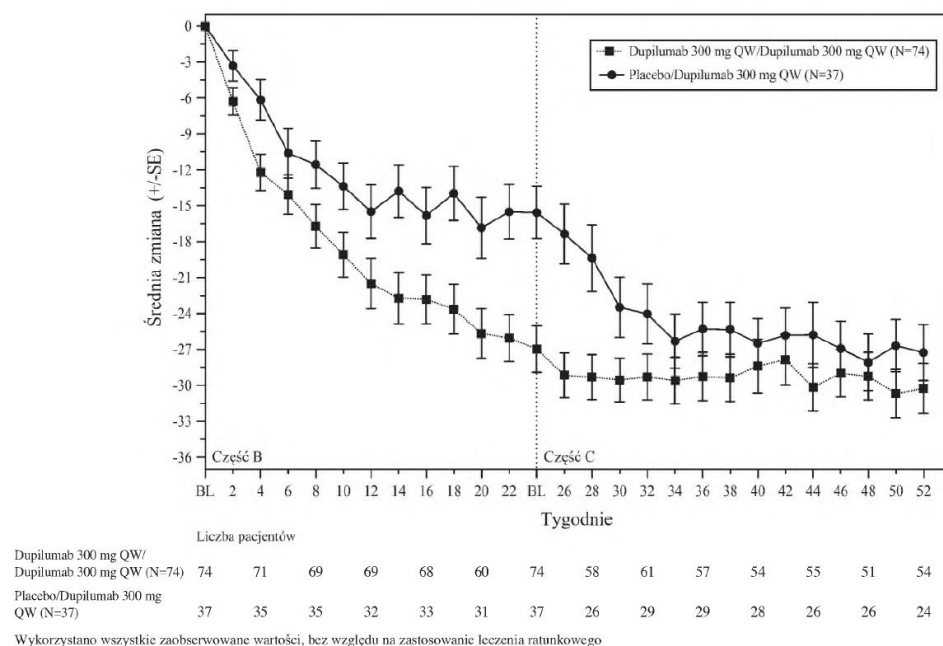
W częściach A i B u większego odsetka pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano remisję histologiczną (maksymalna liczba śródnapłonkowych eozynofiliów w przełyku ≤ 6 EOS/wpw) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną obserwowaną po 24 tygodniach leczenia w częściach A i B utrzymywał się przez okres 52 tygodni w części C. Podobnie inne parametry poprawy histologicznej i endoskopowej utrzymywały się przez 52 tygodnie.

Leczenie dupilumabem spowodowało również istotną poprawę średniej zmiany obliczonej metodą LS wyniku oceny wg skali DSQ w porównaniu z placebo już w 4 tygodniu, która utrzymywała się do 24 tygodnia. Skuteczność w części C była podobna do wyników obserwowanych w częściach A i B, z ciągłą poprawą ocen wg skali DSQ do 52 tygodnia (części A i C badania TREET: Rycina 9 oraz części B i C badania TREET: Rycina 10).

Rycina 9: Średnia zmiana wyniku oceny wg skali DSQ w czasie w stosunku do stanu wyjściowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EoE (części A i C badania TREET) obliczona metodą LS



Rycina 10: Średnia zmiana wyniku oceny wg skali DSQ w czasie w stosunku do stanu wyjściowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EoE (części B i C badania TREET)



Zgodnie z poprawą całkowitego wyniku oceny wg skali DSQ w częściach A i B badania TREET, zaobserwowano nominalnie istotną poprawę oceny bólu związanego z dysfagią (w podskali oceny bólu DSQ), QoL związanej ze stanem zdrowia (EoE-IQ) i częstości występowania innych objawów niż dysfagia (EoE-SQ) po 24 tygodniach w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dupilumabu określono u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy oraz starszych z atopowym zapaleniem skóry. Stosowanie dupilumabu w tej grupie wiekowej jest poparte badaniem AD-1526, w którym uczestniczyło 251 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, badaniem AD-1652, w którym uczestniczyło 367 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry oraz badaniem AD-1539, w którym uczestniczyło 162 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (125 z nich miało ciężkie atopowe zapalenie skóry). Długotrwałe stosowanie jest poparte badaniem AD-1434, w którym wzięło udział 823 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, w tym 275 nastolatków, 368 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 180 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były zasadniczo podobne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, od 6 do 11 lat, młodzieży (od 12 do 17 lat) i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt 4.8). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 miesięcy z atopowym zapaleniem skóry.

Astma

Do badania QUEST zakwalifikowano łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży, w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących dupilumab w dawce 200 mg (N=21) lub 300 mg (N=18) (lub odpowiadające dawki placebo 200 mg [N=34] lub 300 mg [N=34]) co dwa tygodnie. Skuteczność w odniesieniu do ciężkich zaostrzeń astmy i czynności płuc obserwowano zarówno u młodzieży jak i dorosłych. W przypadku obu dawek – 200 mg i 300 mg podawanych co drugi tydzień – zaobserwowano istotną poprawę FEV₁ (średnia zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS) (odpowiednio 0,36 l i 0,27 l). Po stosowaniu dawki 200 mg co drugi tydzień u pacjentów dochodziło do redukcji częstości występowania ciężkich zaostrzeń podobnej do obserwowanej u dorosłych. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zasadniczo podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Łącznie 89 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do otwartego, długoterminowego badania (TRAVERSE). W tym badaniu, skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni.

Łącznie 408 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do badania VOYAGE, w którym oceniono stosowanie dupilumabu w dawce 100 mg Q2W i w dawce 200 mg Q2W. Skuteczność dupilumabu w dawce 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oszacowano na podstawie skuteczności dawki 100 mg i 200 mg Q2W w badaniu VOYAGE oraz dawki 200 mg i 300 mg Q2W u dorosłych i młodzieży (badanie QUEST). Pacjenci, którzy ukończyli leczenie w badaniu VOYAGE, mogli uczestniczyć w otwartym, przedłużonym badaniu (EXCURSION). W tym badaniu 18 pacjentów (masa ciała ≥ 15 kg do < 30 kg) z 365 uczestników otrzymywało dawkę 300 mg Q4W, a profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniu VOYAGE. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku < 6 lat z astmą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dupilumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu astmy i EoE (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z dupilumabem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu polipów nosa i świerzbki guzkowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Spełniono obowiązki związane z planem badań klinicznych z udziałem populacji dzieci i młodzieży w zakresie atopowego zapalenia skóry.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dupilumabu jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą, CRSwNP, PN i EoE.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnie (sc.) pojedynczej dawki 75-600 mg dupilumabu osobom dorosłym, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy (t_{max}) wynosiła 3–7 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji oszacowano, że bezwzględna biodostępność dupilumabu po podaniu podskórnym jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą, CRSwNP i EoE, w zakresie od 61% do 64%.

Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie lub dawki 300 mg co dwa tygodnie bez dawki nasycającej. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne (\pm odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) w stanie stacjonarnym wynosiły od $60,3 \pm 35,1$ mikrograma/ml do $81,5 \pm 43,9$ mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej Q2W, od $172 \pm 76,6$ mikrograma/ml do $195 \pm 71,7$ mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej QW oraz od $29,2 \pm 18,7$ do $36,5 \pm 22,2$ mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej Q2W.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dupilumabu wynoszącą około 4,6 l oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, co wskazuje na to, że dupilumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ dupilumab jest białkiem. Można spodziewać się, że dupilumab ulega rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R α , zależna od cząsteczki docelowej. Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym wynoszącej 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q4W dupilumabu, mediana czasu do zmniejszenia poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 9-13 tygodni u dorosłych i młodzieży oraz jest około 1,5 razy i 2,5 razy dłuższa odpowiednio u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Z powodu nieliniowego klirensu ekspozycja na dupilumab wyrażona jako pole pod krzywą zmian stężenia w czasie zwiększa się wraz z dawką w sposób więcej niż proporcjonalny po pojedynczych dawkach podskórnych 75–600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby płeć wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 1472 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 67 było w wieku 65 lat lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby wiek wywierał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Należy jednak zauważyć, że analiza ta objęła jedynie 61 pacjentów w wieku ponad 65 lat.

Spośród 1977 pacjentów z astmą poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 240 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 39 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu.

Tylko 79 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z CRSwNP było poddanych działaniu dupilumabu, w tym 11 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych.

Spośród 152 pacjentów z PN poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 37 było w wieku 65 lat lub starszych. Łącznie 8 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu.

Tylko 2 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z EoE było poddanych działaniu dupilumabu.

Rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby rasa wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez wątrobę. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dupilumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez nerki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dupilumabu. W analizie farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność. W badaniach klinicznych tylko 6 pacjentów z CRSwNP o masie ciała ≥ 130 kg było poddanych działaniu dupilumabu.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wiek nie wpływał na klirens dupilumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat klirens zwiększał się z wiekiem, ale uwzględniono to w zalecanym schemacie dawkowania.

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 6 miesięcy) lub masą ciała < 5 kg z atopowym zapaleniem skóry.

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymującej dawkę 200 mg (< 60 kg) lub 300 mg (≥ 60 kg) co dwa tygodnie, średnie stężenie minimalne \pm SD dupilumabu w stanie stacjonarnym wynosiło $54,5 \pm 27,0$ mikrograma/ml.

W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥ 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W) w badaniu AD-1652, średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło $76,3 \pm 37,2$ mikrograma/ml. W 16. tygodniu badania AD-1434 z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat, otrzymujących początkowo dawkę 300 mg (≥ 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), i u których zwiększono dawkowanie na co drugi tydzień (Q2W) 200 mg (≥ 15 do < 60 kg) lub 300 mg (≥ 60 kg), średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło $108 \pm 53,8$ mikrograma/ml. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymujących 300 mg Q4W, początkowe dawki 300 mg w dniu 1. i 15. powodują podobną ekspozycję w stanie stacjonarnym jak dawka 600 mg w dniu 1., na podstawie symulacji farmakokinetyki.

W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥ 15 do < 30 kg) lub 200 mg (≥ 5 do < 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio $110 \pm 42,8$ mikrograma/ml i $109 \pm 50,8$ mikrograma/ml.

Astma

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat z astmą.

W badaniu QUEST wzięło udział łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Średnie stężenia minimalne dupilumabu \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiły $107 \pm 51,6$ mikrograma/ml i $46,7 \pm 26,9$ mikrograma/ml, odpowiednio dla dawki 300 mg lub 200 mg podawanych

co dwa tygodnie. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce związanych z wiekiem u dzieci i młodzieży po korekcji dla masy ciała.

W badaniu VOYAGE badano farmakokinetykę dupilumabu u 270 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po podskórnym podaniu 100 mg Q2W (u 91 dzieci o masie ciała <30 kg) lub 200 mg Q2W (u 179 dzieci o masie ciała ≥30 kg). Objętość dystrybucji dupilumabu wynosząca około 3,7 l została oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągnięto do 12. tygodnia. Średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 58,4±28,0 mikrogramów/ml i 85,1±44,9 mikrogramów/ml. Podczas symulacji podania podskórnego dawki 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥15 kg do <30 kg i ≥30 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do obserwowanych stężeń minimalnych odpowiednio dla dawki 200 mg Q2W (≥30 kg) i dawki 100 mg Q2W (<30 kg). Dodatkowo w symulacji podania podskórnego 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥15 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do tych, przy których wykazano skuteczność u dorosłych i młodzieży. Od ostatniej dawki w stanie stacjonarnym, mediana czasu potrzebna do obniżenia stężenia dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła od 14 do 18 tygodni dla dawek 100 mg Q2W, 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W.

CRSwNP

CRSwNP zwykle nie występuje u dzieci. Farmakokinetyka dupilumabu u dzieci (<18 lat) z CRSwNP nie była badana.

PN

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) z PN.

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Do części A i B badania TREET włączono łącznie 35 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z eozynofilowym zapaleniem przełyku, o masie ciała ≥40 kg, u których stosowano dawkowanie 300 mg raz na tydzień (QW). Średnie stężenie minimalne dupilumabu ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło 227 ± 95,3 mikrogramów/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (uwzględniających farmakologiczne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania) i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano potencjalnego mutagennego działania dupilumabu; jednak przeciwciała monoklonalne nie powinny powodować zmian DNA czy chromosomów.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością dupilumabu. Ocena dostępnych danych związanych z hamowaniem IL-4Rα i danych z badań toksykologicznych na zwierzętach z użyciem przeciwciał zastępczych nie wskazują na zwiększone ryzyko działania rakotwórczego dupilumabu.

W trakcie badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzonego na małpach z użyciem przeciwciała zastępczego swoistego dla małpiego IL-4Rα, nie zaobserwowano zaburzeń u płodów po dawkach wysycających IL-4Rα.

We wzmocnionym badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie stwierdzono działań niepożądanych u matek lub ich potomstwa w okresie do 6 miesięcy po porodzie/narodzeniu.

W badaniach nad płodnością przeprowadzonych na samcach i samicach myszy z użyciem przeciwciała zastępczego przeciwko IL-4Rα nie wykazano zaburzenia płodności (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty (E 260)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W razie potrzeby ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 ml roztworu w ampułko-strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 z osłonką na igłę lub bez niej, z zamocowaną cienkościnną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wielkość opakowania:

- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawk

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 ml roztworu w strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 we wstrzykiwaczu, z zamocowaną cienkościnną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniu z okrągłą nasadką i owalnym okienkiem kontrolnym otoczonym strzałką lub z kwadratową nasadką z obwódką i owalnym okienkiem kontrolnym bez strzałki.

Wielkość opakowania:

- 1 wstrzykiwacz
- 2 wstrzykiwacze
- 6 wstrzykiwaczy
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (2 opakowania po 3) wstrzykiwaczy

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Dupixent w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Nie należy używać roztworu, jeśli jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z dawką 300 mg z lodówki należy odczekać 45 minut do momentu osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej (do 25°) przed wstrzyknięciem produktu Dupixent.

Ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy narażać na działanie wysokiej temperatury lub bezpośredniego światła słonecznego i nie należy jej wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie używać pojemnika ponownie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bledożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Astma

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat określono w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 2.

Tabela 2: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|----------------------------|--|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) |

* dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat określono w Tabeli 3.

Tabela 3: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie (Q4W) |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie (Q4W) |

Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.

Astma

Dorośli i młodzież

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
- W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 4.

Tabela 4: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

| Masa ciała | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|--------------------------|--|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co cztery tygodnie (Q4W) |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W) |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) |

W przypadku dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, należy stosować dawkowanie zalecane w Tabeli 2.

Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem (patrz punkt 5.1). Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo (patrz punkt 4.4).

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki podawanej raz na tydzień, należy podać dawkę jak najszybciej, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała < 5 kg. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji.

Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.

Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Początkową dawkę 400 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 200 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca.

Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Nagłe zaostrzenia astmy

Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Kortykosteroidy

Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu (patrz punkt 4.8).

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u

dorośli pacjenci z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadające EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (patrz punkt 4.8).

Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinię się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącą astmą

Pacjenci stosujący dupilumab ze współistniejącą astmą nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Szczepienia

Należy unikać jednoczesnego podawania żywych i żywych atenuowanych szczepionek z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Nie są dostępne dane kliniczne, które mogłyby stanowić podstawę bardziej szczegółowych wytycznych dotyczących podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych dupilumabem. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Tdap i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Odpowiedzi immunologiczne na szczepienie oceniano w badaniu, w którym pacjenci z atopowym zapaleniem skóry byli leczeni dawką 300 mg dupilumabu podawanego raz na tydzień przez 16 tygodni. Po 12 tygodniach podawania dupilumabu pacjentów szczepiono szczepionką Tdap (zależną od limfocytów T) i szczepionką polisacharydową przeciwko meningokokom (niezależną od limfocytów T), 4 tygodnie później oceniano odpowiedzi immunologiczne. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na szczepionkę przeciwężcową i szczepionkę polisacharydową przeciwko meningokokom było podobne u pacjentów leczonych dupilumabem i otrzymujących placebo. W badaniu nie stwierdzono niekorzystnych interakcji pomiędzy którąkolwiek ze szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów a dupilumabem.

W świetle powyższego pacjenci otrzymujący dupilumab mogą być równocześnie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi lub niezawierającymi żywych drobnoustrojów. Aby uzyskać informacje na temat żywych szczepionek, patrz punkt 4.4.

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oceniano wpływ dupilumabu na farmakokinetykę substratów cytochromu CYP. Dane zebrane z tego badania nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ dupilumabu na aktywność izoenzymów CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP2C9.

Nie przewiduje się wpływu dupilumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Na podstawie analizy populacji, zazwyczaj jednoczesne stosowanie produktów leczniczych nie miało wpływu na farmakokinetykę dupilumabu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania dupilumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na płodność (patrz punkt 5.3). W czasie ciąży dupilumab należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dupilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie dupilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dupilumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna),

zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. U pacjentów z EoE zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przedstawione w Tabeli 5 uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W Tabeli 5 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Lista działań niepożądanych

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|--|---|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | Często | Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej* |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | Często | Eozynofilia |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | Niezbyt często Rzadko | Obrzęk naczynioruchowy# Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza Reakcje podobne do choroby posurowiczej |
| <i>Zaburzenia oka</i> | Często Niezbyt często Rzadko | Alergiczne zapalenie spojówek* Zapalenie rogówki** Zapalenie powiek*† Świąd oka*† Zespół suchego oka*† Wrzodziejące zapalenie rogówki*†# |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Niezbyt często | Wysypka na twarzy# |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Często | Ból stawów# |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Często | Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie) |

* zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

† częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często.

zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP i świerzbieżką guzkową (PN, ang. *Prurigo Nodularis*), częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie otrzymującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP lub PN nie zgłoszono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki. Wśród pacjentów z EoE, częstość występowania zapalenia spojówek była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju EoE nie stwierdzono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

Eozynofilia

U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z PN nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofiliów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EoE, średnia i mediana liczby eozynofiliów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania (w częściach A i B badania TREET).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥ 5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u <3% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2; TREET części A i B).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ($\geq 5\ 000$ komórek/mikrolitr) odnotowano u 8,4% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofiliów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia.

Zakażenia

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu

CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,0% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,4% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PN. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EoE, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab (32,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (24,8%). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością.

Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlękowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania.

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlękowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z PN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat.

U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał (ADA) i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące.

U około 1% pacjentów z EoE, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW lub 300 mg Q2W przez 24 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; 0% pacjentów wykazywało trwałe odpowiedzi ADA, a około 0,5% miało przeciwciała neutralizujące.

Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące.

U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowiczej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1652) z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS oceniano w badaniu (AD-1539) z udziałem 161 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w którym uwzględniono podgrupę 124 pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry.

Astma

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Do 52-tygodniowego badania QUEST włączono łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 89 uczestników z grupy młodzieży, którzy zostali włączeni do otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (TRAVERSE). W ramach tego badania pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w badaniu TRAVERSE był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach z udziałem pacjentów z astmą w okresie do 52 tygodni leczenia.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie VOYAGE) zgłoszono występowanie owsicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie otrzymującej dupilumab i żadnego w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie przypadki owsicy były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a pacjenci otrzymali leczenie przeciwbacze bez przerywania leczenia dupilumabem.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofili $\geq 3\ 000$ komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerywania leczenia dupilumabem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

EoE

Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EoE. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526, AD-1652 oraz AD-1539. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

W wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

Astma

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

CRSwNP

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Eozynofilowe zapalenie przelyku

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania dupilumabu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i natychmiast włączyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH05.

Mechanizm działania

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R α / γ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry leczenie dupilumabem wiązało się ze zmniejszeniem w stosunku do stanu wyjściowego stężenia biomarkerów odporności typu 2, takich jak chemokina regulowana przez grasicę i aktywację (TARC/CCL17, ang. *Thymus and Activation-Regulated Chemokine*), całkowite stężenie IgE w surowicy i stężenie IgE swoistych alergenowo w surowicy. W trakcie leczenia dupilumabem, u osób dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, obserwowano zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), biomarkera aktywności i nasilenia choroby.

U dorosłych i młodzieży z astmą, leczenie dupilumabem, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Redukcja biomarkerów zapalnych typu 2 była porównywalna w przypadku obu schematów leczenia

200 mg co dwa tygodnie oraz 300 mg co dwa tygodnie. U dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Markery te zostały prawie maksymalnie stłumione po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których poziom zmniejszał się wolniej. Efekty te utrzymywały się w trakcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w atopowym zapaleniu skóry

Młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 12 do 17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii u młodzieży oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (AD-1526) z udziałem 251 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 w skali nasilenia od 0 do 4, wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 w skali od 0 do 72 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *minimum body surface area*) $\geq 10\%$. Do badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

Pacjenci otrzymywali dupilumab podawany we wstrzyknięciach podskórnych (sc.) zarówno jako: 1) początkową dawkę 400 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała < 60 kg lub początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała ≥ 60 kg; lub 2) początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg raz na cztery tygodnie (Q4W), niezależnie od początkowej masy ciała; 3) identycznie wyglądające placebo. W razie potrzeby opanowania nietolerowanych objawów, u pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 14,5 roku, średnia masa ciała 59,4 kg, 41,0% stanowiły dziewczęta, 62,5% stanowiły osoby rasy białej, 15,1% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 12,0% osoby rasy czarnej. W stanie wyjściowym u 46,2% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS), u 53,8% wynosił 4 (ciężkie AZS), średnia wartość BSA wynosiła 56,5%, a 42,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI w stanie wyjściowym wynosił 35,5, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,6, wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowanej na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 21, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych u dzieci (CDLQI, ang. *Children Dermatology Life Quality Index*) wynosił 13,6. Ogólnie, 92,0% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 65,6% miało alergiczny nieżyt nosa; 53,6% miało astmę i 60,8% alergię pokarmową. Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) z co najmniej 2-punktową poprawą oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki oceny skuteczności stosowania po 16 tygodniach w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry po 16 tygodniach (FAS)

| | AD-1526 (FAS) ^a | |
|--|----------------------------|--|
| | Placebo | Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg (≥60 kg) co 2 tyg. |
| Randomizowani pacjenci | 85^a | 82^a |
| IGA 0 lub 1 ^b , % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 2,4% | 24,4% ^d |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 12,9% | 61,0% ^d |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 8,2% | 41,5% ^d |
| EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 2,4% | 23,2% ^d |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -23,6% (5,49) | -65,9% ^d (3,99) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -19,0% (4,09) | -47,9% ^d (3,43) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 4,8% | 36,6% ^d |
| CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -5,1 (0,62) | -8,5 ^d (0,50) |
| CDLQI, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 19,7% | 60,6% ^e |
| POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -3,8 (0,96) | -10,1 ^d (0,76) |
| POEM, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 9,5% | 63,4% ^e |

^a całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS, ang. *Full Analysis Set*) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4.

^c pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie (58,8% i 20,7% odpowiednio w grupach placebo i dupilumabu).

^d wartość p <0,0001 (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

^e nominalne wartości p <0,0001

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo zastosowano leczenie ratunkowe (miejscowe kortykosteroidy, kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym) w porównaniu z grupą otrzymującą dupilumab (odpowiednio 58,8% i 20,7%).

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥4 punkty już po 4 tygodniach; p <0,001) i odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg wyniku oceny świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminowa skuteczność dupilumabu u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, która uczestniczyła w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu, była oceniana w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące

skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1652) z udziałem 367 uczestników w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym przez badaczy na 4 w skali IGA (skala od 0 do 4), EASI ≥ 21 (skala od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała BSA $\geq 15\%$. Kwalifikujący się pacjenci włączeni do tego badania mieli wcześniej niewystarczającą odpowiedź na leki stosowane miejscowo. Do badania kwalifikowano pacjentów według początkowej masy ciała (<30 kg; ≥ 30 kg).

Pacjenci z grupy otrzymującej dupilumab Q2W + MKS o początkowej masie ciała <30 kg, otrzymali początkową dawkę 200 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 100 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia, a pacjenci z początkową masą ciała ≥ 30 kg otrzymali początkową dawkę 400 mg w 1. dniu, a następnie 200 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia. Pacjenci w grupie otrzymującej dupilumab Q4W + MKS otrzymali początkową dawkę 600 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, niezależnie od początkowej masy ciała.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 8,5 lat, średnia masa ciała 29,8 kg, 50,1% stanowiły dziewczęta, 69,2% stanowiły osoby rasy białej, 16,9% osoby rasy czarnej i 7,6% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 57,6%, a 16,9% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 37,9, uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,8 w skali 0-10, średnia wyjściowa ocena SCORAD wynosiła 73,6, wyjściowy wynik POEM wynosił 20,9, a wyjściowy wynik CDLQI wynosił 15,1. Ogólnie, 91,7% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 64,4% miało alergię pokarmową, 62,7% miało inne alergię, 60,2% miało alergiczny nieżyt nosa, a 46,7% miało astmę.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) przy co najmniej 2-punktowej poprawie oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI), w porównaniu do stanu wyjściowego po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Tabela 7 prezentuje wyniki według wyjściowej masy ciała dla zatwierdzonych schematów dawkowania.

Tabela 7: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu + MKS w badaniu AD-1652 po 16 tygodniach (FAS)^a

| | Dupilumab 300 mg Q4W^d + MKS | Placebo + MKS | Dupilumab 200 mg Q2W^e + MKS | Placebo + MKS |
|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| | (N=122) | (N=123) | (N=59) | (N=62) |
| | ≥ 15 kg | ≥ 15 kg | ≥ 30 kg | ≥ 30 kg |
| IGA 0 lub 1 ^b , % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 32,8% ^f | 11,4% | 39,0% ^h | 9,7% |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 91,0% ^f | 43,1% | 86,4% ^g | 43,5% |
| EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 69,7% ^f | 26,8% | 74,6% ^g | 25,8% |

| | | | | |
|--|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 41,8% ^f | 7,3% | 35,6% ^h | 8,1% |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -82,1% ^f (2,37) | -48,6% (2,46) | -80,4% ^g (3,61) | -48,3% (3,63) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -54,6% ^f (2,89) | -25,9% (2,90) | -58,2% ^g (4,01) | -25,0% (3,95) |
| Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥ 4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 50,8% ^f | 12,3% | 61,4% ^g | 12,9% |
| CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -10,6 ^f (0,47) | -6,4 (0,51) | -9,8 ^g (0,63) | -5,6 (0,66) |
| CDLQI, (poprawa o ≥ 6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 77,3% ^g | 38,8% | 80,8% ^g | 35,8% |
| POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE) | -13,6 ^f (0,65) | -5,3 (0,69) | -13,6 ^g (0,90) | -4,7 (0,91) |
| POEM, (poprawa o ≥ 6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie | 81,7% ^g | 32,0% | 79,3% ^g | 31,1% |

^acałkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

^bpacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”).

^cpacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.

^dpierwszego dnia pacjenci otrzymali 600 mg dupilumabu (patrz punkt 5.2).

^epierwszego dnia pacjenci otrzymali 400 mg (z początkową masą ciała ≥ 30 kg) dupilumabu.

^fwartość $p < 0,0001$ (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

^gnominalna wartość $p < 0,0001$

^hnominalna wartość $p = 0,0002$

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 4 tygodniach).

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16. tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia. Niektórzy pacjenci otrzymujący dupilumab w dawce 300 mg Q4W + MKS wykazali dalsze korzyści kliniczne, gdy zwiększono dawkę do 200 mg Q2W + MKS. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 52 tygodnie, był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16. tygodniu w badaniach AD-1526 i AD-1652.

Dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 5 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1539) z udziałem 162 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (populacja ITT), określonym na podstawie oceny z użyciem skali IGA ≥ 3 (w skali od 0 do 4), wskaźnika EASI ≥ 16 (w skali od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA) ≥ 10 . Spośród 162 pacjentów, 125 pacjentów miało ciężką postać AZS definiowaną na podstawie wyniku w skali IGA wynoszącego 4. Do tego badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo. Pacjentów podzielono na grupy według wyjściowej masy ciała (≥ 5 do < 15 kg i ≥ 15 do < 30 kg).

Pacjenci w grupie przyjmującej dupilumab Q4W + MKS o wyjściowej masie ciała ≥ 5 do < 15 kg otrzymywali dawkę początkową 200 mg w 1 dniu, a następnie dawkę 200 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, a pacjenci o wyjściowej masie ciała ≥ 15 do < 30 kg otrzymywali dawkę początkową 300 mg w 1 dniu, a następnie 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia. Pacjenci mogli otrzymać leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W badaniu AD-1539 średni wiek wynosił 3,8 roku, średnia masa ciała 16,5 kg, 38,9% pacjentów stanowiły kobiety, 68,5% stanowiły osoby rasy białej, 18,5% osoby rasy czarnej, a 6,2% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 58,4%, a 15,5% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 34,1, a uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,6 w skali 0-10. Ogółem 81,4% pacjentów miało co najmniej jedną współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 68,3% miało alergię pokarmową, 52,8% miało inne alergię, 44,1% miało alergiczny nieżyt nosa, a 25,5% miało astmę.

Te wyjściowe parametry choroby były porównywalne między populacją z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry oraz populacją z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) z co najmniej 2-punktową poprawą oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 (czysta) lub 1 (prawie czysta) po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki skuteczności po 16 tygodniach dla AD-1539 przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Wyniki skuteczności stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS w badaniu AD-1539 po 16 tygodniach (FAS)^a

| | Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W^d + MKS (populacja ITT) (N=83)^a | Placebo + MKS (populacja ITT) (N=79) | Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W^d + MKS (ciężkie AZS) (N=63) | Placebo + MKS (ciężkie AZS) (N=62) |
|--|---|---|---|---|
| IGA 0 lub 1 ^{b,c} | 27,7% ^e | 3,9% | 14,3% ^f | 1,7% |
| EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie ^c | 68,7% ^e | 20,2% | 60,3% ^g | 19,2% |
| EASI-75 ^c | 53,0% ^e | 10,7% | 46,0% ^g | 7,2% |

| | | | | |
|---|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| EASI-90 ^c | 25,3% ^e | 2,8% | 15,9% ^h | 0% |
| EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE) | -70,0% ^e (4,85) | -19,6% (5,13) | -55,4% ^g (5,01) | -10,3% (5,16) |
| Największe nasilenie świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -49,4% ^e (5,03) | -2,2% (5,22) | -41,8% ^g (5,35) | 0,5 (5,40) |
| Największe nasilenie świądu w skali NRS, (poprawa o ≥ 4 punkty) ^{c *} | 48,1% ^e | 8,9% | 42,3% ⁱ | 8,8% |
| Wynik oceny jakości snu wg skali NRS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | 2,0 ^e (0,25) | 0,3 (0,26) | 1,7 ^g (0,25) | 0,2 (0,25) |
| Wynik oceny bólu skóry w skali NRS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -3,9 ^e (0,30) | -0,6 (0,30) | -3,4 ^g (0,29) | -0,3 (0,29) |
| POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)* | -12,9 ^e (0,89) | -3,8 (0,92) | -10,6 ^g (0,93) | -2,5 (0,95) |

^a Całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”).

^c Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe (62% i 19% w odpowiednio w grupie placebo i dupilumabu) lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie

^d Pierwszego dnia pacjenci otrzymali 200 mg (5 do <15 kg) lub 300 mg (15 do <30 kg) dupilumabu.

^e wartość $p < 0,0001$, ^f nominalna wartość $p < 0,05$, ^g nominalna wartość $p < 0,0001$, ^h nominalna wartość $p < 0,005$, ⁱ nominalna wartość $p < 0,001$

*Wynik zgłoszony przez opiekuna

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę najgorszego świądu wg skali NRS (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 3 tygodniach, nominalne $p < 0,005$), w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo + MKS, a odsetek pacjentów reagujących na leczenie najgorszego świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W tym badaniu dupilumab istotnie poprawił jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzona za pomocą wskaźników CDLQI (u 85 pacjentów w wieku od 4 do 5 lat) i IDQOL (u 77 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 3 lat). W populacji ITT większe średnie zmiany wskaźników CDLQI i IDQOL obliczone metodą LS w stosunku do stanu wyjściowego po 16 tygodniach zaobserwowano odpowiednio w grupie dupilumab + MKS (-10,0 i -10,9) w porównaniu z grupą placebo + MKS (-2,5 i -2,0), ($p < 0,0001$). Podobną poprawę zarówno wskaźnika CDLQI, jak i IDQOL obserwowano w populacji chorych z ciężką postacią AZS.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniono w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu sugerują, że poprawa stanu

klinicznego uzyskana w 16 tygodniu utrzymywała się do 52 tygodnia. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów obserwowany przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniu AD-1539.

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla dawki 300 mg dupilumabu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie

Program rozwoju astmy obejmował trzy randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych, wieloośrodkowe badania (DRI12544, QUEST i VENTURE), trwające od 24 do 52 tygodni leczenia, w których wzięło udział łącznie 2888 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Pacjenci byli kwalifikowani bez wymagania minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów we krwi lub innego biomarkera zapalnego typu 2 (np. FeNO lub IgE). Wytyczne leczenia astmy definiują zapalenie typu 2 jako eozynofilia ≥ 150 komórek/mikrolitr i (lub) FeNO ≥ 20 ppb. W badaniach DRI12544 i QUEST, wcześniej określone analizy podgrup obejmowały liczbę eozynofilów we krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr, FeNO ≥ 25 i ≥ 50 ppb.

DRI12544 było 24-tygodniowym badaniem z zastosowaniem różnych dawek, które obejmowało 776 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego i długo działającego beta-agonisty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (l) (FEV₁, ang. *Forced expiratory volume in 1 second*) w stosunku do 12 tygodnia. Określono również roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego placebo. Wyniki oceniano w całej populacji oraz w podgrupach, na podstawie wyjściowej liczby eozynofilów we krwi.

QUEST było 52-tygodniowym badaniem potwierdzającym, które obejmowało 1902 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u 107 uczestników z grupy młodzieży i 1795 dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) i drugiego leku kontrolującego. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego mogli wziąć udział w tym badaniu. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były przeliczone na rok częstości występowania przypadków ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ w 12 tygodniu, w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) i w podgrupach wg wyjściowej liczby eozynofilów we krwi i wyjściowej wartości FeNO.

VENTURE było 24-tygodniowym badaniem dotyczącym redukcji doustnych kortykosteroidów, nieograniczone poziomem wyjściowym biomarkerów zapalnych typu 2, które obejmowało 210 pacjentów z astmą, wymagających codziennego przyjmowania doustnych kortykosteroidów, oprócz regularnego stosowania kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach i dodatkowego leku kontrolującego. Dawki kortykosteroidu doustnego (OCS, ang. *oral corticosteroid*) zoptymalizowano w trakcie badań przesiewowych. W trakcie badania pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych leków na astmę; jednak dawka OCS była zmniejszana co 4 tygodnie w trakcie fazy redukcji OCS (tydzień 4-20), o ile astma była kontrolowana. Pierwszorzędowym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie doustnej dawki kortykosteroidów, oceniane w całej populacji w oparciu o porównanie doustnej dawki kortykosteroidu w 20 do 24 tygodniu, kiedy astma była kontrolowana z uprzednio zoptymalizowaną (w punkcie wyjściowym) dawką doustnego kortykosteroidu.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego tych 3 badań przedstawiono w Tabeli 9 poniżej.

Tabela 9: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniach astmy

| Parametr | DRI12544 (n = 776) | QUEST (n = 1902) | VENTURE (n=210) |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Średni wiek (w latach) (SD) | 48,6 (13,0) | 47,9 (15,3) | 51,3 (12,6) |
| % kobiet | 63,1 | 62,9 | 60,5 |
| % pacjentów rasy białej | 78,2 | 82,9 | 93,8 |
| Okres występowania astmy (w latach), średnia ± SD | 22,03 (15,42) | 20,94 (15,36) | 19,95 (13,90) |
| Nigdy niepalący (%) | 77,4 | 80,7 | 80,5 |
| Średnia zaostrzeń w poprzednim roku ± SD | 2,17 (2,14) | 2,09 (2,15) | 2,09 (2,16) |
| Duże dawki ICS (%) ^a | 49,5 | 51,5 | 88,6 |
| FEV ₁ (l) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym ± SD | 1,84 (0,54) | 1,78 (0,60) | 1,58 (0,57) |
| Średni procent przewidywanej wartości FEV ₁ w punkcie wyjściowym (%) (± SD) | 60,77 (10,72) | 58,43 (13,52) | 52,18 (15,18) |
| % odwracalności (± SD) | 26,85 (15,43) | 26,29 (21,73) | 19,47 (23,25) |
| Średni wynik ACQ-5 (± SD) | 2,74 (0,81) | 2,76 (0,77) | 2,50 (1,16) |
| Średni wynik AQLQ (± SD) | 4,02 (1,09) | 4,29 (1,05) | 4,35 (1,17) |
| Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, NP %, AR %) | 72,9 (8,0, 10,6, 61,7) | 77,7 (10,3, 12,7, 68,6) | 72,4 (7,6, 21,0, 55,7) |
| Średnia FeNO ppb (± SD) | 39,10 (35,09) | 34,97 (32,85) | 37,61 (31,38) |
| % pacjentów ze stężeniem FeNO ppb ≥25 ≥50 | 49,9 21,6 | 49,6 20,5 | 54,3 25,2 |
| Średnia całkowita IgE j.m./ml (± SD) | 435,05 (753,88) | 432,40 (746,66) | 430,58 (775,96) |
| Średnia liczba eozynofiliów w punkcie wyjściowym (± SD) komórek/mikrolitr | 350 (430) | 360 (370) | 350 (310) |
| % pacjentów z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrolitr ≥300 komórek/mikrolitr | 77,8 41,9 | 71,4 43,7 | 71,4 42,4 |

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV₁ = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-5 = Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ = Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; AD = atopowe zapalenie skóry; NP = polipowatość nosa; AR = alergiczne zapalenie; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu; EOS = liczba eozynofiliów we krwi

^apopulacja w badaniach dupilumabu obejmowała pacjentów z średnimi i dużymi dawkami ICS. Średnią dawkę ICS określono jako równą 500 µg flutykazonu lub równoważną jego dobowej dawce.

Zaostrzenia

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach DRI12544 i QUEST, pacjenci przyjmujący dupilumab w dawce 200 mg lub 300 mg co dwa tygodnie, wykazywali znaczne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. W przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofiliów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (Tabela 10 i Tabela 11).

Tabela 10: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniach DRI12544 i QUEST (poziomy eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr)

| Leczenie | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym | | | | | | | |
|-------------------------------|---|----------------------|--|---------------|--------------------------|-----------------------------|--|---------------|
| | ≥150 komórek/mikrolitr | | | | ≥300 komórek/mikrolitr | | | |
| | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji |
| | N | Częstość (95% CI) | Współczyn- nik częstości (95%CI) | | N | Częstoś ć (95% CI) | Współczyn- nik częstości (95%CI) | |
| Wszystkie ciężkie zaostrzenia | | | | | | | | |
| Badanie DRI12544 | | | | | | | | |
| 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) | | |
| Badanie QUEST | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg Q2W | 437 | 0,45 (0,37; 0,54) | 0,44 ^f (0,34; 0,58) | 56% | 264 | 0,37 (0,29; 0,48) | 0,34 ^f (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) | | |

^awartość p = 0,0003, ^bwartość p = 0,0001, ^cwartość p = 0,0116, ^dwartość p = 0,0024, ^ewartość p < 0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności), ^fnominalna wartość p < 0,0001

Tabela 11: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach

| Leczenie | Zaostrzenia w ciągu roku | | | % redukcji |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------|
| | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95%CI) | |
| 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) | | |
|---------|----|---------------------|--|--|

^a nominalna wartość $p < 0,0001$

Według analizy połączonych danych z badań DRI12544 i QUEST doszło do zmniejszenia częstości hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym z powodu ciężkich zaostrzeń o 25,5% i 46,9% po stosowaniu dupilumabu w dawce odpowiednio 200 mg lub 300 mg co drugi tydzień.

Czynność płuc

Klinicznie istotne zwiększenie FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania DRI12544 i QUEST. Stwierdzono większe wartości poprawy FEV_1 u pacjentów z większymi wyjściowymi wynikami oznaczeń biomarkerów zapalnych typu 2 (takich jak liczba eozynofili w krwi lub FeNO) (Tabela 12 i Tabela 13).

Znacząca poprawa FEV_1 była obserwowana już w drugim tygodniu po zastosowaniu pierwszej dawki dupilumabu, zarówno dla dawki 200 mg jak i 300 mg i utrzymywała się do 24 tygodnia (DRI12544) i 52 tygodnia w badaniu QUEST (patrz Rycina 1).

Rycina 1: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w czasie (eozynofile w stanie wyjściowym ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥ 25 ppb) w badaniu QUEST

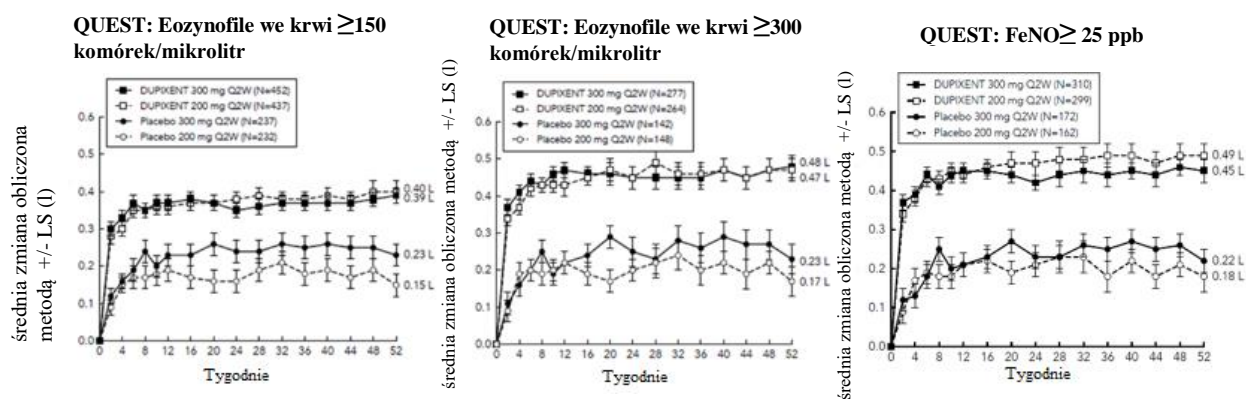


Tabela 12: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ (l) w 12 tygodniu w badaniu DRI12544 i QUEST (wyjściowy poziom eozynofili w krwi ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr)

| Leczenie | Poziom eozynofili (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym | | | | | |
|-------------------------|--|--|--|------------------------------|--|--|
| | ≥ 150 komórek/mikrolitr | | | ≥ 300 komórek/mikrolitr | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%) | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%) | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Badanie DRI12544 | | | | | | |
| 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) | |
| Badanie QUEST | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg Q2W | 437 | 0,36 (23,6) | 0,17 ^f (0,11; 0,23) | 264 | 0,43 (29,0) | 0,21 ^f (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) | |

^awartość p<0,0001, ^bwartość p=0,0004, ^cwartość p=0,0008, ^dwartość p=0,0063, ^ewartość p<0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności), ^fnominalna wartość p<0,0001

Tabela 13: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV₁ (l) w 12 i 52 tygodniu w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach

| Leczenie | | W 12 tygodniu | | W 52 tygodniu | |
|----------------------|-----|--|---|--|---|
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS 1 (%) | Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI) | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS 1 (%) | Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| 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%) | |

^a nominalna wartość p <0,0001

Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z astmą

Określone wcześniej drugorzędowe punkty końcowe, odsetek odpowiedzi ACQ-5 i AQLQ(S) były analizowane w 24 tygodniu (DRI12544 i VENTURE) i w 52 tygodniu (QUEST, Tabela 14).

Wskaźniki odpowiedzi określono jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-5 i 1-7 dla AQLQ(S)). Poprawy punktów ACQ-5 i AQLQ(S) zaobserwowano już w drugim tygodniu i utrzymywały się przez 24 tygodnie w badaniu DRI12544 i przez 52 tygodnie w badaniu QUEST. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu VENTURE.

Tabela 14: Odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-5 i AQLQ(S) po 52 tygodniach w badaniu QUEST

| PRO | Leczenie | Poziom eozynofilów (EOS) ≥150 komórek/mikrolitr | | Poziom eozynofilów (EOS) ≥300 komórek/mikrolitr | | FeNO ≥25 ppb | |
|---------|----------------------|---|-----------------------|---|-------------------------|--------------|-------------------------|
| | | N | Wskaźnik odpowiedzi % | N | Wskaźnik odpowiedzi (%) | N | Wskaźnik odpowiedzi (%) |
| 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 |

Badanie redukcji doustnych kortykosteroidów (VENTURE)

Badanie VENTURE oceniało wpływ dupilumabu na zmniejszenie stosowania podtrzymujących, doustnych kortykosteroidów. Charakterystykę wyjściową przedstawiono w Tabeli 9. Wszyscy pacjenci stosowali kortykosteroidy doustne przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Średnia stosowania doustnych kortykosteroidów na poziomie wyjściowym wynosiła 11,75 mg w grupie placebo i 10,75 mg w grupie otrzymującej dupilumab.

W tym 24-tygodniowym badaniu, zaostrzenia astmy (zdefiniowane jako przemijające zwiększenie dawki doustnego kortykosteroidu przez co najmniej 3 dni) zostały zredukowane o 59% u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (częstość w ciągu roku na poziomie 0,65 i 1,60 odpowiednio dla grupy przyjmującej dupilumab i placebo; współczynnik częstości 0,41 [95% CI 0,26; 0,63]) oraz poprawa FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego do 24 tygodnia były większe u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średnia różnica dla dupilumabu wobec placebo obliczona metodą LS na poziomie 0,22 l [95% CI: 0,09 do 0,34 l]). Wpływ na czynność płuc, doustny steroid i zmniejszenie zaostrzeń były podobne, niezależnie od poziomów wyjściowych biomarkerów zapalnych typu 2 (np. eozynofile we krwi, FeNO). ACQ-5 i AQLQ(S) również zostały ocenione w badaniu VENTURE i wykazały poprawy podobne do tych w badaniu QUEST.

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VENTURE przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15: Wpływ dupilumabu na redukcję dawki OCS w badaniu VENTURE (poziom eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym ≥ 150 i ≥ 300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥ 25 ppb)

| | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr | | Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥ 300 komórek/mikrolitr | | 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 |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (tydzień 24) | | | | | | |
| Procent redukcji OCS w stosunku do stanu wyjściowego | | | | | | |
| Średnia całkowita procentowej redukcji w stosunku do stanu wyjściowego (%) | 75,91 | 46,51 | 79,54 | 42,71 | 77,46 | 42,93 |
| Różnica (% [95% CI]) (Dupilumab wobec placebo) | 29,39 ^b (15,67; 43,12) | | 36,83 ^b (18,94; 54,71) | | 34,53 ^b (19,08; 49,97) | |
| Uśredniona % redukcja dobowej dawki OCS w stosunku do stanu wyjściowego | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| Procentowa redukcja w stosunku do stanu wyjściowego | 54,3 | 33,3 | 60,4 | 31,7 | 52,6 | 28,1 |
| 100% | 58,0 | 34,8 | 66,7 | 34,1 | 54,4 | 29,8 |
| 100% | 72,8 | 44,9 | 77,1 | 41,5 | 73,7 | 36,8 |
| $\geq 90\%$ | 82,7 | 55,1 | 85,4 | 53,7 | 86,0 | 50,9 |
| $\geq 75\%$ | 87,7 | 66,7 | 85,4 | 63,4 | 89,5 | 66,7 |
| $\geq 50\%$ | 12,3 | 33,3 | 14,6 | 36,6 | 10,5 | 33,3 |
| > 0% | | | | | | |
| Brak redukcji lub jakiegokolwiek zwiększenia | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------------|----|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| dawki OCS lub wycofanie z badania | | | | | | |
| Drugorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)^a | | | | | | |
| Odsetek pacjentów osiągających redukcję dawki OCS do <5 mg/dobę | 77 | 44 | 84 | 40 | 79 | 34 |
| Iloraz szans (95% CI) | 4,29 ^c (2,04; 9,04) | | 8,04 ^d (2,71; 23,82) | | 7,21 ^b (2,69; 19,28) | |

^amodel oszacowany przez regresję logistyczną, ^b nominalna wartość p<0,0001, ^c nominalna wartość p=0,0001, ^d nominalna wartość p =0,0002

Długoterminowe, rozszerzone badanie (TRAVERSE)

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (TRAVERSE) u 2193 pacjentów dorosłych i 89 pacjentów z grupy młodzieży z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym u 185 dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów, którzy brali udział we wcześniejszych badaniach klinicznych dupilumabu (DRI12544, QUEST i VENTURE) (patrz punkt 4.8). Skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni. U dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń i poprawa czynności płuc w okresie do 96 tygodni, pomimo zmniejszenia dawki lub odstawienia doustnych kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat, VOYAGE)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu u dzieci oceniano w 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (VOYAGE) z udziałem 408 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy stosowali średnie lub duże dawki kortykosteroidu wziewnego (ICS) i jednego leku kontrolującego lub stosowali duże dawki ICS w monoterapii. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dupilumab (N=273) lub placebo (N=135) co dwa tygodnie odpowiednio na podstawie masy ciała ≤ 30 kg lub >30 kg. Skuteczność oceniono w populacji z zapaleniem typu 2 zdefiniowanym przez poziom eozynofili ≥150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥20 ppb.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo, a kluczowym drugorzędnym punktem końcowym była zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę współczynnika odpowiedzi w ACQ-7-IA (ang. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) and PAQLQ(S)-IA (ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*) w stosunku do wartości wyjściowej. Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 16 poniżej.

Tabela 16: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE

| Parametr | EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb (N = 350) | EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr (N = 259) |
|-----------------------------|---|---|
| Średni wiek (w latach) (SD) | 8,9 (1,6) | 9,0 (1,6) |
| % kobiet | 34,3 | 32,8 |
| % pacjentów rasy białej | 88,6 | 87,3 |

| | | |
|---|--------------------|----------------------|
| Średnia masa ciała (kg) | 36,09 | 35,94 |
| Średnia zaostżeń w poprzednim roku \pm SD | 2,47 (2,30) | 2,64 (2,58) |
| Dawka ICS (%) Średnia Duża | 55,7 43,4 | 54,4 44,4 |
| FEV ₁ (L) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym (\pm SD) | 1,49 (0,41) | 1,47 (0,42) |
| Średni procent przewidywanej wartości FEV ₁ (%) (\pm SD) | 77,89 (14,40) | 76,85 (14,78) |
| % odwracalności (\pm SD) | 27,79 (19,34) | 22,59 (20,78) |
| Średni współczynnik odpowiedzi ACQ-7-IA (\pm SD) | 2,14 (0,72) | 2,16 (0,75) |
| Średni współczynnik odpowiedzi PAQLQ(S)-IA (\pm SD) | 4,94 (1,10) | 4,93 (1,12) |
| Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, AR %) | 94 (38,9; 82,6) | 96,5 (44,4; 85,7) |
| Średnia całkowita IgE j.m./ml (\pm SD) | 905,52 (1140,41) | 1077,00 (1230,83) |
| Średnia FeNO ppb (\pm SD) | 30,71 (24,42) | 33,50 (25,11) |
| % pacjentów ze stężeniem FeNO \geq 20 ppb | 58 | 64,1 |
| Średnia liczba eozynofiliów w punkcie wyjściowym (\pm SD) komórek/mikrolitr | 570 (380) | 710 (360) |
| % pacjentów z EOS \geq 150 komórek/mikrolitr \geq 300 komórek/mikrolitr | 94,6 74 | 0 100 |

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV₁ = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ACQ-7-IA = Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; PAQLQ(S)-IA = Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia; AD = atopowe zapalenie skóry; AR = alergiczne zapalenie nosa; EOS = liczba eozynofiliów we krwi; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu

Dupilumab istotnie zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zaostżeń astmy w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, w porównaniu do placebo, w populacji z zapaleniem typu 2 i w populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofiliów \geq 300 komórek/mikrolitr lub wartości wyjściowej FeNO \geq 20 ppb. Klinicznie istotną poprawę FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania. Poprawę zaobserwowano też dla wskaźnika odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu i utrzymywała się ona w 52 tygodniu. Większe wskaźniki odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w porównaniu z placebo zaobserwowano w 24 tygodniu. Wyniki skuteczności w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 17.

W populacji z zapaleniem typu 2, średnia zmiana FEV₁, obliczona metodą LS, w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo, przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24) w 52 tygodniu.

W populacji zdefiniowanej na podstawie wyjściowej wartości eozynofiliów \geq 300 komórek/mikrolitr, średnia zmiana FEV₁ w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95%

CI: 0,03; 0,17). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26) w 52 tygodniu.

W obu populacjach pierwszorzędowym wskaźnikiem skuteczności była szybka poprawa FEF 25-75% i FEV₁/FVC (początek różnicy zaobserwowano już w 2 tygodniu) i utrzymywała się ona w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, patrz Tabela 17.

Tabela 17: Wskaźnik ciężkich zaostrzeń, średnia zmiana FEV₁ w stosunku do stanu wyjściowego, odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w badaniu VOYAGE

| Leczenie | EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb | | | EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr | | | FeNO ≥20 ppb | | |
|--|--|--|--|--------------------------------|--|--|-----------------|--|--|
| Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń w okresie 52 tygodni | | | | | | | | | |
| | N | Częstość (95% CI) | Współczynnik częstości (95% CI) | N | Częstość (95% CI) | Współczynni k częstości (95% CI) | N | Częstość (95% CI) | Współczynni k częstości (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 236 | 0,305 (0,223; 0,416) | 0,407 ^b (0,274; 0,605) | 175 | 0,235 (0,160; 0,345) | 0,353 ^b (0,222; 0,562) | 141 | 0,271 (0,170; 0,432) | 0,384 ^c (0,227; 0,649) |
| Placebo | 114 | 0,748 (0,542; 1,034) | | 84 | 0,665 (0,467; 0,949) | | 62 | 0,705 (0,421; 1,180) | |
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEV1 w 12 tygodniu | | | | | | | | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia zmiana w stosunku do placebo obliczona metodą (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 229 | 10,53 | 5,21 ^c (2,14; 8,27) | 168 | 10,15 | 5,32 ^d (1,76; 8,88) | 141 | 11,36 | 6,74 ^d (2,54; 10,93) |
| Placebo | 110 | 5,32 | | 80 | 4,83 | | 62 | 4,62 | |
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEF 25-75% w 12 tygodniu | | | | | | | | | |
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg) | 229 | 16,70 | 11,93 ^e (7,44; 16,43) | 168 | 16,91 | 13,92 ^e (8,89; 18,95) | 141 | 17,96 | 13,97 ^e (8,30; 19,65) |
| Placebo | 110 | 4,76 | | 80 | 2,99 | | 62 | 3,98 | |
| Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w wartości FEV1/FVC % w 12 tygodniu | | | | | | | | | |

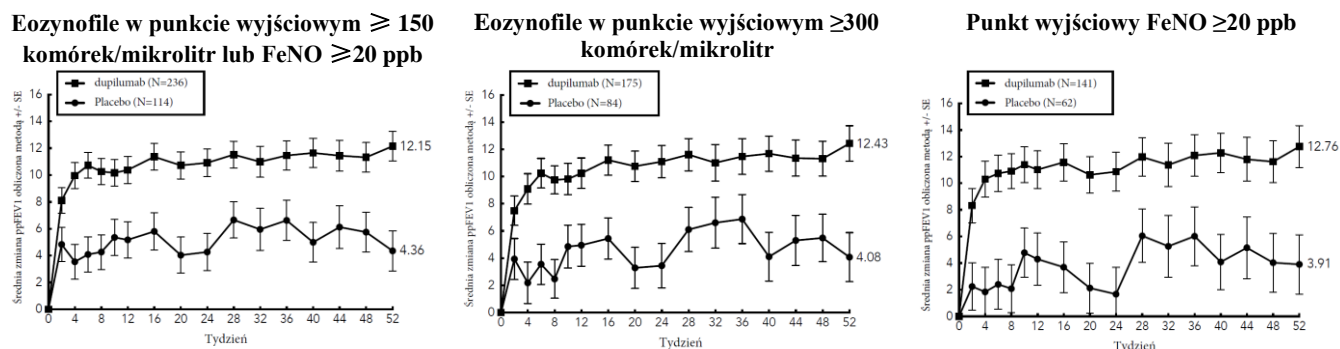
| | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) | N | Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS | Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI) |
|---|-----|---|--|-----|---|--|-----|---|--|
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 229 | 5,67 | 3,73 ^c (2,25; 5,21) | 168 | 6,10 | 4,63 ^c (2,97; 6,29) | 141 | 6,84 | 4,95 ^c (3,08; 6,81) |
| Placebo | 110 | 1,94 | | 80 | 1,47 | | 62 | 1,89 | |
| ACQ-7-IA w 24 tygodniu^a | | | | | | | | | |
| | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 236 | 79,2 | 1,82 ^g (1,02; 3,24) | 175 | 80,6 | 2,79 ^f (1,43; 5,44) | 141 | 80,9 | 2,60 ^g (1,21; 5,59) |
| Placebo | 114 | 69,3 | | 84 | 64,3 | | 62 | 66,1 | |
| PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu^a | | | | | | | | | |
| | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) | N | Odsetek pacjentów reagujących na leczenie % | OR w porównaniu do placebo (95% CI) |
| Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg) | 211 | 73,0 | 1,57 (0,87; 2,84) | 158 | 72,8 | 1,84 (0,92; 3,65) | 131 | 75,6 | 2,09 (0,95; 4,61) |
| Placebo | 107 | 65,4 | | 81 | 63,0 | | 61 | 67,2 | |

^a odsetek pacjentów reagujących na leczenie zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-7-IA i 1-7 dla PAQLQ(S)); ^b wartość p <0,0001; ^c wartość p <0,001; ^d wartość p <0,01 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); ^e nominalna wartość p <0,0001; ^f nominalna wartość p <0,01; ^g nominalna wartość p <0,05

Znaczącą poprawę procentu przewidywanej wartości FEV₁ obserwowano już w 2 tygodniu i utrzymywała się ona do 52 tygodnia w badaniu VOYAGE.

Poprawę procentu przewidywanej wartości FEV₁ w czasie w badaniu VOYAGE przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2: Średnia zmiana procentu przewidywanej wartości FEV₁ (l) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie (eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb, eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 300 komórek/mikrolitr i punkt wyjściowy FeNO ≥ 20 ppb) w badaniu VOYAGE



W badaniu VOYAGE w populacji z zapaleniem typu 2, średnia roczna całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 59,3% w porównaniu z placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] w porównaniu z 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). W populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofilów ≥ 300 komórek/mikrolitr, średnia roczna całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 66,0% w porównaniu z placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] w porównaniu z 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab poprawił ogólny stan zdrowia mierzony za pomocą europejskiej 5-wymiarowej wizualnej skali analogowej oceny jakości życia młodzieży (EQ-VAS, ang. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥ 300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica LS w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) i 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab zmniejszał wpływ astmy u dzieci i młodzieży na jakość życia ich opiekunów mierzona za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia (PACQLQ, ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥ 300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica, obliczona metodą LS, w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) i 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Długoterminowe, rozszerzone badanie (EXCURSION)

Skuteczność dupilumabu, mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy, oceniano u 365 dzieci i młodzieży z astmą (w wieku od 6 do 11 lat) w długoterminowym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION). Nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym oraz zmniejszenie ekspozycji na doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Trwałą poprawę czynności płuc obserwowano w odniesieniu do wielu parametrów, w tym procentu przewidywanej wartości FEV₁, procentu przewidywanej wartości FVC, stosunku FEV₁/FVC i procentu przewidywanej wartości FEF 25-75%. Ponadto 75% pacjentów osiągnęło i (lub) utrzymało prawidłową czynność płuc przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela z procentem przewidywanej wartości FEV₁ $> 80\%$ przed zakończeniem badania EXCURSION. Skuteczność utrzymywała się przez łączny okres leczenia wynoszący do 104 tygodni (VOYAGE i EXCURSION).

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dupilumabu określono u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy oraz starszych z atopowym zapaleniem skóry. Stosowanie dupilumabu w tej grupie wiekowej jest poparte badaniem AD-1526, w którym uczestniczyło 251 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, badaniem AD-1652, w którym

uczestniczyło 367 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry oraz badaniem AD-1539, w którym uczestniczyło 162 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (125 z nich miało ciężkie atopowe zapalenie skóry). Długotrwałe stosowanie jest poparte badaniem AD-1434, w którym wzięło udział 823 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, w tym 275 nastolatków, 368 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 180 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były zasadniczo podobne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, od 6 do 11 lat, młodzieży (od 12 do 17 lat) i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt 4.8). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 miesięcy z atopowym zapaleniem skóry.

Astma

Do badania QUEST zakwalifikowano łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży, w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących dupilumab w dawce 200 mg (N=21) lub 300 mg (N=18) (lub odpowiadające dawki placebo 200 mg [N=34] lub 300 mg [N=34]) co dwa tygodnie. Skuteczność w odniesieniu do ciężkich zaostrzeń astmy i czynności płuc obserwowano zarówno u młodzieży jak i dorosłych. W przypadku obu dawek 200 mg i 300 mg podawanych co drugi tydzień zaobserwowano istotną poprawę FEV₁ (średnia zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS) (odpowiednio 0,36 l i 0,27 l). Po stosowaniu dawki 200 mg co drugi tydzień u pacjentów dochodziło do redukcji częstości występowania ciężkich zaostrzeń podobnej do obserwowanej u dorosłych. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zasadniczo podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Łącznie 89 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do otwartego, długoterminowego badania (TRAVERSE). W tym badaniu, skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni.

Łącznie 408 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do badania VOYAGE, w którym oceniono stosowanie dupilumabu w dawce 100 mg Q2W i w dawce 200 mg Q2W. Skuteczność dupilumabu w dawce 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oszacowano na podstawie skuteczności dawki 100 mg i 200 mg Q2W w badaniu VOYAGE oraz dawki 200 mg i 300 mg Q2W u dorosłych i młodzieży (badanie QUEST). Pacjenci, którzy ukończyli leczenie w badaniu VOYAGE, mogli uczestniczyć w otwartym, przedłużonym badaniu (EXCURSION). W tym badaniu 18 pacjentów (masa ciała \geq 15 kg do < 30 kg) z 365 uczestników otrzymywało dawkę 300 mg Q4W, a profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniu VOYAGE. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 lat z astmą.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dupilumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu astmy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Spełniono obowiązki związane z planem badań klinicznych z udziałem populacji dzieci i młodzieży w zakresie atopowego zapalenia skóry.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dupilumabu jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry jak i z astmą.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym (sc.) pojedynczej dawki 75-600 mg dupilumabu osobom dorosłym, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy (t_{max}) wynosiła 3–7 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji oszacowano, że bezwzględna biodostępność dupilumabu po podaniu podskórnym jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oraz z astmą, w zakresie od 61% do 64%.

Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne w stanie stacjonarnym wynosiły od $69,2 \pm 36,9$ mikrograma/ml do $80,2 \pm 35,3$ mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg oraz od $29,2 \pm 18,7$ do $36,5 \pm 22,2$ mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej co dwa tygodnie osobom dorosłym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dupilumabu wynoszącą około 4,6 l oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, co wskazuje na to, że dupilumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ dupilumab jest białkiem. Można spodziewać się, że dupilumab ulega rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R α , zależna od cząsteczki docelowej. Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym wynoszącej 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q4W dupilumabu, mediana czasu do zmniejszenia poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 9-13 tygodni u dorosłych i młodzieży oraz jest około 1,5 razy i 2,5 razy dłuższa odpowiednio u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Z powodu nieliniowego klirensu ekspozycja na dupilumab wyrażona jako pole pod krzywą zmian stężenia w czasie zwiększa się wraz z dawką w sposób więcej niż proporcjonalny po pojedynczych dawkach podskórnych 75–600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby płeć wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 1472 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 67 było w wieku 65 lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby wiek wywierał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Należy jednak zauważyć, że analiza ta objęła jedynie 61 pacjentów w wieku ponad 65 lat.

Spółród 1977 pacjentów z astmą poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 240 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 39 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu.

Rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby rasa wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez wątrobę. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dupilumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez nerki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dupilumabu. W analizie farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wiek nie wpływał na klirens dupilumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat klirens zwiększał się z wiekiem, ale uwzględniono to w zalecanym schemacie dawkowania.

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 6 miesięcy) lub masą ciała <5 kg z atopowym zapaleniem skóry.

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymującej dawkę 200 mg (<60 kg) lub 300 mg (≥60 kg) co dwa tygodnie, średnie stężenie minimalne ±SD dupilumabu w stanie stacjonarnym wynosiło 54,5±27,0 mikrograma/ml.

W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥15 kg) co cztery tygodnie (Q4W) w badaniu AD-1652, średnie stężenie minimalne ±SD w stanie stacjonarnym wynosiło 76,3±37,2 mikrograma/ml. W 16. tygodniu badania AD-1434 z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat, otrzymujących początkowo dawkę 300 mg (≥15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), i u których zwiększono dawkowanie na co drugi tydzień (Q2W) 200 mg (≥15 do <60 kg) lub 300 mg (≥60 kg), średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło 108±53,8 mikrograma/ml. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymujących 300 mg Q4W, początkowe dawki 300 mg w dniu 1. i 15. powodują podobną ekspozycję w stanie stacjonarnym jak dawka 600 mg w dniu 1., na podstawie symulacji farmakokinetyki.

W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥15 do < 30 kg) lub 200 mg (≥ 5 do < 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 110±42,8 mikrograma/ml i 109±50,8 mikrograma/ml.

Astma

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat z astmą.

W badaniu QUEST wzięło udział łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży od 12 do 17 lat z astmą. Średnie stężenia minimalne dupilumabu \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiły $107 \pm 51,6$ mikrograma/ml i $46,7 \pm 26,9$ mikrograma/ml, odpowiednio dla dawki 300 mg lub 200 mg podawanych co dwa tygodnie. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce związanych z wiekiem u dzieci i młodzieży po korekcji dla masy ciała.

W badaniu VOYAGE badano farmakokinetykę dupilumabu u 270 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po podskórnym podaniu 100 mg Q2W (u 91 dzieci o masie ciała <30 kg) lub 200 mg Q2W (u 179 dzieci o masie ciała ≥ 30 kg). Objętość dystrybucji dupilumabu wynosząca około 3,7 l została oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągnięto do 12. tygodnia. Średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio $58,4 \pm 28,0$ mikrogramów/ml i $85,1 \pm 44,9$ mikrogramów/ml. Podczas symulacji podania podskórnego dawki 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥ 15 kg do <30 kg i ≥ 30 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do obserwowanych stężeń minimalnych odpowiednio dla dawki 200 mg Q2W (≥ 30 kg) i dawki 100 mg Q2W (<30 kg). Dodatkowo w symulacji podania podskórnego 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥ 15 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do tych, przy których wykazano skuteczność u dorosłych i młodzieży. Od ostatniej dawki w stanie stacjonarnym, mediana czasu potrzebna do obniżenia stężenia dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła od 14 do 18 tygodni dla dawek 100 mg Q2W, 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (uwzględniających farmakologiczne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania) i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano potencjalnego mutagennego działania dupilumabu; jednak przeciwciała monoklonalne nie powinny powodować zmian DNA czy chromosomów.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością dupilumabu. Ocena dostępnych danych związanych z hamowaniem IL-4R α i danych z badań toksykologicznych na zwierzętach z użyciem przeciwciał zastępczych nie wskazują na zwiększone ryzyko działania rakotwórczego dupilumabu.

W trakcie badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzonego na małpach z użyciem przeciwciała zastępczego swoistego dla małpiego IL-4R α , nie zaobserwowano zaburzeń u płodów po dawkach wysycających IL-4R α .

We wzmocnionym badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie stwierdzono działań niepożądanych u matek lub ich potomstwa w okresie do 6 miesięcy po porodzie/narodzeniu.

W badaniach nad płodnością przeprowadzonych na samcach i samicach myszy z użyciem przeciwciała zastępczego przeciwko IL-4R α nie wykazano zaburzenia płodności (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu octan trójwodny

Kwas octowy lodowaty (E 260)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W razie potrzeby ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1,14 ml roztworu w ampułko-strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 z osłonką na igłę, z zamocowaną cienkościnną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wielkość opakowania:

- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1,14 ml roztworu w strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 we wstrzykiwaczu, z zamocowaną cienkościnną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniu z okrągłą nasadką i owalnym okienkiem kontrolnym otoczonym strzałką lub z kwadratową nasadką z obwódką i owalnym okienkiem kontrolnym bez strzałki.

Wielkość opakowania:

- 1 wstrzykiwacz
- 2 wstrzykiwacze
- 6 wstrzykiwaczy
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Dupixent w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Nie należy używać roztworu, jeśli jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z dawką 200 mg z lodówki należy odczekać 30 minut do momentu osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej (do 25°) przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Dupixent.

Ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy narażać na działanie wysokiej temperatury lub bezpośredniego światła słonecznego i nie należy jej wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie używać pojemnika ponownie..

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
USA

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Niemcy

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****Ampulko-strzykawka 300 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampulko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbit 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka

2 ampulko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/001 1 ampułko-strzykawka

EU/1/17/1229/002 2 ampułko-strzykawki

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/004 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

2 ampułko-strzykawki

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

Nie potrząsać

Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/004 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

Lek wydawany na receptę.

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Ampulko-strzykawka 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dupixent 300 mg wstrzyknięcie
dupilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z osłonką na igłę
2 ampułko-strzykawki z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/005 1 ampulko-strzykawka z osłonką na igłę
EU/1/17/1229/006 2 ampulko-strzykawki z osłonką na igłę

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawk z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _/ _/ _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/008 6 ampułko-strzykawkę z osłonką na igłę (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Dupixent 300 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z osłonką na igłę

2 ampułko-strzykawki z osłonką na igłę

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

Nie potrząsać

Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/008 6 ampulko-strzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 2)

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**
Ampulko-strzykawka z osłonką na igłę 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dupixent 300 mg wstrzyknięcie
dupilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE
Wstrzykiwacz 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
2 wstrzykiwacze
6 wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/017 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1229/018 2 wstrzykiwacze
EU/1/17/1229/020 6 wstrzykiwaczy
EU/1/17/1229/026 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1229/027 2 wstrzykiwacze

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 300 mg wstrzykiwacz

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****Wstrzykiwacz 300 mg – Opakowanie zbiorcze (z Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 (2 opakowania po 3) wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/028 6 wstrzykiwaczy (2 opakowania po 3)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE**

Dupixent 300 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE****Wstrzykiwacz 300 mg – Opakowanie zbiorcze (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

3 wstrzykiwacze

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Nie potrząsać

Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/028 6 wstrzykiwaczy (2 opakowania po 3)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE**

Dupixent 300 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Wstrzykiwacz 300 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dupixent 300 mg wstrzyknięcie
dupilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 200 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z osłonką na igłę
2 ampułko-strzykawki z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/009 1 ampulko-strzykawka z osłonką na igłę
EU/1/17/1229/010 2 ampulko-strzykawki z osłonką na igłę

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 200 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 200 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawkę z osłonką na igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _/_/_

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/012 6 ampułko-strzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 2)

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 200 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)
Ampułko-strzykawka z osłonką na igłę 200 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z osłonką na igłę

2 ampułko-strzykawki z osłonką na igłę

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

Nie potrząsać

Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

| |
|--|
| 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE |
|--|

| |
|--|
| 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO |
|--|

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

| |
|--|
| 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|--|

EU/1/17/1229/012 6 ampulko-strzykawek z osłonką na igłę (3 opakowania po 2)

| |
|------------------------|
| 13. NUMER SERII |
|------------------------|

Nr serii (Lot):

| |
|---|
| 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI |
|---|

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

| |
|------------------------------|
| 15. INSTRUKCJA UŻYCIA |
|------------------------------|

| |
|---|
| 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A |
|---|

Dupixent 200 mg strzykawka

| |
|--|
| 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D |
|--|

| |
|---|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|---|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**
Ampulko-strzykawka z osłonką na igłę 200 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dupixent 200 mg wstrzyknięcie
dupilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/1,14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE
Wstrzykiwacz 200 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
2 wstrzykiwacze
6 wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _/ _/ _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/013 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1229/014 2 wstrzykiwacze
EU/1/17/1229/016 6 wstrzykiwaczy
EU/1/17/1229/023 1 wstrzykiwacz
EU/1/17/1229/024 2 wstrzykiwacze

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dupixent 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

| |
|--|
| 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA |
|--|

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****Wstrzykiwacz 200 mg – Opakowanie zbiorcze (z Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 (2 opakowania po 3) wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne
Nie potrząsać
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/025 6 wstrzykiwaczy (2 opakowania po 3)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE**

Dupixent 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE****Wstrzykiwacz 200 mg – Opakowanie zbiorcze (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
dupilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, Polisorbat 80 (E 433), Sodu octan trójwodny, Kwas octowy lodowaty (E 260), Sacharoza, Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

3 wstrzykiwacze

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Nie potrząsać

Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dupixent można przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni, chroniąc przed światłem.

Zużyć w ciągu 14 dni po wyjęciu z lodówki lub wyrzucić.

Data wyjęcia z lodówki: _ / _ / _

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/025 6 wstrzykiwaczy (2 opakowania po 3)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE**

Dupixent 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
Wstrzykiwacz 200 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dupixent 200 mg wstrzyknięcie
dupilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/1,14 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce dupilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent
3. Jak stosować lek Dupixent
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dupixent
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Dupixent

Lek Dupixent zawiera substancję czynną dupilumab.

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem wyspecjalizowanego białka), które blokuje działanie białek zwanych interleukinami IL-4 i IL-13. Oba odgrywają istotną rolę w wywoływaniu objawów atopowego zapalenia skóry, astmy, przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*), świerzbiączki guzkowej (PN, ang. *Prurigo Nodularis*) i eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE, ang. *Eosinophilic Esophagitis*).

W jakim celu stosuje się lek Dupixent

Lek Dupixent jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, zwanym również wypryskiem atopowym. Lek Dupixent stosuje się również w leczeniu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw wypryskowi, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na astmę, w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków przeciwastmatycznych (np. kortykosteroidów).

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na CRSwNP, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych, u których choroba nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków na CRSwNP. Lek Dupixent może również zmniejszyć konieczność przeprowadzenia operacji i stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Lek Dupixent jest również stosowany w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), zwaną również przewlekłą świerzbiączką guzkową (CNPG, ang. *Chronic Nodular Prurigo*). Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw PN, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE).

Jak działa lek Dupixent

Stosowanie leku Dupixent w leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysku atopowego) może poprawić stan skóry i zmniejszyć swędzenie. Wykazano, że lek Dupixent powodował również poprawę wywołanych atopowym zapaleniem skóry objawów bólu, niepokoju i depresji. Dodatkowo lek Dupixent pomaga w zaburzeniach snu i poprawia ogólną jakość życia.

Lek Dupixent pomaga zapobiegać wystąpieniu ciężkich ataków astmy (zaostreżeń) i może poprawić oddychanie. Lek Dupixent może także pomóc w zmniejszeniu ilości innej grupy leków potrzebnych do kontrolowania astmy, zwanych doustnymi kortykosteroidami, jednocześnie zapobiegając ciężkim atakom astmy i poprawiając oddychanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent

Kiedy nie stosować leku Dupixent

- jeśli pacjent ma uczulenie na dupilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent sądzi, że może być uczulony lub ma co do tego wątpliwości, powinien zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed użyciem leku Dupixent.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dupixent należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Dupixent **nie jest lekiem działającym doraźnie** i nie powinien być stosowany w leczeniu nagłego ataku astmy.

Ważne jest, aby za każdym razem, kiedy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Dupixent, zapisać datę ważności i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po: Lot) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Reakcje alergiczne

- Rzadko stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne (nadwrażliwości) i reakcję anafilaktyczną oraz obrzęk naczynioruchowy. Te reakcje mogą pojawić się w ciągu kilku minut do siedmiu dni po podaniu leku Dupixent. Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy tych stanów (np. problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka, omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi), gorączka, ogólne złe samopoczucie, powiększone węzły chłonne, pokrzywka, swędzenie, ból stawów, wysypka skórna) w trakcie przyjmowania leku Dupixent. Objawy te są wymienione w punkcie 4, w części „Ciężkie działania niepożądane”.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast zwrócić się do lekarza lub uzyskać pomoc medyczną.

Choroby eozynofilowe

- Rzadko u pacjentów przyjmujących lek na astmę może rozwinąć się zapalenie naczyń krwionośnych lub płuc ze względu na zwiększenie określonych białych krwinek (eozynofilia).
- Nie wiadomo, czy jest to spowodowane przez lek Dupixent. Zazwyczaj, ale nie zawsze, dotyczy to osób przyjmujących również leki steroidowe, w wyniku zaprzestania ich przyjmowania lub też zmniejszenia dawki.
- Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów jak choroba grypopodobna, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypka.

Zakażenie pasożytnicze (zakażenie pasożytami jelitowymi)

- Lek Dupixent może osłabiać odporność na zakażenia powodowane przez pasożyty. Jeżeli pacjent ma już zakażenie pasożytnicze, powinno ono zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Dupixent.
- Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli występują u niego biegunka, oddawanie gazów, dolegliwości żołądkowe, tłuste stolce i odwodnienie, ponieważ mogą to być objawy zakażenia pasożytniczego.
- Jeśli pacjent mieszka w regionie, w którym tego typu zakażenia są częste lub jeśli pacjent podróżuje do takiego regionu, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Astma

Jeżeli pacjent choruje na astmę i przyjmuje leki przeciwastmatyczne, nie powinien zmieniać ani przerywać ich stosowania bez konsultacji z lekarzem. Przed zaprzestaniem stosowania leku Dupixent lub jeśli astma pozostaje niekontrolowana albo nasila się w trakcie leczenia tym lekiem, należy omówić to z lekarzem.

Problemy okulistyczne

Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub nasilających się problemów okulistycznych, w tym bólu oczu lub zmian widzenia.

Dzieci i młodzież

- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są znane w przypadku dzieci z PN w wieku poniżej 18 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z EoE w wieku poniżej 12 lat.

Lek Dupixent a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub jest planowane u niego szczepienie.

Inne leki przeciwastmatyczne

Nie należy przerywać stosowania lub zmniejszać dawki leków przeciwastmatycznych bez zalecenia lekarza.

- Leki te (szczególnie te zwane kortykosteroidami) muszą być odstawiane stopniowo.
- Leki te muszą być odstawiane pod bezpośrednim nadzorem lekarza i w zależności od odpowiedzi na przyjmowanie leku Dupixent.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, jakie są skutki zastosowania leku u kobiet w ciąży; z tego względu najlepiej jest unikać stosowania leku Dupixent w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka i jej lekarz powinni zdecydować, czy pacjentka będzie karmić piersią, czy stosować lek Dupixent. Pacjentka nie może zdecydować się na jedno i drugie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dupixent nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Dupixent zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Dupixent

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Dupixent otrzyma pacjent

Lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecane dawkowanie u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, zalecana dawka leku Dupixent to:

- Początkowa dawka wynosi 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg),
- Następnie podaje się dawkę 300 mg co dwa tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|----------------------------|---|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie* , zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie |

* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg co dwa tygodnie, w oparciu o ocenę lekarza.

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie |

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży z astmą (w wieku 12 lat i starszej)

U pacjentów z ciężką astmą stosujących doustne kortykosteroidy lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dla wszystkich innych pacjentów z ciężką astmą zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)
- Następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dzieci z astmą

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|----------------------------|---|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co 4 tygodnie |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie |

W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecane dawkowanie u dorosłych z przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

W przypadku CRSwNP, zalecana pierwsza dawka wynosi 300 mg, a następnie podaje się dawkę 300 mg co dwa tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dorosłych ze świerzbiczką guzkową (PN)

U pacjentów ze świerzbiczką guzkową zaleca się następujące dawkowanie leku Dupixent:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg podawana co dwa tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE)

W przypadku EoE zalecana dawka leku Dupixent to 300 mg podawana raz na tydzień we wstrzyknięciach podskórnych (u pacjentów z masą ciała 40 kg lub większą).

Wstrzykiwanie leku Dupixent

Lek Dupixent jest podawany we wstrzyknięciu wykonywanym pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym). Pacjent powinien zdecydować wspólnie z lekarzem lub pielęgniarką, czy powinien wstrzykiwać lek Dupixent samodzielnie.

Przed wstrzykiwaniem leku Dupixent samodzielnie pacjent musi być odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcia leku Dupixent może też wykonywać opiekun po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę leku Dupixent (300 mg). Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.

Przed zastosowaniem leku Dupixent należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” zawartą na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dupixent

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Dupixent lub zbyt wczesnego podania kolejnej dawki, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Dupixent

W razie zapomnienia o wstrzyknięciu dawki leku Dupixent należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Ponadto:

Jeżeli pacjent przyjmuje lek według schematu **raz na tydzień** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent jak najszybciej i rozpocząć nowy schemat dawkowania raz na tydzień od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co dwa tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do następnej zaplanowanej dawki, aby podać wstrzyknięcie leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co 4 tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania co 4 tygodnie od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Przerwanie stosowania leku Dupixent

Nie należy przerywać stosowania leku Dupixent bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym rzadko reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym reakcję anafilaktyczną, reakcję związaną z chorobą posurowiczą, reakcję podobną do choroby posurowiczej; możliwymi objawami są m.in.:

- problemy z oddychaniem
- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi)
- gorączka
- ogólne złe samopoczucie

- powiększone węzły chłonne
- pokrzywka
- swędzenie
- ból stawów
- wysypka skórna

Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja alergiczna, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie, ból, zasinienie)
- zaczerwienienie i swędzenie oka
- zakażenie oka
- opryszczka (na wargach i skórze)
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilów)
- ból stawów

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk powiek
- zapalenie powierzchni oka, czasem z niewyraźnym widzeniem (zapalenie rogówki)
- wysypka na twarzy lub zaczerwienienie
- suchość oka

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- wrzody na zewnętrznej, przezroczystej warstwie oka, czasami z niewyraźnym widzeniem (wrzodziejące zapalenie rogówki)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

Często: owsica (enterobioza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dupixent

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. W razie potrzeby ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dupixent

- Substancją czynną leku jest dupilumab.
- Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
- Pozostałe składniki to: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433), sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty (E 260), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Dupixent i co zawiera opakowanie

Lek Dupixent ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego dostarczanego w szklanej ampułko-strzykawce z osłonką na igłę lub bez niej.

Lek Dupixent w dawce 300 mg jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 lub 2 ampułko-strzykawki lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Niemcy

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium

Lietuva
Swixx Biopharma UAB

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Withrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

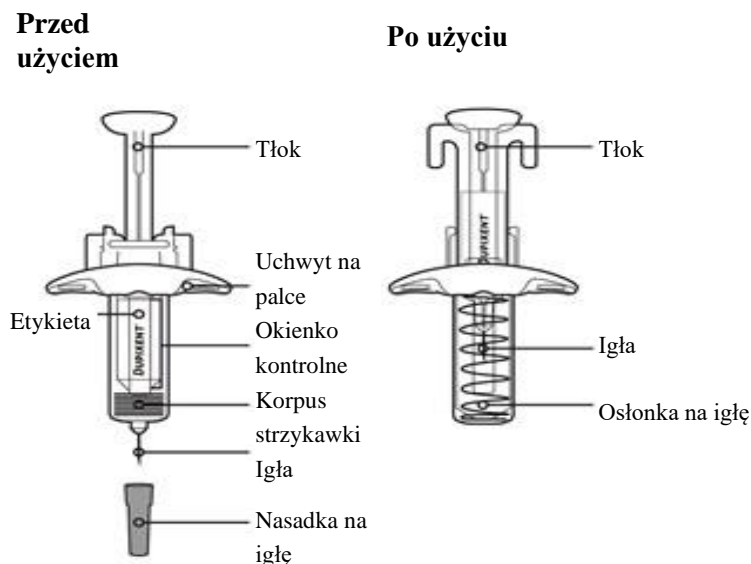
Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłonką na igłę dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części ampułko-strzykawki z osłonką na igłę, która zawiera lek Dupixent.



Ważne informacje

To urządzenie jest ampułko-strzykawką do jednorazowego użycia. Zawiera 300 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórne).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. U dzieci w wieku poniżej 12 lat lek Dupixent powinien być podawany przez opiekuna.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem strzykawki.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób użycia strzykawki, przed wstrzyknięciem leku po raz pierwszy.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię lub uszkodzona.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli brakuje nasadki ochronnej na igłę lub nasadka ta nie jest dokładnie zamocowana.
- **Nie dotykać** tłoka, jeśli nie jest się jeszcze gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie wykonywać** wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie usuwać** ze strzykawki pęcherzyków powietrza.
- Aby zapobiec przypadkowym ukłuciom, każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w osłonkę na igłę, która jest automatycznie aktywowana i osłania igłę po wykonaniu wstrzyknięcia.
- **Nigdy** nie odciągać tłoka do tyłu.
- **Nie używać** strzykawki ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać strzykawkę (strzykawkę) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- **Nie przechowywać** leku Dupixent w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie wstrząsać** strzykawką w żadnym momencie.
- **Nie podgrzewać** strzykawki.
- **Nie zamrażać** strzykawki.
- **Nie wystawiać** strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Etap 1: Wyjęcie strzykawki

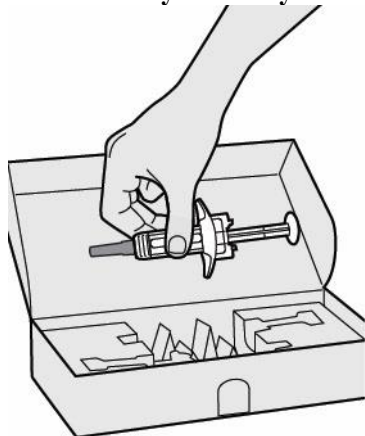
Wyjąć strzykawkę z opakowania, trzymając ją na środku korpusu.



Nasadkę z igły można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.



Nie używać strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię lub uszkodzona.



Etap 2: Przygotowanie

Należy zapewnić następujące materiały:

- ampułko-strzykawkę z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap 12)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

Przyjrzeć się etykietce:

- sprawdzić termin ważności (EXP).
- sprawdzić, czy strzykawka zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.



Nie używać strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



Etap 3: Kontrola wzrokowa

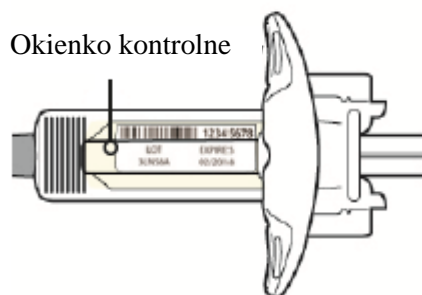
Przyjrzeć się lekowi przez okienko kontrolne na strzykawce:

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać strzykawki, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał kłaczkę lub cząstki stałe.



Etap 4: Odczekać 45 minut

Położyć strzykawkę na płaskim blacie na co najmniej 45 minut, aby w sposób naturalny ogrzała się do temperatury pokojowej.



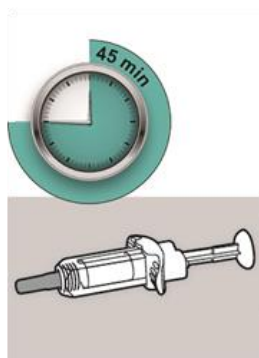
Nie ogrzewać strzykawki w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



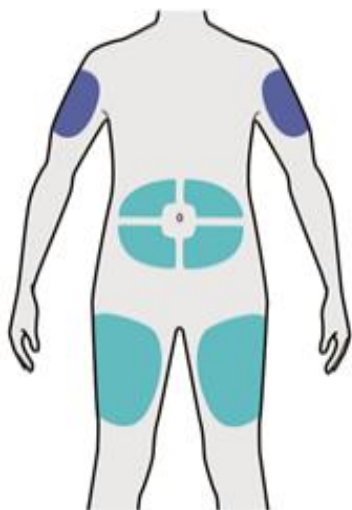
Etap 5: Wybór miejsca wstrzyknięcia


Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch – z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, może też je wykonać w ramię.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



 – Wstrzyknięcie samodzielne lub przez opiekuna

 – Wstrzyknięcie tylko przez opiekuna

Etap 6: Oczyszczenie

Umyć ręce.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



Etap 7: Zdjęcie nasadki

Trzymać strzykawkę, chwytając ją za środek korpusu, z igłą skierowaną od siebie, i zdjąć nasadkę z igły.

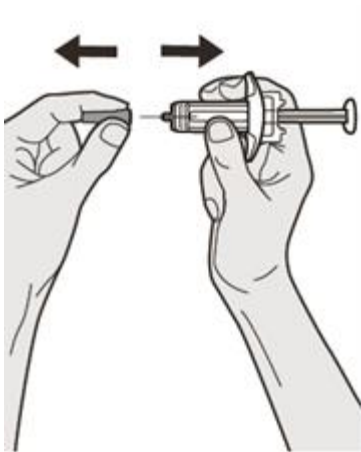


Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



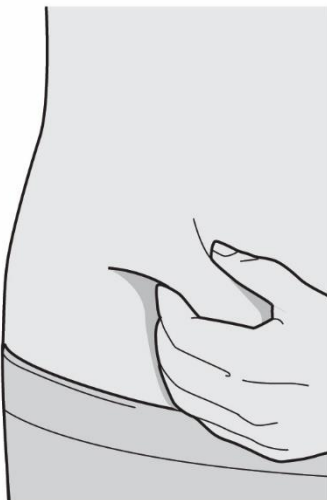
Nie dotykać igły.

Wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu z igły nasadki.



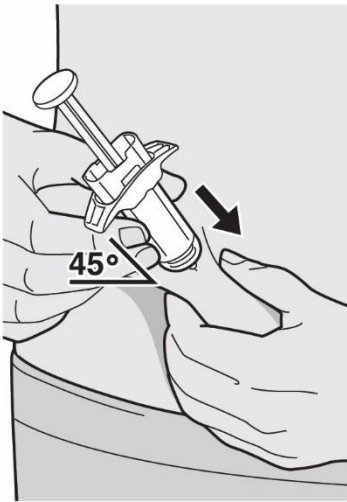
Etap 8: Uchwycenie fałdu skórniego

Uchwycić fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia, w sposób pokazany na obrazku.



Etap 9: Wklucie igły

Całkowicie wkluć igłę w fałd skórny pod kątem około 45°.



Etap 10: Wciśnięcie tłoka

Zwolnić fałd skórny.

Powoli, jednostajnym ruchem wciskać tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta.

Uwaga: będzie wyczuwalny pewien opór. Jest to normalne.



Etap 11: Zwolnienie mechanizmu i wyjęcie strzykawki

Unieść kciuk, aby zwolnić tłok, aż igła zostanie przykryta osłonką, a następnie wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia.

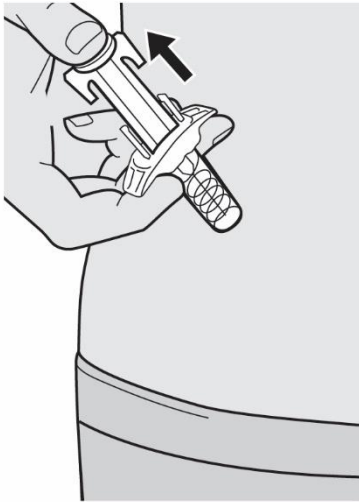
Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



Etap 12: Usunięcie odpadów

Wyrzucić strzykawkę i nasadkę na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.

Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.



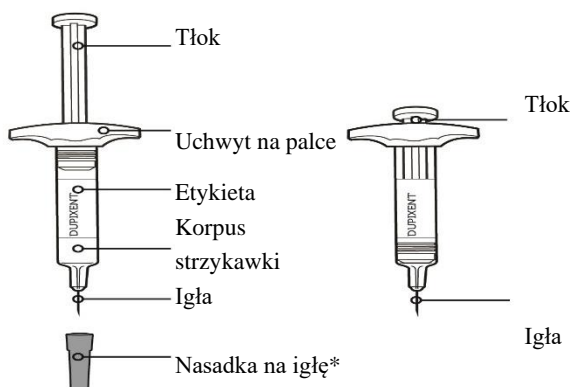
Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części ampułko-strzykawki, która zawiera lek Dupixent.

Przed użyciem

Po użyciu



*Urządzenie może mieć miękką lub twardą nasadkę na igłę.

Ważne informacje

To urządzenie jest ampułko-strzykawką do jednorazowego użycia. Zawiera 300 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórne).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. U dzieci w wieku poniżej 12 lat lek Dupixent powinien być podawany przez opiekuna.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem strzykawki.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób użycia strzykawki przed wstrzyknięciem leku po raz pierwszy.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli została uszkodzona.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli brakuje nasadki ochronnej na igłę lub nasadka ta nie jest dokładnie zamocowana.
- **Nie dotykać** tłoka, jeśli nie jest się jeszcze gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie wykonywać** wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie usuwać** ze strzykawki pęcherzyków powietrza.
- **Nigdy** nie odciągać tłoka do tyłu.
- **Nie używać** strzykawki ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać strzykawkę (strzykawki) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- **Nie przechowywać** leku Dupixent w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie wstrząsać** strzykawką w żadnym momencie.
- **Nie podgrzewać** strzykawki.
- **Nie zamrażać** strzykawki.
- **Nie wystawiać** strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Etap 1: Wyjęcie strzykawki

Wyjąć strzykawkę z opakowania, trzymając ją na środku korpusu.



Nasadkę z igły można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.



Nie używać strzykawki, jeśli została uszkodzona.



Etap 2: Przygotowanie

Należy zapewnić następujące materiały:

- ampułko-strzykawkę z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap 12)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

Przyjrzeć się etykietce:

- sprawdzić termin ważności (EXP).
- sprawdzić, czy strzykawka zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.



Nie używać strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



Termin ważności

Etap 3: Kontrola wzrokowa

Przyjrzeć się lekowi w strzykawce:

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać strzykawki, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał kłaczkę lub cząstki stałe.



Etap 4: Odczekać 45 minut

Położyć strzykawkę na płaskim blacie na co najmniej 45 minut, aby w sposób naturalny ogrzała się do temperatury pokojowej.



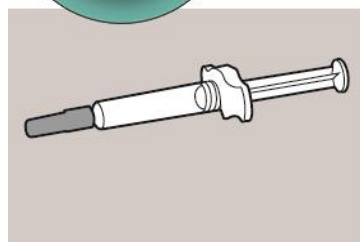
Nie ogrzewać strzykawki w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub w bezpośrednio na świetle słonecznym



Nie wystawiać strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



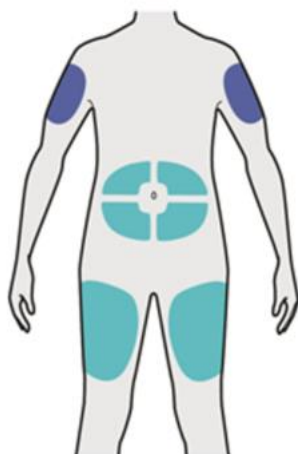
Etap 5: Wybór miejsca wstrzyknięcia



Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch – z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, może też je wykonać w ramię.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



-  - Wstrzyknięcie samodzielne lub przez opiekuna
-  - Wstrzyknięcie tylko przez opiekuna

Etap 6: Oczyszczenie

Umyć ręce.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



Etap 7: Zdjęcie nasadki

Trzymać strzykawkę, chwytając ją za środek korpusu, z igłą skierowaną od siebie, i zdjąć nasadkę z igły.

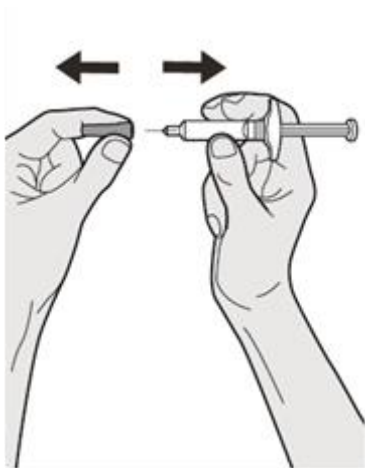


Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



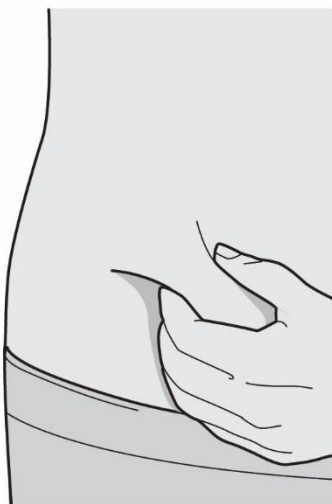
Nie dotykać igły.

Wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu z igły nasadki.



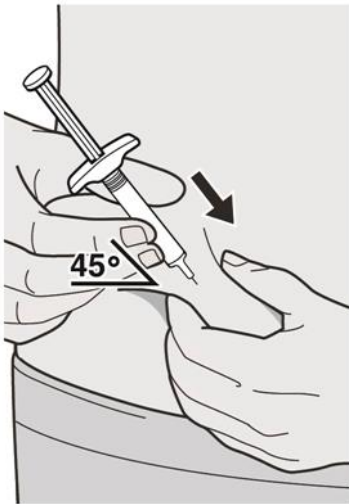
Etap 8: Uchwycenie fałdu skórniego

Uchwycić fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia, w sposób pokazany na obrazku.



Etap 9: Wklucie igły

Wkłuć igłę w fałd skórny pod kątem około 45°.



Etap 10: Wciśnięcie tłoka

Zwolnić fałd skórny.

Powoli, jednostajnym ruchem wciskać tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta.

Uwaga: będzie wyczuwalny pewien opór. Jest to normalne.



Etap 11: Wyjęcie strzykawki

Wyciągnąć igłę ze skóry pod takim kątem, pod jakim została wkluta.

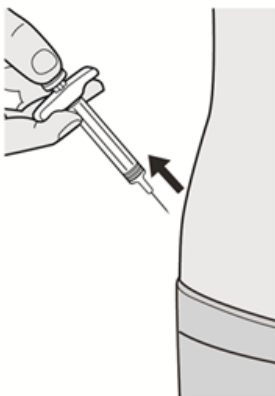
Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



Etap 12: Usunięcie odpadów

Wyrzucić strzykawkę i nasadkę na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.

Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent
3. Jak stosować lek Dupixent
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dupixent
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Dupixent

Lek Dupixent zawiera substancję czynną dupilumab.

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem wyspecjalizowanego białka), które blokuje działanie białek zwanych interleukinami IL-4 i IL-13. Oba odgrywają istotną rolę w wywoływaniu objawów atopowego zapalenia skóry, astmy, przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*), świerzbiączki guzkowej (PN, ang. *Prurigo Nodularis*) i eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE, ang. *Eosinophilic Esophagitis*).

W jakim celu stosuje się lek Dupixent

Lek Dupixent jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, zwanym również wypryskiem atopowym. Lek Dupixent stosuje się również w leczeniu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt Dzieci i młodzież). Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw wypryskowi, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na astmę, w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków przeciwastmatycznych (np. kortykosteroidów).

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na CRSwNP, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych, u których choroba nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków na CRSwNP. Lek Dupixent może również zmniejszyć konieczność przeprowadzenia operacji i stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Lek Dupixent jest również stosowany w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), zwaną również przewlekłą świerzbiączką guzkową (CNPg, ang. *Chronic Nodular Prurigo*). Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw PN, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE).

Jak działa lek Dupixent

Stosowanie leku Dupixent w leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysku atopowego) może poprawić stan skóry i zmniejszyć swędzenie. Wykazano, że lek Dupixent powodował również poprawę wywołanych atopowym zapaleniem skóry objawów bólu, niepokoju i depresji. Dodatkowo lek Dupixent pomaga w zaburzeniach snu i poprawia ogólną jakość życia.

Lek Dupixent pomaga zapobiegać wystąpieniu ciężkich ataków astmy (zaostrzeń) i może poprawić oddychanie. Lek Dupixent może także pomóc w zmniejszeniu ilości innej grupy leków potrzebnych do kontrolowania astmy, zwanych doustnymi kortykosteroidami, jednocześnie zapobiegając ciężkim atakom astmy i poprawiając oddychanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent

Kiedy nie stosować leku Dupixent

- jeśli pacjent ma uczulenie na dupilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent sądzi, że może być uczulony lub ma co do tego wątpliwości, powinien zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed użyciem leku Dupixent.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dupixent należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Dupixent **nie jest lekiem działającym doraźnie** i nie powinien być stosowany w leczeniu nagłego ataku astmy.

Ważne jest, aby za każdym razem, kiedy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Dupixent, zapisać datę ważności i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po: Lot) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Reakcje alergiczne

- Rzadko stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne (nadwrażliwości) i reakcję anafilaktyczną oraz obrzęk naczynioruchowy. Te reakcje mogą pojawić się w ciągu kilku minut do siedmiu dni po podaniu leku Dupixent. Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy tych stanów (np. problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka, omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi), gorączka, ogólne złe samopoczucie, powiększone węzły chłonne, pokrzywka, swędzenie, ból stawów, wysypka skórna) w trakcie przyjmowania leku Dupixent. Objawy te są wymienione w punkcie 4, w części „Ciężkie działania niepożądane”.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast zwrócić się do lekarza lub uzyskać pomoc medyczną.

Choroby eozynofilowe

- Rzadko u pacjentów przyjmujących lek na astmę może rozwinąć się zapalenie naczyń krwionośnych lub płuc ze względu na zwiększenie określonych białych krwinek (eozynofilia).
- Nie wiadomo, czy jest to spowodowane przez lek Dupixent. Zazwyczaj, ale nie zawsze, dotyczy to osób przyjmujących również leki steroidowe, w wyniku zaprzestania ich przyjmowania lub też zmniejszenia dawki.
- Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów jak choroba grypopodobna, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypka.

Zakażenie pasożytnicze (zakażenie pasożytami jelitowymi)

- Lek Dupixent może osłabiać odporność na zakażenia powodowane przez pasożyty. Jeżeli pacjent ma już zakażenie pasożytnicze, powinno ono zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Dupixent.
- Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli występują u niego biegunka, oddawanie gazów, dolegliwości żołądkowe, tłuste stolce i odwodnienie, ponieważ mogą to być objawy zakażenia pasożytniczego.
- Jeśli pacjent mieszka w regionie, w którym tego typu zakażenia są częste lub jeśli pacjent podróżuje do takiego regionu, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Astma

Jeżeli pacjent choruje na astmę i przyjmuje leki przeciwastmatyczne, nie powinien zmieniać ani przerywać ich stosowania bez konsultacji z lekarzem. Przed zaprzestaniem stosowania leku Dupixent lub jeśli astma pozostaje niekontrolowana albo nasila się w trakcie leczenia tym lekiem, należy omówić to z lekarzem.

Problemy okulistyczne

Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub nasilających się problemów okulistycznych, w tym bólu oczu lub zmian widzenia.

Dzieci i młodzież

- Lek Dupixent we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci poniżej 12 roku życia**. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, należy skonsultować się z lekarzem, który przepisze odpowiedni lek Dupixent w ampułkostrzykawce.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są znane w przypadku dzieci z PN w wieku poniżej 18 lat.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z EoE w wieku poniżej 12 lat.

Lek Dupixent a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub jest planowane u niego szczepienie.

Inne leki przeciwastmatyczne

Nie należy przerywać stosowania lub zmniejszać dawki leków przeciwastmatycznych bez zalecenia lekarza.

- Leki te (szczególnie te zwane kortykosteroidami) muszą być odstawiane stopniowo.
- Leki te muszą być odstawiane pod bezpośrednim nadzorem lekarza i w zależności od odpowiedzi na przyjmowanie leku Dupixent.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, jakie są skutki zastosowania leku u kobiet w ciąży; z tego względu najlepiej jest unikać stosowania leku Dupixent w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.

- Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka i jej lekarz powinni zdecydować, czy pacjentka będzie karmić piersią, czy stosować lek Dupixent. Pacjentka nie może zdecydować się na jedno i drugie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dupixent nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Dupixent zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Dupixent

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Dupixent otrzyma pacjent

Lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecana dawka u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry

W przypadku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry zalecana dawka leku Dupixent to:

- Dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia 300 mg),
- Następnie podaje się 300 mg co dwa tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

Zalecane dawkowanie u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|----------------------------|---|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie* , zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie |

* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg co dwa tygodnie, w oparciu o ocenę lekarza.

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie |

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży z astmą (w wieku 12 lat i starszej)

U pacjentów z ciężką astmą stosujących doustne kortykosteroidy lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dla wszystkich pozostałych pacjentów z ciężką astmą zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)
- Następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dzieci z astmą

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|----------------------------|---|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co 4 tygodnie |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie |

W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecane dawkowanie u dorosłych z przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

W przypadku CRSwNP, zalecana pierwsza dawka wynosi 300 mg, a następnie podaje się dawkę 300 mg co dwa tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dorosłych ze świerzbiczką guzkową (PN)

W przypadku pacjentów ze świerzbiczką guzkową zalecana dawka leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawana we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) z eozynofilowym zapaleniem przełyku (EoE)

W przypadku EoE zalecana dawka leku Dupixent to 300 mg podawane raz na tydzień we wstrzyknięciach podskórnych (u pacjentów z masą ciała 40 kg i większą).

Wstrzykiwanie leku Dupixent

Lek Dupixent jest podawany we wstrzyknięciu wykonywanym pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym). Pacjent powinien zdecydować wspólnie z lekarzem lub pielęgniarką, czy powinien wstrzykiwać lek Dupixent samodzielnie.

Przed wstrzykiwaniem leku Dupixent samodzielnie pacjent musi być odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcia leku Dupixent może też wykonywać opiekun po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Każdy wstrzykiwacz zawiera jedną dawkę leku Dupixent (300 mg). Nie wstrząsać wstrzykiwaczem.

Przed zastosowaniem leku Dupixent należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” zawartą na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dupixent

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Dupixent lub zbyt wczesnego podania kolejnej dawki, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Dupixent

W razie zapomnienia o wstrzyknięciu dawki leku Dupixent, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Ponadto:

Jeżeli pacjent przyjmuje lek według schematu **raz na tydzień** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent jak najszybciej i rozpocząć nowy schemat dawkowania raz na tydzień od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co dwa tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do następnej zaplanowanej dawki, aby podać wstrzyknięcie leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co 4 tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania co 4 tygodnie od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Przerwanie stosowania leku Dupixent

Nie należy przerywać stosowania leku Dupixent bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym rzadko reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym reakcję anafilaktyczną, reakcję związaną z chorobą posurowiczą, reakcję podobną do choroby posurowiczej; możliwymi objawami są m.in.:

- problemy z oddychaniem
- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi)
- gorączka
- ogólne złe samopoczucie
- powiększone węzły chłonne

- pokrzywka
- swędzenie
- ból stawów
- wysypka skórna

Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja alergiczna, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie, ból, zasinienie)
- zaczerwienienie i swędzenie oka
- zakażenie oka
- opryszczka (na wargach i skórze)
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilów)
- ból stawów

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk powiek
- zapalenie powierzchni oka, czasem z niewyraźnym widzeniem (zapalenie rogówki)
- wysypka na twarzy lub zaczerwienienie
- suchość oka

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- wrzody na zewnętrznej, przezroczystej warstwie oka, czasami z niewyraźnym widzeniem (wrzodziejące zapalenie rogówki)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

Często: owsica (enterobioza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dupixent

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. W razie potrzeby wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dupixent

- Substancją czynną leku jest dupilumab.
- Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
- Pozostałe składniki to: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, polisorbit 80 (E 433), sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty (E 260), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Dupixent i co zawiera opakowanie

Lek Dupixent ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu o kolorze od bezbarwnego do białego dostarczanego we wstrzykiwaczu.

Wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniu z okrągłą nasadką i owalnym okienkiem kontrolnym otoczonym strzałką lub z kwadratową nasadką z obwódką i owalnym okienkiem kontrolnym bez strzałki. Pomimo występowania niewielkich różnic w wyglądzie dwóch wstrzykiwaczy, oba działają tak samo.

Lek Dupixent w dawce 300 mg jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy lub w opakowaniu zawierającym 6 (2 opakowania po 3) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Withrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

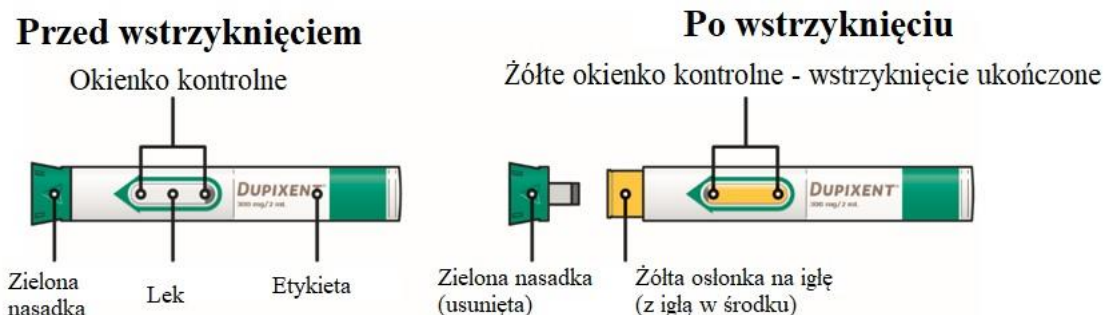
Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza, który zawiera lek Dupixent.



Ważne informacje

To urządzenie jest wstrzykiwaczem do jednorazowego użycia.

Zawiera 300 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórne).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Lek Dupixent we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli brakuje zielonej nasadki ochronnej lub nasadka ta nie jest bezpiecznie zamocowana.
- **Nie** wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie** usuwać zielonej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.
- **Nie** próbować zakładać ponownie na wstrzykiwacz zielonej nasadki.
- **Nie** używać wstrzykiwacza ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać wstrzykiwacz (wstrzykiwacze) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** przechowywać wstrzykiwaczy w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem w żadnym momencie.
- **Nie** podgrzewać wstrzykiwacza.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- **Nie** wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

A: Przygotowanie

A1. Przygotować potrzebne materiały

Należy zapewnić następujące materiały:

- wstrzykiwacz z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap D)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

A2. Przyjrzeć się etykietce

- Upewnić się czy wstrzykiwacz zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.

Przyjrzeć się etykietce



A3. Sprawdzić termin ważności

- Sprawdzić termin ważności (EXP).



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.

Termin ważności



A4. Sprawdzić lek

Przyjrzeć się lekowi przez okienko kontrolne na wstrzykiwaczu.

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał widoczne kłaczkę lub cząstki stałe.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli okienko kontrolne jest żółte.



A5. Odczekać 45 minut

Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie na co najmniej 45 minut, aby w sposób naturalny ogrzał się do temperatury pokojowej (poniżej 25°C).



Nie ogrzewać napełnionego wstrzykiwacza w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



B: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

B1. Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są:

- **Udo.**
- **Brzuch**, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- **Ramię**, jeśli dawkę leku podaje opiekun, może też je wykonać w zewnętrzną powierzchnię ramienia.

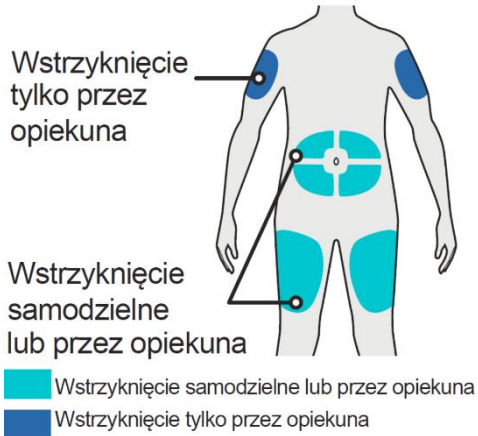
Za każdym wstrzyknięciem leku Dupixent należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.



Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



B2. Umyć ręce

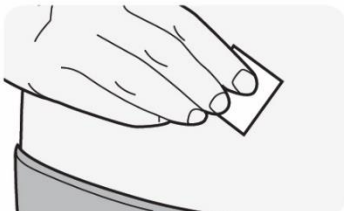


B3. Przygotować miejsce wstrzyknięcia

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



C: Wstrzyknięcie

C1. Usunąć zieloną nasadkę

Zdjąć zieloną nasadkę.

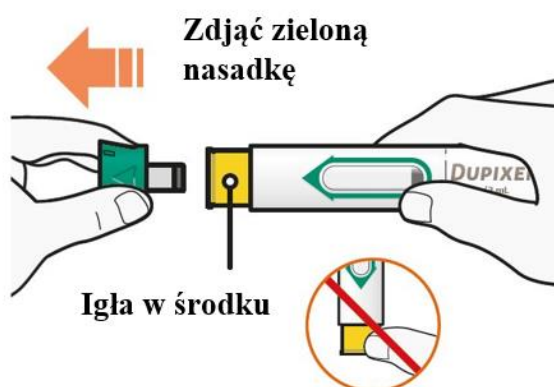
Nie odkręcać zielonej nasadki.

Nie usuwać zielonej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.

Nie wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.



Nie nakładać żółtej nasadki na igłę ponownie na wstrzykiwacz po jej wcześniejszym usunięciu.

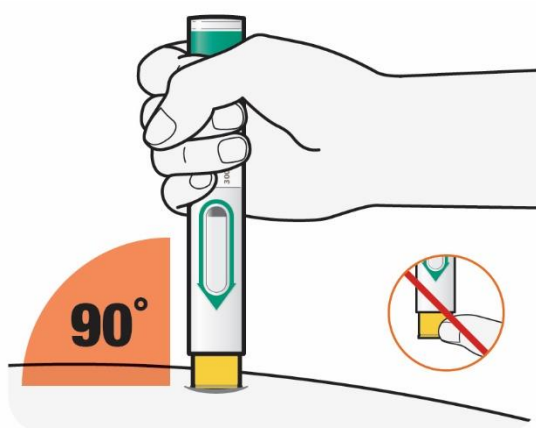


C2. Umieścić wstrzykiwacz

- Po umieszczeniu żółtej osłonki na igłę na skórze, przytrzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko kontrolne było widoczne.
- Umieścić żółtą osłonkę na igłę na skórze pod kątem około 90°.



Nie wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.

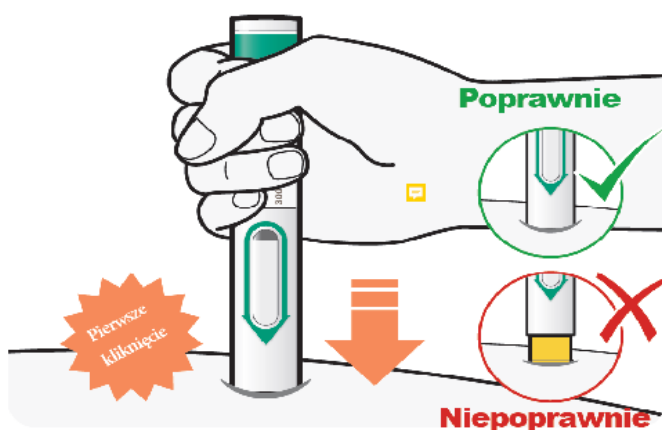


C3. Wcisnąć

Wcisnąć wstrzykiwacz zdecydowanie do skóry, aż nie będzie widać żółtej osłonki i przytrzymać.

- Po rozpoczęciu wstrzykiwania nastąpi „kliknięcie”.
- Okienko kontrolne zacznie zmieniać kolor na żółty.

Wstrzyknięcie może trwać do 20 sekund.



C4. Trzymać mocno

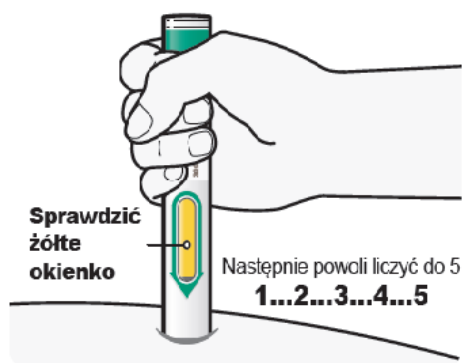
Kontynuować trzymanie wstrzykiwacza mocno przy skórze.

- Można usłyszeć drugie kliknięcie.
- Sprawdzić, czy całe okienko kontrolne zmieniło się na kolor żółty.
- Następnie powoli policzyć do 5.
- Następnie podnieść wstrzykiwacz od skóry, wstrzyknięcie jest zakończone.

Jeśli okienko nie zmieniło całkowicie zabarwienia na kolor żółty, należy usunąć wstrzykiwacz i skontaktować się z lekarzem.



Nie podawać samodzielnie drugiej dawki leku bez porozumienia się z lekarzem.

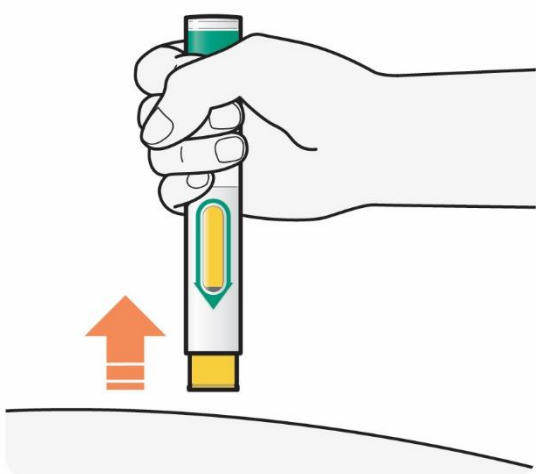


C5. Usunąć

- Po zakończeniu wstrzyknięcia pociągnąć wstrzykiwacz prosto do góry w celu usunięcia z powierzchni skóry i usunąć natychmiast, jak opisano w punkcie D.
- Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



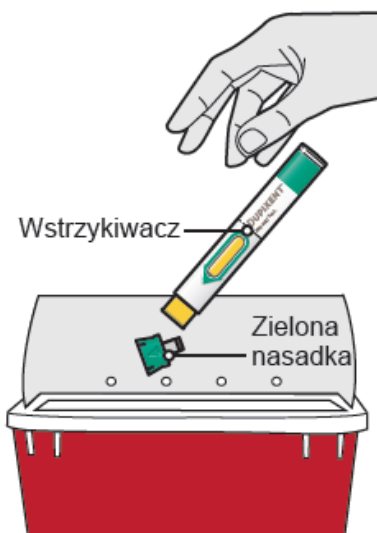
D. Usunięcie odpadów

- Po użyciu od razu wyrzucić wstrzykiwacze (wraz z igłą w środku) i zielone nasadki na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.

Nie wyrzucać wstrzykiwaczy (wraz z igłą w środku) i zielonych nasadek do domowych pojemników na odpadki.



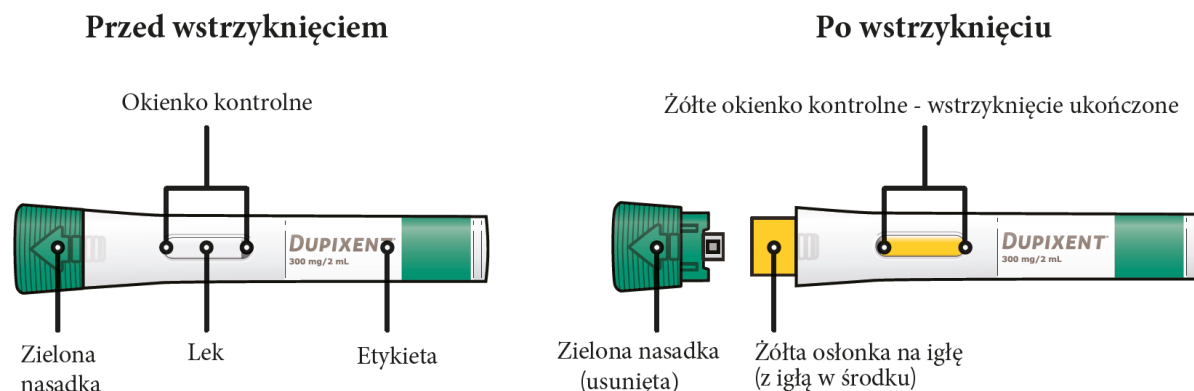
Nie nakładać zielonej nasadki ponownie.



Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza, który zawiera lek Dupixent.



Ważne informacje

To urządzenie jest wstrzykiwaczem do jednorazowego użycia.

Zawiera 300 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Lek Dupixent we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli brakuje zielonej nasadki ochronnej lub nasadka ta nie jest bezpiecznie zamocowana.
- **Nie** wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie** usuwać zielonej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.
- **Nie** próbować zakładać ponownie na wstrzykiwacz zielonej nasadki.
- **Nie** używać wstrzykiwacza ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać wstrzykiwacz (wstrzykiwacze) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** przechowywać wstrzykiwaczy w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem w żadnym momencie.

- **Nie** podgrzewać wstrzykiwacza.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- **Nie** wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

A: Przygotowanie

A1. Przygotować potrzebne materiały

Należy zapewnić następujące materiały:

- wstrzykiwacz z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap D)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

A2. Przyjrzeć się etykietce

- Upewnić się czy wstrzykiwacz zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.

Przyjrzeć się etykietce



A3. Sprawdzić termin ważności

- Sprawdzić termin ważności (EXP).



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.

Termin ważności



A4. Sprawdzić lek

Przyjrzeć się leкови przez okienko kontrolne na wstrzykiwaczu.

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał widoczne kłaczkę lub cząstki stałe.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli okienko kontrolne jest żółte.



A5. Odczekać 45 minut

Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie na co najmniej 45 minut, aby w sposób naturalny ogrzał się do temperatury pokojowej (poniżej 25°C).



Nie ogrzewać napełnionego wstrzykiwacza w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



B: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

B1. Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są:

- **Udo.**
- **Brzuch**, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- **Ramię**, jeśli dawkę leku podaje opiekun, może też je wykonać w zewnętrzną powierzchnię ramienia.

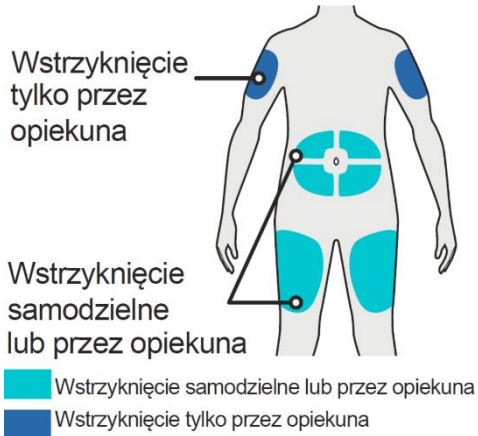
Za każdym wstrzyknięciem leku Dupixent należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.



Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



B2. Umyć ręce

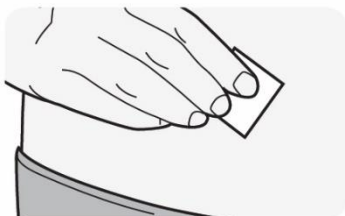


B3. Przygotować miejsce wstrzyknięcia

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



C: Wstrzyknięcie

C1. Usunąć zieloną nasadkę

Zdjąć zieloną nasadkę.

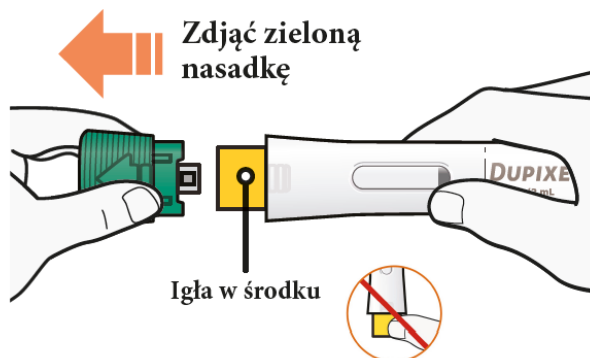
Nie odkręcać zielonej nasadki.

Nie usuwać zielonej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.

Nie wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.



Nie nakładać żółtej nasadki na igłę ponownie na wstrzykiwacz po jej wcześniejszym usunięciu.

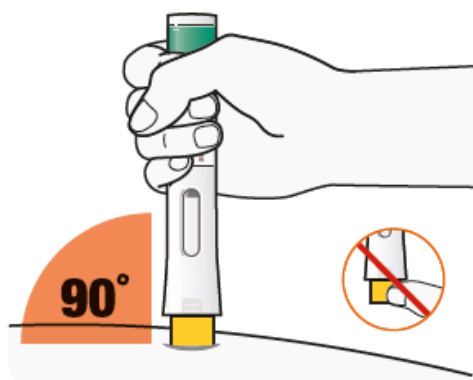


C2. Umieścić wstrzykiwacz

- Po umieszczeniu żółtej osłonki na igłę na skórze, przytrzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko kontrolne było widoczne.
- Umieścić żółtą osłonkę na igłę na skórze pod kątem około 90°.



Nie wciskać ani dotykać żółtej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.

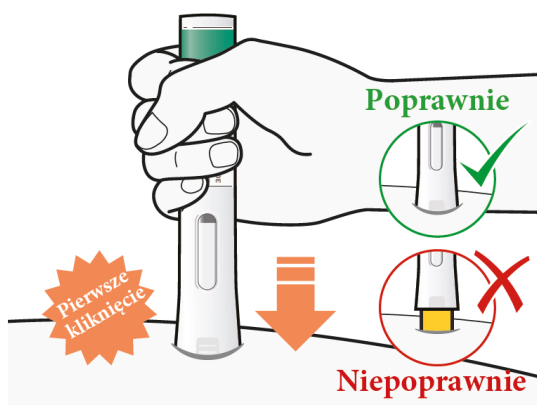


C3. Wcisnąć

Wcisnąć wstrzykiwacz zdecydowanie do skóry, aż nie będzie widać żółtej osłonki i przytrzymać.

- Po rozpoczęciu wstrzykiwania nastąpi „kliknięcie”.
- Okienko kontrolne zacznie zmieniać kolor na żółty.

Wstrzyknięcie może trwać do 20 sekund.



C4. Trzymać mocno

Kontynuować trzymanie wstrzykiwacza mocno przy skórze.

- Można usłyszeć drugie kliknięcie.
- Sprawdzić, czy całe okienko kontrolne zmieniło się na kolor żółty.
- Następnie powoli policzyć do 5.
- Następnie podnieść wstrzykiwacz od skóry, wstrzyknięcie jest zakończone.

Jeśli okienko nie zmieniło całkowicie zabarwienia na kolor żółty, należy usunąć wstrzykiwacz i skontaktować się z lekarzem.



Nie podawać samodzielnie drugiej dawki leku bez porozumienia się z lekarzem.

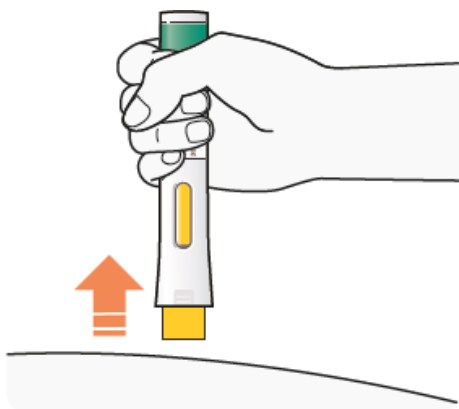


C5. Usunąć

- Po zakończeniu wstrzyknięcia pociągnąć wstrzykiwacz prosto do góry w celu usunięcia z powierzchni skóry i usunąć natychmiast, jak opisano w punkcie D.
- Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



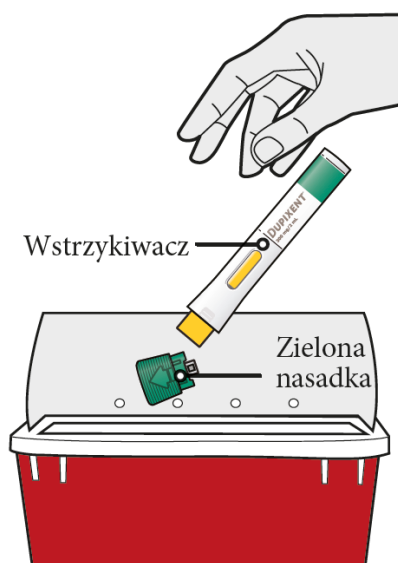
D. Usunięcie odpadów

- Po użyciu od razu wyrzucić wstrzykiwacze (wraz z igłą w środku) i zielone nasadki na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.

Nie wyrzucać wstrzykiwaczy (wraz z igłą w środku) i zielonych nasadek do domowych pojemników na odpadki.



Nie nakładać zielonej nasadki ponownie.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce dupilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent
3. Jak stosować lek Dupixent
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dupixent
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Dupixent

Lek Dupixent zawiera substancję czynną dupilumab.

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem wyspecjalizowanego białka), które blokuje działanie białek zwanych interleukinami IL-4 i IL-13. Oba odgrywają istotną rolę w wywoływaniu objawów atopowego zapalenia skóry i astmy.

W jakim celu stosuje się lek Dupixent

Lek Dupixent jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, zwanym również wypryskiem atopowym. Lek Dupixent stosuje się również w leczeniu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw wypryskowi, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na astmę, w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków przeciwastmatycznych (np. kortykosteroidów).

Jak działa lek Dupixent

Stosowanie leku Dupixent w leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysku atopowego) może poprawić stan skóry i zmniejszyć swędzenie. Wykazano, że lek Dupixent powodował również poprawę wywołanych atopowym zapaleniem skóry objawów bólu, niepokoju i depresji. Dodatkowo lek Dupixent pomaga w zaburzeniach snu i poprawia ogólną jakość życia.

Lek Dupixent pomaga zapobiegać wystąpieniu ciężkich ataków astmy (zaostreżeń) i może poprawić oddychanie. Lek Dupixent może także pomóc w zmniejszeniu ilości innej grupy leków potrzebnych do kontrolowania astmy, zwanych doustnymi kortykosteroidami, jednocześnie zapobiegając ciężkim atakom astmy i poprawiając oddychanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent

Kiedy nie stosować leku Dupixent

- jeśli pacjent ma uczulenie na dupilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent sądzi, że może być uczulony lub ma co do tego wątpliwości, powinien zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed użyciem leku Dupixent.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dupixent należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Dupixent **nie jest lekiem działającym doraźnie** i nie powinien być stosowany w leczeniu nagłego ataku astmy.

Ważne jest, aby za każdym razem, kiedy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Dupixent, zapisać datę ważności i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po: Lot) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Reakcje alergiczne

- Rzadko stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne (nadwrażliwości) i reakcję anafilaktyczną oraz obrzęk naczynioruchowy. Te reakcje mogą pojawić się w ciągu kilku minut do siedmiu dni po podaniu leku Dupixent. Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy tych stanów (np. problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka, omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi), gorączka, ogólne złe samopoczucie, powiększone węzły chłonne, pokrzywka, swędzenie, ból stawów, wysypka skórna) w trakcie przyjmowania leku Dupixent. Objawy te są wymienione w punkcie 4, w części „Ciężkie działania niepożądane”.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast zwrócić się do lekarza lub uzyskać pomoc medyczną.

Choroby eozynofilowe

- Rzadko u pacjentów przyjmujących lek na astmę może rozwinąć się zapalenie naczyń krwionośnych lub płuc ze względu na zwiększenie określonych białych krwinek (eozynofilia).
- Nie wiadomo, czy jest to spowodowane przez lek Dupixent. Zazwyczaj, ale nie zawsze, dotyczy to osób przyjmujących również leki steroidowe, w wyniku zaprzestania ich przyjmowania lub też zmniejszenia dawki.
- Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów jak choroba grypopodobna, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypka.

Zakażenie pasożytnicze (zakażenie pasożytami jelitowymi)

- Lek Dupixent może osłabiać odporność na zakażenia powodowane przez pasożyty. Jeżeli pacjent ma już zakażenie pasożytnicze, powinno ono zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Dupixent.
- Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli występują u niego biegunka, oddawanie gazów, dolegliwości żołądkowe, tłuste stolce i odwodnienie, ponieważ mogą to być objawy zakażenia pasożytniczego.
- Jeśli pacjent mieszka w regionie, w którym tego typu zakażenia są częste lub jeśli pacjent podróżuje do takiego regionu, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Astma

Jeżeli pacjent choruje na astmę i przyjmuje leki przeciwastmatyczne, nie powinien zmieniać ani przerywać ich stosowania bez konsultacji z lekarzem. Przed zaprzestaniem stosowania leku Dupixent

lub jeśli astma pozostaje niekontrolowana albo nasila się w trakcie leczenia tym lekiem, należy omówić to z lekarzem.

Problemy okulistyczne

Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub nasilających się problemów okulistycznych, w tym bólu oczu lub zmian widzenia.

Dzieci i młodzież

- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat.

Lek Dupixent a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub jest planowane u niego szczepienie.

Inne leki przeciwastmatyczne

Nie należy przerywać stosowania lub zmniejszać dawki leków przeciwastmatycznych bez zalecenia lekarza.

- Leki te (szczególnie te zwane kortykosteroidami) muszą być odstawiane stopniowo.
- Leki te muszą być odstawiane pod bezpośrednim nadzorem lekarza i w zależności od odpowiedzi na przyjmowanie leku Dupixent.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, jakie są skutki zastosowania leku u kobiet w ciąży; z tego względu najlepiej jest unikać stosowania leku Dupixent w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka i jej lekarz powinni zdecydować, czy pacjentka będzie karmić piersią, czy stosować lek Dupixent. Pacjentka nie może zdecydować się na jedno i drugie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dupixent nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Dupixent zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 200 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Dupixent

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Dupixent otrzyma pacjent

Lekarz decyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecane dawkowanie u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|---|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie* , zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie |

* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg co dwa tygodnie, w oparciu o ocenę lekarza.

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie |

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży z astmą (w wieku 12 lat i starszej)

Dla większości pacjentów z ciężką astmą, zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)
- Następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

U pacjentów z ciężką astmą stosujących doustne kortykosteroidy lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dzieci z astmą

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|----------------------------|---|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co 4 tygodnie |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie |

W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Wstrzykiwanie leku Dupixent

Lek Dupixent jest podawany we wstrzyknięciu wykonywanym pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym). Pacjent powinien zdecydować wspólnie z lekarzem lub pielęgniarką, czy powinien wstrzykiwać lek Dupixent samodzielnie.

Przed wstrzykiwaniem leku Dupixent samodzielnie, pacjent musi być odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcia leku Dupixent może też wykonywać opiekun po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę leku Dupixent (200 mg). Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.

Przed zastosowaniem leku Dupixent należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” zawartą na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dupixent

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Dupixent lub zbyt wczesnego podania kolejnej dawki, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence.

Pominięcie zastosowania leku Dupixent

W razie zapomnienia o wstrzyknięciu dawki leku Dupixent, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence. Ponadto:

Jeżeli pacjent przyjmuje lek według schematu **raz na tydzień** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent jak najszybciej i rozpocząć nowy schemat dawkowania raz na tydzień od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co dwa tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do następnej zaplanowanej dawki, aby podać wstrzyknięcie leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co 4 tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania co 4 tygodnie od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Przerwanie stosowania leku Dupixent

Nie należy przerywać stosowania leku Dupixent bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym rzadko reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym reakcję anafilaktyczną, reakcję związaną z chorobą posurowiczą, reakcję podobną do choroby posurowiczej; możliwymi objawami są m.in.:

- problemy z oddychaniem
- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi)
- gorączka
- ogólne złe samopoczucie
- powiększone węzły chłonne
- pokrzywka
- swędzenie
- ból stawów
- wysypka skórna

Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja alergiczna, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie, ból, zasinienie)
- zaczerwienienie i swędzenie oka
- zakażenie oka
- opryszczka (na wargach i skórze)
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilów)
- ból stawów

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk powiek
- zapalenie powierzchni oka, czasem z niewyraźnym widzeniem (zapalenie rogówki)
- wysypka na twarzy lub zaczerwienienie
- suchość oka

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- wrzody na zewnętrznej, przezroczystej warstwie oka, czasami z niewyraźnym widzeniem (wrzodziejące zapalenie rogówki)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

Często: owsica (enterobioza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dupixent

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. W razie potrzeby ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dupixent

- Substancją czynną leku jest dupilumab.
- Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
- Pozostałe składniki to: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433), sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty (E 260), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Dupixent i co zawiera opakowanie

Lek Dupixent ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu o kolorze od bezbarwnego do białego dostarczany w szklanej ampułko-strzykawce.

Lek Dupixent w dawce 200 mg jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 lub 2 ampułko-strzykawki lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Withrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>

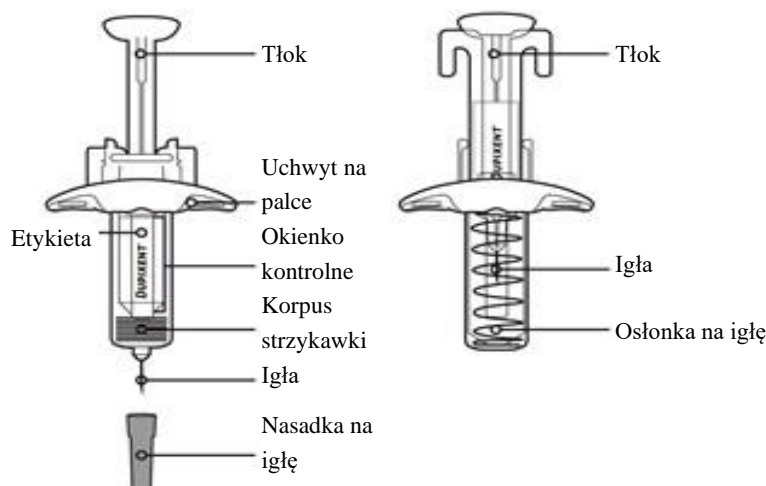
Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłonką na igłę dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części ampułko-strzykawki z osłonką na igłę, która zawiera lek Dupixent.

Przed użyciem

Po użyciu



Ważne informacje

To urządzenie jest ampułko-strzykawką do jednorazowego użycia. Zawiera 200 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. U dzieci w wieku poniżej 12 lat lek Dupixent powinien być podawany przez opiekuna.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem strzykawki.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób użycia strzykawki, przed wstrzyknięciem leku po raz pierwszy.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię lub uszkodzona.
- **Nie używać** strzykawki, jeśli brakuje nasadki ochronnej na igłę lub nasadka ta nie jest dokładnie zamocowana.
- **Nie dotykać** tłoka, jeśli nie jest się jeszcze gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie wykonywać** wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie usuwać** ze strzykawki pęcherzyków powietrza.
- Aby zapobiec przypadkowym ukłuciom, każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w osłonkę na igłę, która jest automatycznie aktywowana i osłania igłę po wykonaniu wstrzyknięcia.
- **Nigdy** nie odciągać tłoka do tyłu.

- **Nie używać** strzykawki ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać strzykawkę (strzykawki) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- **Nie przechowywać** leku Dupixent w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie wstrząsać** strzykawką w żadnym momencie.
- **Nie podgrzewać** strzykawki.
- **Nie zamrażać** strzykawki.
- **Nie wystawiać** strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Etap 1: Wyjęcie strzykawki

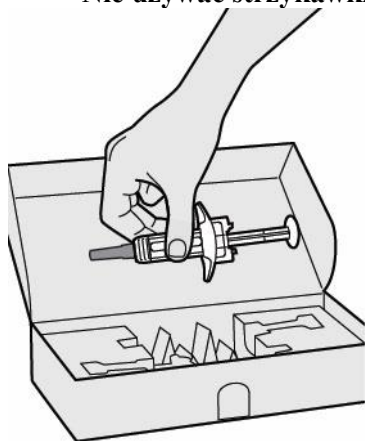
Wyjąć strzykawkę z opakowania, trzymając ją na środku korpusu.



Nasadkę z igły można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.



Nie używać strzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię lub uszkodzona.



Etap 2: Przygotowanie

Należy zapewnić następujące materiały:

- ampułko-strzykawkę z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap 12)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

Przyjrzyć się etykietce:

- sprawdzić termin ważności (EXP).
- sprawdzić, czy strzykawka zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.



Nie używać strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



Etap 3: Kontrola wzrokowa

Przyjrzeć się lekowi przez okienko kontrolne na strzykawce:

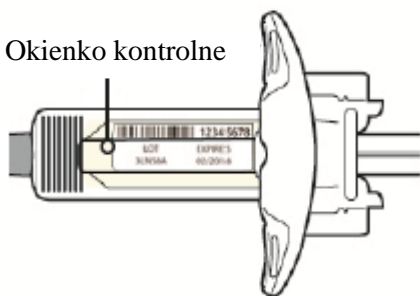
Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać strzykawki, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał kłaczkę lub cząstki stałe.

Okienko kontrolne



Etap 4: Odczekać 30 minut

Położyć strzykawkę na płaskim blacie na co najmniej 30 minut, aby w sposób naturalny ogrzała się do temperatury pokojowej.



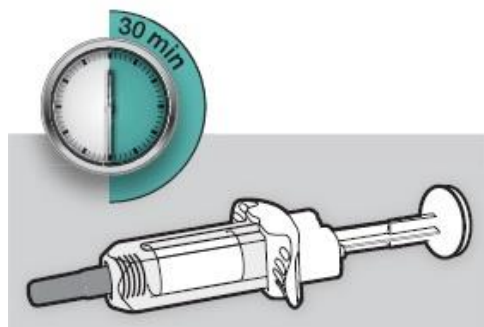
Nie ogrzewać strzykawki w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



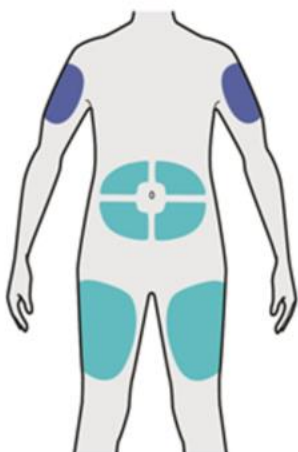
Etap 5: Wybór miejsca wstrzyknięcia



Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch – z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, może też je wykonać w ramię.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



-  - Wstrzyknięcie samodzielne lub przez opiekuna
-  - Wstrzyknięcie tylko przez opiekuna

Etap 6: Oczyszczenie

Umyć ręce.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



Etap 7: Zdjęcie nasadki

Trzymać strzykawkę, chwytając ją za środek korpusu, z igłą skierowaną od siebie i zdjąć nasadkę z igły.

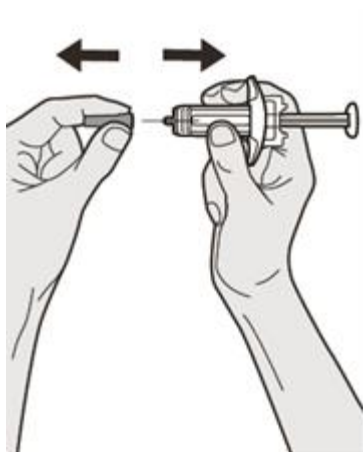


Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



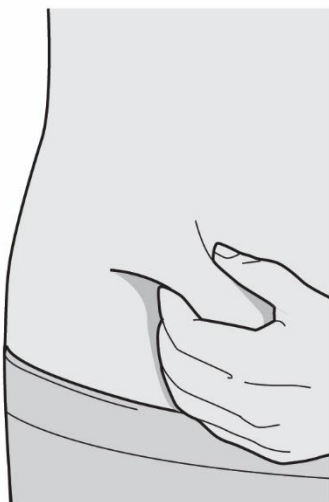
Nie dotykać igły.

Wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu z igły nasadki.



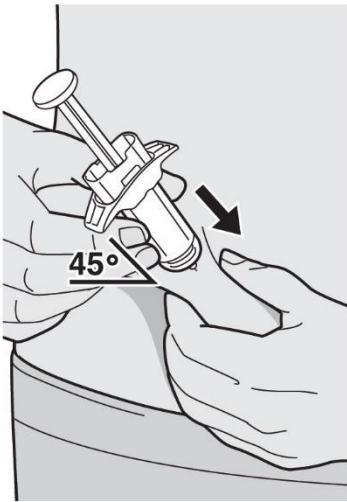
Etap 8: Uchwycenie fałdu skórniego

Uchwycić fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia, w sposób pokazany na obrazku.



Etap 9: Wklucie igły

Całkowicie wkluć igłę w fałd skórny pod kątem około 45°.



Etap 10: Wciśnięcie tłoka

Zwolnić fałd skórny.

Powoli, jednostajnym ruchem wciskać tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta.

Uwaga: będzie wyczuwalny pewien opór. Jest to normalne.



Etap 11: Zwolnienie mechanizmu i wyjęcie strzykawki

Unieść kciuk, aby zwolnić tłok, aż igła zostanie przykryta osłonką, a następnie wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia.

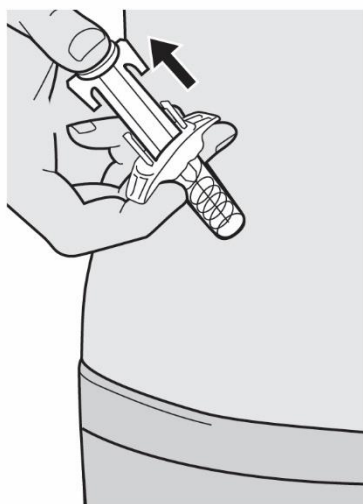
Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



Etap 12: Usunięcie odpadów

Wyrzucić strzykawkę i nasadkę na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.



Nie nakładać nasadki na igłę ponownie.

Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent
3. Jak stosować lek Dupixent
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dupixent
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dupixent i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Dupixent

Lek Dupixent zawiera substancję czynną dupilumab.

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem wyspecjalizowanego białka), które blokuje działanie białek zwanych interleukinami IL-4 i IL-13. Oba odgrywają istotną rolę w wywoływaniu objawów atopowego zapalenia skóry i astmy.

W jakim celu stosuje się lek Dupixent

Lek Dupixent jest stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, zwanym również wypryskiem atopowym. Lek Dupixent stosuje się również w leczeniu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt Dzieci i młodzież). Lek Dupixent można stosować z lekami przeciw wypryskowi, które nakłada się na skórę, albo może być stosowany sam.

Lek Dupixent jest również stosowany z innymi lekami na astmę, w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą dotychczas stosowanych leków przeciwastmatycznych (np. kortykosteroidów).

Jak działa lek Dupixent

Stosowanie leku Dupixent w leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysku atopowego) może poprawić stan skóry i zmniejszyć swędzenie. Wykazano, że lek Dupixent powodował również poprawę wywołanych atopowym zapaleniem skóry objawów bólu, niepokoju i depresji. Dodatkowo lek Dupixent pomaga w zaburzeniach snu i poprawia ogólną jakość życia.

Lek Dupixent pomaga zapobiegać wystąpieniu ciężkich ataków astmy (zaostreżeń) i może poprawić oddychanie. Lek Dupixent może także pomóc w zmniejszeniu ilości innej grupy leków potrzebnych do

kontrolowania astmy, zwanych doustnymi kortykosteroidami, jednocześnie zapobiegając ciężkim atakom astmy i poprawiając oddychanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dupixent

Kiedy nie stosować leku Dupixent

- jeśli pacjent ma uczulenie na dupilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent sądzi, że może być uczulony lub ma co do tego wątpliwości, powinien zasięgnąć porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed użyciem leku Dupixent.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dupixent należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Dupixent **nie jest lekiem działającym doraźnie** i nie powinien być stosowany w leczeniu nagłego ataku astmy.

Ważne jest, aby za każdym razem, kiedy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Dupixent, zapisać datę ważności i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po: Lot) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Reakcje alergiczne

- Rzadko stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne (nadwrażliwości) i reakcję anafilaktyczną oraz obrzęk naczynioruchowy. Te reakcje mogą pojawić się w ciągu kilku minut do siedmiu dni po podaniu leku Dupixent. Pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na potencjalne objawy tych stanów (np. problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka, omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi), gorączka, ogólne złe samopoczucie, powiększone węzły chłonne, pokrzywka, swędzenie, ból stawów, wysypka skórna) w trakcie przyjmowania leku Dupixent. Objawy te są wymienione w punkcie 4, w części „Ciężkie działania niepożądane”.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast zwrócić się do lekarza lub uzyskać pomoc medyczną.

Choroby eozynofilowe

- Rzadko u pacjentów przyjmujących lek na astmę może rozwinąć się zapalenie naczyń krwionośnych lub płuc ze względu na zwiększenie określonych białych krwinek (eozynofilia).
- Nie wiadomo, czy jest to spowodowane przez lek Dupixent. Zazwyczaj, ale nie zawsze, dotyczy to osób przyjmujących również leki steroidowe, w wyniku zaprzestania ich przyjmowania lub też zmniejszenia dawki.
- Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów jak choroba grypopodobna, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypka.

Zakażenie pasożytnicze (zakażenie pasożytami jelitowymi)

- Lek Dupixent może osłabiać odporność na zakażenia powodowane przez pasożyty. Jeżeli pacjent ma już zakażenie pasożytnicze, powinno ono zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Dupixent.
- Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli występują u niego biegunka, oddawanie gazów, dolegliwości żołądkowe, tłuste stolce i odwodnienie, ponieważ mogą to być objawy zakażenia pasożytniczego.
- Jeśli pacjent mieszka w regionie, w którym tego typu zakażenia są częste lub jeśli pacjent podróżuje do takiego regionu, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Astma

Jeżeli pacjent choruje na astmę i przyjmuje leki przeciwastmatyczne, nie powinien zmieniać ani przerywać ich stosowania bez konsultacji z lekarzem. Przed zaprzestaniem stosowania leku Dupixent lub jeśli astma pozostaje niekontrolowana albo nasila się w trakcie leczenia tym lekiem, należy omówić to z lekarzem.

Problemy okulistyczne

Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub nasilających się problemów okulistycznych, w tym bólu oczu lub zmian widzenia.

Dzieci i młodzież

- Lek Dupixent we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u **dzieci poniżej 12 roku życia**. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą należy skonsultować się z lekarzem, który przepisze odpowiedni lek Dupixent w ampułko-strzykawce.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Bezpieczeństwo i korzyści stosowania leku Dupixent nie są jeszcze znane w przypadku dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat.

Lek Dupixent a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce

- o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub jest planowane u niego szczepienie.

Inne leki przeciwastmatyczne

Nie należy przerywać stosowania lub zmniejszać dawki leków przeciwastmatycznych bez zalecenia lekarza.

- Leki te (szczególnie te zwane kortykosteroidami) muszą być odstawiane stopniowo.
- Leki te muszą być odstawiane pod bezpośrednim nadzorem lekarza i w zależności od odpowiedzi na przyjmowanie leku Dupixent.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, jakie są skutki zastosowania leku u kobiet w ciąży; z tego względu najlepiej jest unikać stosowania leku Dupixent w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka i jej lekarz powinni zdecydować, czy pacjentka będzie karmić piersią, czy stosować lek Dupixent. Pacjentka nie może zdecydować się na jedno i drugie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Dupixent nie powinien wywierać wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Dupixent zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 200 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Dupixent

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Dupixent otrzyma pacjent

Lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecane dawkowanie u młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki (co dwa tygodnie) |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| poniżej 60 kg | 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg |

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|--|--|
| 15 kg do mniej niż 60 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia | 300 mg co 4 tygodnie* , zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia |
| 60 kg lub więcej | 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) | 300 mg co dwa tygodnie |

* Dawka może zostać zwiększona do 200 mg co dwa tygodnie, w oparciu o ocenę lekarza.

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa | Kolejne dawki |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg do mniej niż 15 kg | 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg) | 200 mg co 4 tygodnie |
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) | 300 mg co 4 tygodnie |

Zalecane dawkowanie u dorosłych i młodzieży z astmą (w wieku 12 lat i starszej)

Dla większości pacjentów z ciężką astmą, zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)
- Następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

U pacjentów z ciężką astmą stosujących doustne kortykosteroidy lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa zalecane dawkowanie leku Dupixent to:

- Dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)
- Następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Zalecane dawkowanie u dzieci z astmą

Zalecane dawkowanie leku Dupixent u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą oparte jest na masie ciała:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa i kolejne dawki |
|----------------------------|---|
| 15 kg do mniej niż 30 kg | 300 mg co 4 tygodnie |
| 30 kg do mniej niż 60 kg | 200 mg co dwa tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie |
| 60 kg lub więcej | 200 mg co dwa tygodnie |

W przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry lekarz zdecyduje, która dawka leku Dupixent jest odpowiednia dla pacjenta.

Wstrzykiwanie leku Dupixent

Lek Dupixent jest podawany we wstrzyknięciu wykonywanym pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym). Pacjent powinien zdecydować wspólnie z lekarzem lub pielęgniarką, czy powinien wstrzykiwać lek Dupixent samodzielnie.

Przed wstrzykiwaniem leku Dupixent samodzielnie pacjent musi być odpowiednio przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcia leku Dupixent może też wykonywać opiekun po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę.

Każdy wstrzykiwacz zawiera jedną dawkę leku Dupixent (200 mg). Nie wstrząsać wstrzykiwaczem.

Przed zastosowaniem leku Dupixent należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” zawartą na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dupixent

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Dupixent lub zbyt wczesnego podania kolejnej dawki, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence.

Pominięcie zastosowania leku Dupixent

W razie zapomnienia o wstrzyknięciu dawki leku Dupixent, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence. Ponadto:

Jeżeli pacjent przyjmuje lek według schematu **raz na tydzień** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent jak najszybciej i rozpocząć nowy schemat dawkowania raz na tydzień od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co dwa tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do następnej zaplanowanej dawki, aby podać wstrzyknięcie leku Dupixent.

Jeśli pacjent przyjmuje lek według schematu leczenia **co 4 tygodnie** i pominie dawkę leku Dupixent:

- należy podać wstrzyknięcie leku Dupixent w ciągu 7 dni od pominiętej dawki, a następnie kontynuować zgodnie z pierwotnym schematem leczenia.
- jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania co 4 tygodnie od momentu, kiedy pacjent przypomni sobie o przyjęciu wstrzyknięcia leku Dupixent.

Przerwanie stosowania leku Dupixent

Nie należy przerywać stosowania leku Dupixent bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stosowanie leku Dupixent może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym rzadko reakcje alergiczne (nadwrażliwości), w tym reakcję anafilaktyczną, reakcję związaną z chorobą posurowiczą, reakcję podobną do choroby posurowiczej; możliwymi objawami są m.in.:

- problemy z oddychaniem
- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- omdlenia, zawroty głowy, osłabienie (niskie ciśnienie krwi)
- gorączka
- ogólne złe samopoczucie
- powiększone węzły chłonne
- pokrzywka
- swędzenie
- ból stawów
- wysypka skórna

Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja alergiczna, powinien zaprzestać stosowania leku Dupixent i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie, ból, zasinienie)
- zaczerwienienie i swędzenie oka
- zakażenie oka
- opryszczka (na wargach i skórze)
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilów)
- ból stawów

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- obrzęk twarzy, warg, ust, gardła lub języka (obrzęk naczynioruchowy)
- swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk powiek
- zapalenie powierzchni oka, czasem z niewyraźnym widzeniem (zapalenie rogówki)
- wysypka na twarzy lub zaczerwienienie
- suchość oka

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- wrzody na zewnętrznej, przezroczystej warstwie oka, czasami z niewyraźnym widzeniem (wrzodziejące zapalenie rogówki)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

Często: owsica (enterobioza)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Dupixent

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. W razie potrzeby wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Dupixent

- Substancją czynną leku jest dupilumab.
- Każdy wstrzykiwacz zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
- Pozostałe składniki to: L-argininy chlorowodorek, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433), sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty (E 260), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Dupixent i co zawiera opakowanie

Lek Dupixent ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego dostarczanego we wstrzykiwaczu.

Wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniu z okrągłą nasadką i owalnym okienkiem kontrolnym otoczonym strzałką lub z kwadratową nasadką z obwódką i owalnym okienkiem kontrolnym bez strzałki. Pomimo występowania niewielkich różnic w wyglądzie dwóch wstrzykiwaczy, oba działają tak samo.

Lek Dupixent w dawce 200 mg jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy lub w opakowaniu zawierającym 6 (2 opakowania po 3) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Francja

Wytwórca
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francja

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Withrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

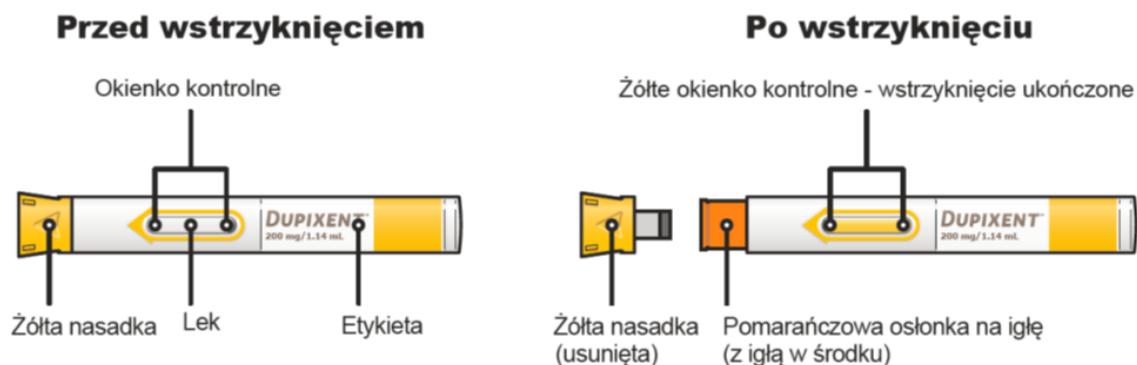
Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza, który zawiera lek Dupixent.



Ważne informacje

To urządzenie jest wstrzykiwaczem do jednorazowego użycia.

Zawiera 200 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Lek Dupixent we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli brakuje żółtej nasadki ochronnej lub nasadka ta nie jest bezpiecznie zamocowana.
- **Nie** wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie** usuwać żółtej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.
- **Nie** próbować zakładać ponownie na wstrzykiwacz żółtej nasadki.
- **Nie** używać wstrzykiwacza ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać wstrzykiwacz (wstrzykiwacze) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** przechowywać wstrzykiwaczy w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.

- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem w żadnym momencie.
- **Nie** podgrzewać wstrzykiwacza.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- **Nie** wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

A: Przygotowanie

A1. Przygotować potrzebne materiały

Należy zapewnić następujące materiały:

- wstrzykiwacz z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap D)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

A2. Przyjrzeć się etykietce

- Upewnić się czy wstrzykiwacz zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.

Przyjrzeć się etykietce



A3. Sprawdzić termin ważności

- Sprawdzić termin ważności (EXP).



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.

Termin ważności



A4. Sprawdzić lek

Przyjrzeć się lekowi przez okienko kontrolne na wstrzykiwaczu.

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał widoczne kłaczkę lub cząstki stałe.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli okienko kontrolne jest żółte.



A5. Odczekać 30 minut

Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie na co najmniej 30 minut, aby w sposób naturalny ogrzał się do temperatury pokojowej (poniżej 25°C).



Nie ogrzewać napełnionego wstrzykiwacza w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



B: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

B1. Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są:

- **Udo.**
- **Brzuch**, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- **Ramię**, jeśli dawkę leku podaje opiekun, może też je wykonać w zewnętrzną powierzchnię ramienia.

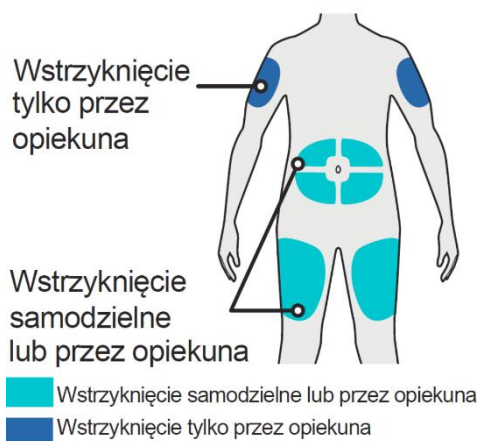
Za każdym wstrzyknięciem leku Dupixent należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.



Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



B2. Umyć ręce

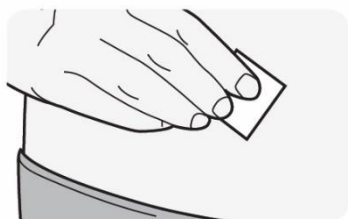


B3. Przygotować miejsce wstrzyknięcia

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



C: Wstrzyknięcie

C1. Usunąć żółtą nasadkę

Zdjąć żółtą nasadkę.

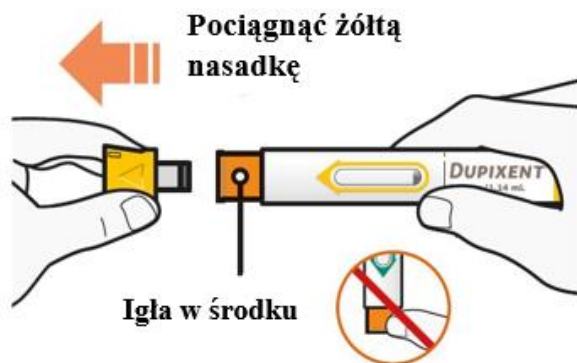
Nie odkręcać żółtej nasadki.

Nie usuwać żółtej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.

Nie wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.



Nie nakładać żółtej nasadki na igłę ponownie na wstrzykiwacz po jej wcześniejszym usunięciu.



C2. Umieścić wstrzykiwacz

- Po umieszczeniu pomarańczowej osłonki na igłę na skórze, przytrzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko kontrolne było widoczne.
- Umieścić pomarańczową osłonkę na igłę na skórze pod kątem około 90°.



Nie wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.



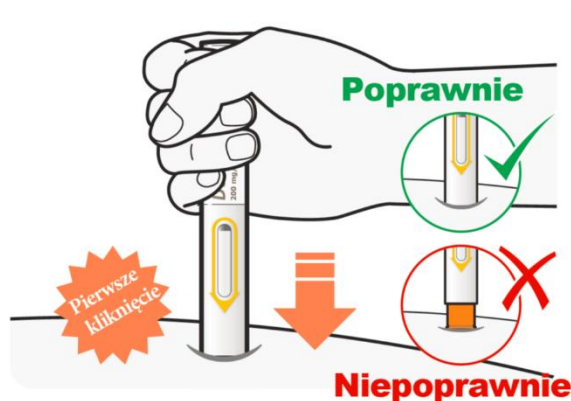
C3. Wcisnąć

Wcisnąć wstrzykiwacz zdecydowanie do skóry, aż nie będzie widać pomarańczowej osłonki i przytrzymać.

- Po rozpoczęciu wstrzykiwania nastąpi „kliknięcie”.

- Okienko kontrolne zacznie zmieniać kolor na żółty.

Wstrzyknięcie może trwać do 20 sekund.



C4. Trzymać mocno

Kontynuować trzymanie wstrzykiwacza mocno przy skórze.

- Można usłyszeć drugie kliknięcie.
- Sprawdzić, czy całe okienko kontrolne zmieniło się na kolor żółty.
- Następnie powoli policzyć do 5.
- Następnie podnieść wstrzykiwacz od skóry, wstrzyknięcie jest zakończone.

Jeśli okienko nie zmieniło całkowicie zabarwienia na kolor żółty, należy usunąć wstrzykiwacz i skontaktować się z lekarzem.



Nie podawać samodzielnie drugiej dawki leku bez porozumienia się z lekarzem.

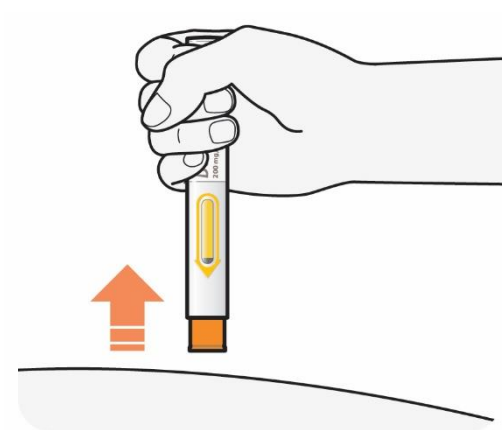


C5. Usunąć

- Po zakończeniu wstrzyknięcia pociągnąć wstrzykiwacz prosto do góry w celu usunięcia z powierzchni skóry i usunąć natychmiast, jak opisano w punkcie D.
- Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



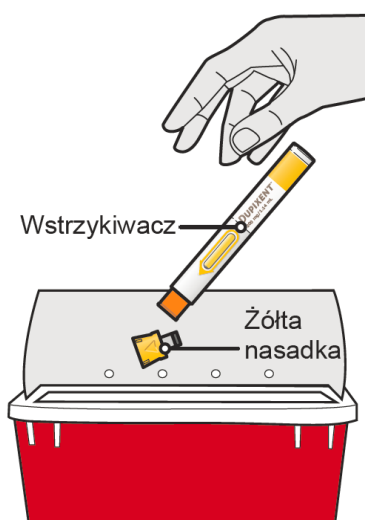
D. Usunięcie odpadów

- Po użyciu od razu wyrzucić wstrzykiwacze (wraz z igłą w środku) i żółte nasadki na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.

Nie wyrzucać wstrzykiwaczy (wraz z igłą w środku) i żółtych nasadek do domowych pojemników na odpadki.



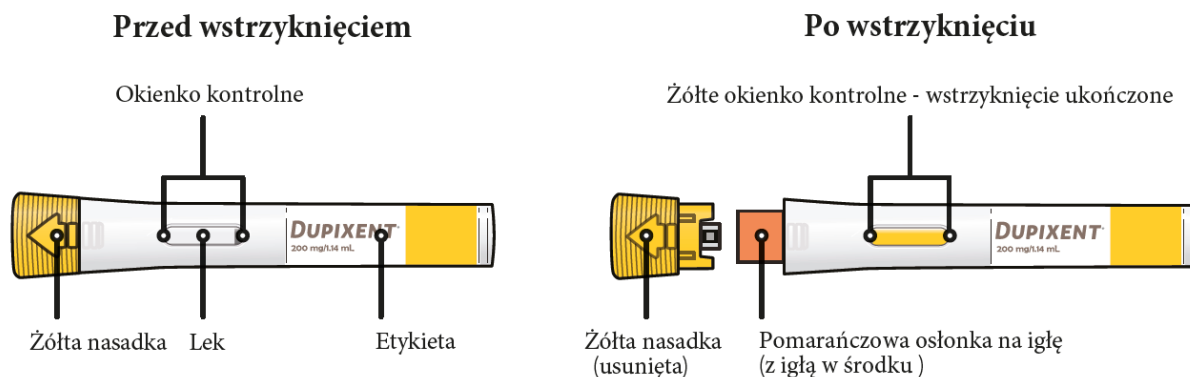
Nie nakładać żółtej nasadki ponownie.



Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu dupilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza, który zawiera lek Dupixent.



Ważne informacje

To urządzenie jest wstrzykiwaczem do jednorazowego użycia.

Zawiera 200 mg leku Dupixent przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego).

Nie wolno podejmować prób wykonania wstrzyknięcia samemu sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej zaleca się podawanie leku Dupixent przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Lek Dupixent we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

- Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- Należy zapytać osobę należącą do fachowego personelu medycznego, jak często będzie konieczne wstrzyknięcie leku pacjentowi.
- Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli brakuje żółtej nasadki ochronnej lub nasadka ta nie jest bezpiecznie zamocowana.
- **Nie** wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.
- **Nie** usuwać żółtej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.
- **Nie** próbować zakładać ponownie na wstrzykiwacz żółtej nasadki.
- **Nie** używać wstrzykiwacza ponownie.

Jak przechowywać lek Dupixent

- Przechowywać wstrzykiwacz (wstrzykiwacze) w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Przechowywać wstrzykiwacze w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** przechowywać wstrzykiwaczy w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) dłużej niż przez 14 dni. W razie konieczności wyjęcia opakowania na stałe z lodówki należy zanotować datę wyjęcia z lodówki w odpowiednim polu na opakowaniu i zastosować lek Dupixent w ciągu 14 dni.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem w żadnym momencie.

- **Nie** podgrzewać wstrzykiwacza.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- **Nie** wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

A: Przygotowanie

A1. Przygotować potrzebne materiały

Należy zapewnić następujące materiały:

- wstrzykiwacz z lekiem Dupixent
- 1 gazik nasączony alkoholem*
- 1 wacik lub gazik*
- pojemnik odporny na przekłucie (patrz Etap D)

**Materiały, które nie są dołączone do opakowania.*

A2. Przyjrzeć się etykietce

- Upewnić się czy wstrzykiwacz zawiera odpowiedni produkt we właściwej dawce.

Przyjrzeć się etykietce



A3. Sprawdzić termin ważności

- Sprawdzić termin ważności (EXP).



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.

Termin ważności



A4. Sprawdzić lek

Przyjrzeć się lekowi przez okienko kontrolne na wstrzykiwaczu.

Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

Uwaga: Może być widoczny pęcherzyk powietrza; jest to normalne.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli płyn zmieni kolor lub zmętnieje lub jeśli będzie zawierał widoczne kłaczkę lub cząstki stałe.



Nie używać wstrzykiwacza, jeśli okienko kontrolne jest żółte.



A5. Odczekać 30 minut

Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie na co najmniej 30 minut, aby w sposób naturalny ogrzał się do temperatury pokojowej (poniżej 25°C).



Nie ogrzewać napełnionego wstrzykiwacza w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie lub bezpośrednio na świetle słonecznym.



Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



Nie przechowywać leku Dupixent w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 14 dni.



B: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

B1. Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są:

- **Udo.**
- **Brzuch**, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka.
- **Ramię**, jeśli dawkę leku podaje opiekun, może też je wykonać w zewnętrzną powierzchnię ramienia.

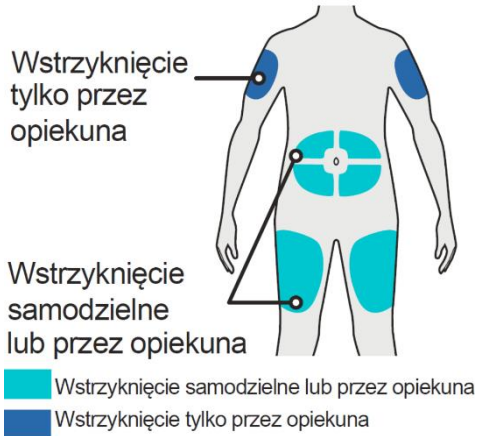
Za każdym wstrzyknięciem leku Dupixent należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.



Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.



Nie wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są zasinienia lub blizny.



B2. Umyć ręce

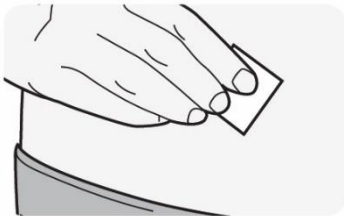


B3. Przygotować miejsce wstrzyknięcia

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać, aż skóra wyschnie.



Nie dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia ani nie dmuchać na nie przed wstrzyknięciem.



C: Wstrzyknięcie

C1. Usunąć żółtą nasadkę

Zdjąć żółtą nasadkę.

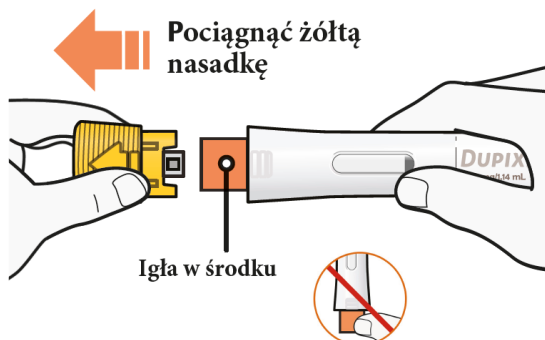
Nie odkręcać żółtej nasadki.

Nie usuwać żółtej nasadki wcześniej niż przed samym wstrzyknięciem.

Nie wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.



Nie nakładać żółtej nasadki na igłę ponownie na wstrzykiwacz po jej wcześniejszym usunięciu.

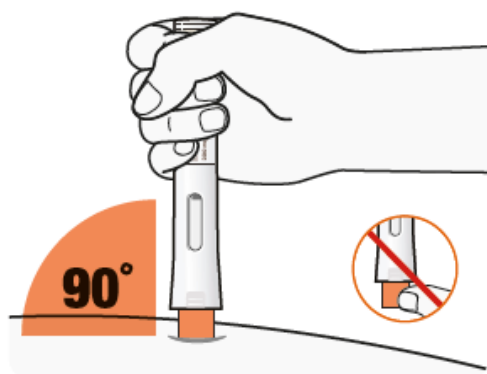


C2. Umieścić wstrzykiwacz

- Po umieszczeniu pomarańczowej osłonki na igłę na skórze, przytrzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko kontrolne było widoczne.
- Umieścić pomarańczową osłonkę na igłę na skórze pod kątem około 90°.



Nie wciskać ani dotykać pomarańczowej osłonki na igłę palcami. Igła jest w środku.

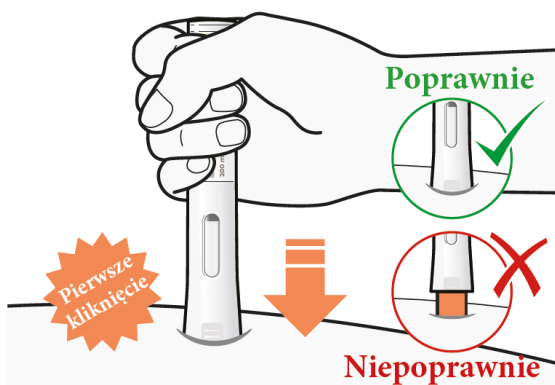


C3. Wcisnąć

Wcisnąć wstrzykiwacz zdecydowanie do skóry, aż nie będzie widać pomarańczowej osłonki i przytrzymać.

- Po rozpoczęciu wstrzykiwania nastąpi „kliknięcie”.
- Okienko kontrolne zacznie zmieniać kolor na żółty.

Wstrzyknięcie może trwać do 20 sekund.



C4. Trzymać mocno

Kontynuować trzymanie wstrzykiwacza mocno przy skórze.

- Można usłyszeć drugie kliknięcie.
- Sprawdzić, czy całe okienko kontrolne zmieniło się na kolor żółty.
- Następnie powoli policzyć do 5.
- Następnie podnieść wstrzykiwacz od skóry, wstrzyknięcie jest zakończone.

Jeśli okienko nie zmieniło całkowicie zabarwienia na kolor żółty, należy usunąć wstrzykiwacz i skontaktować się z lekarzem.



Nie podawać samodzielnie drugiej dawki leku bez porozumienia się z lekarzem.

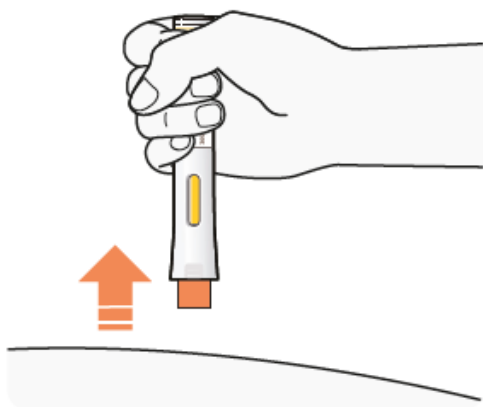


C5. Usunąć

- Po zakończeniu wstrzyknięcia pociągnąć wstrzykiwacz prosto do góry w celu usunięcia z powierzchni skóry i usunąć natychmiast, jak opisano w punkcie D.
- Jeśli pokaże się krew, lekko docisnąć wacik lub gazę w miejscu wykonywania wstrzyknięcia.



Nie pocierać skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



D. Usunięcie odpadów

- Po użyciu od razu wyrzucić wstrzykiwacze (wraz z igłą w środku) i żółte nasadki na igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.

Nie wyrzucać wstrzykiwaczy (wraz z igłą w środku) i żółtych nasadek do domowych pojemników na odpadki.



Nie nakładać żółtej nasadki ponownie.

