

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dupilumab 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero k jednorázovému použití obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami křečička čínského (CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (2 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý sterilní roztok, který neobsahuje viditelné částice, s hodnotou pH přibližně 5,9.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Atopická dermatitida

*Dospělí a dospívající*

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

*Děti ve věku od 6 měsíců do 11 let*

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

Astma

*Dospělí a dospívající*

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých a dospívajících od 12 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechaného oxidu dusnatého (FeNO), viz bod 5.1, jejichž nemoc není

dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách a zároveň dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

#### *Děti ve věku od 6 do 11 let*

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechaného oxidu dusnatého (FENO), viz bod 5.1, jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve středních až vysokých dávkách a zároveň dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

#### Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP)

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých s těžkou CRSwNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění.

#### Prurigo nodularis (PN)

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii.

#### Eozinofilní ezofagitida (EoE)

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty (viz bod 5.1).

#### Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Přípravek Dupixent je indikován u dospělých pacientů jako přídatná udržovací léčba nekontrolované chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) charakterizované zvýšeným počtem eozinofilů v krvi v kombinaci s inhalačním kortikosteroidem (IKS), dlouhodobě působícím beta2-agonistou (LABA) a dlouhodobě působícím muskarinovým antagonistou (LAMA) nebo v kombinaci s LABA a LAMA, nejsou-li IKS vhodné (viz bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, pro které je dupilumab indikován (viz bod 4.1).

### Dávkování

#### *Atopická dermatitida*

#### Dospělí

Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce.

#### Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

Doporučená dávka dupilumabu u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky (každý druhý týden)
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

Děti ve věku od 6 do 11 let

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 do 11 let je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg každé 4 týdny (Q4W)*, počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg každý druhý týden (Q2W)

\* Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W.

Děti ve věku od 6 měsíců do 5 let

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let je uvedena v tabulce 3.

**Tabulka 3: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg každé 4 týdny (Q4W)
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg každé 4 týdny (Q4W)

Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. Mohou být použity také topické inhibitory kalcineurinu, které však mají být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblasti a oblast genitálií.

U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby atopické dermatitidy zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se při pokračující léčbě po dobu delší než 16 týdnů mohou následně zlepšit. Pokud je nutné léčbu dupilumabem přerušit, mohou pacienti stále úspěšně znovu pokračovat v léčbě.

*Astma*

Dospělí a dospívající

Doporučená dávka dupilumabu u dospělých a dospívajících (od 12 let) je:

- U pacientů s těžkým astmatem užívajících perorální kortikosteroidy nebo u pacientů s těžkým astmatem a komorbidní středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů s komorbidní těžkou chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou je úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.
- U všech ostatních pacientů je úvodní dávka 400 mg (dvě injekce po 200 mg), následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.

### Děti ve věku od 6 do 11 let

Doporučená dávka dupilumabu u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let je uvedena v tabulce 4.

**Tabulka 4: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem**

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Úvodní dávka a následné dávky</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg každé 4 týdny (Q4W)
30 kg až méně než 60 kg	200 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W)
60 kg nebo více	200 mg každý druhý týden (Q2W)

U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní těžkou atopickou dermatitidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená v tabulce 2.

Pacienti užívající současně perorální kortikosteroidy mohou snížit dávku steroidů, jakmile léčbou dupilumabem dojde ke klinickému zlepšení (viz bod 5.1). Snižování dávky steroidů musí probíhat postupně (viz bod 4.4).

Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřeba pokračování v léčbě má být zvážena nejméně jednou ročně na základě lékařského vyhodnocení kontroly příznaků astmatu u pacienta.

### *Chronická rinosinitida s nosní polypózou (CRSwNP)*

Doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů je 300 mg dupilumabu, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden.

Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, u nichž nebyla po 24 týdnech léčby CRSwNP zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážít ukončení léčby. Stav některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí se při pokračující léčbě po dobu delší než 24 týdnů může následně zlepšit.

### *Prurigo nodularis (PN)*

Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě 300mg injekce), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden.

Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich.

Údaje z klinických studií PN jsou k dispozici u pacientů léčených do 24 týdnů. U pacientů, u nichž nebyla po 24 týdnech léčby PN zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážít ukončení léčby.

### *Eozinofilní ezofagitida (EoE)*

Doporučená dávka dupilumabu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg je uvedena v tabulce 5.

**Tabulka 5: Dávka dupilumabu k subkutánnímu podání u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s EoE**

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Dávka</b>
15 kg až méně než 30 kg	200 mg každý druhý týden (Q2W)
30 kg až méně než 40 kg	300 mg každý druhý týden (Q2W)
40 kg nebo více	300 mg každý týden (QW)

Dupilumab je určen k dlouhodobé léčbě.

## *Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)*

Doporučená dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 300 mg, podávaná každý druhý týden.

Dupilumab je určen k dlouhodobé léčbě. Dávkování po dobu delší než 52 týdnů nebylo studováno. U pacientů, u nichž nebyla po 52 týdnech léčby CHOPN zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

### Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky podávané každý týden je třeba podat dávku co nejdříve a začít s novým schématem od tohoto data.

V případě vynechání dávky podávané každý druhý týden je třeba podat injekci do 7 dnů od vynechané dávky a poté pokračovat podle původního dávkovacího schématu. Pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, je třeba vyčkat do podání další dávky podle původního schématu.

V případě vynechání dávky podávané každé 4 týdny je třeba podat injekci do 7 dnů od vynechané dávky a poté pokračovat podle původního dávkovacího schématu. Pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, je třeba podat dávku a začít s novým schématem od tohoto data.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

#### *Tělesná hmotnost*

U pacientů ve věku od 12 let s astmatem a EoE nebo u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, CRSwNP, PN nebo CHOPN není doporučena žádná úprava dávkování z důvodu tělesné hmotnosti (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s atopickou dermatitidou mladších 6 měsíců nebyly dosud stanoveny. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s tělesnou hmotností  $< 5$  kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s těžkým astmatem mladších 6 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost u dětí s CRSwNP mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s PN mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s EoE mladších 1 roku nebo s tělesnou hmotností  $< 15$  kg nebyly dosud stanoveny.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s CHOPN mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

## Způsob podání

### Subkutánní podání

Dupilumab v předplněném peru je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let. Dupilumab v předplněné injekční stříkačce je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 2 let.

Dupilumab se podává subkutánní injekcí do stehna nebo do břišní krajiny, s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku. Pokud injekci aplikuje jiná osoba, může být podána také do horní části paže.

Jedna předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

U indikací, které vyžadují úvodní dávku 600 mg (viz Dávkování v bodě 4.2), mají být podány dvě 300mg injekce postupně do různých míst aplikace.

U úvodní dávky 600 mg je třeba podat dvě injekce dupilumabu 300 mg po sobě do různých míst.

Doporučuje se střídát místo vpichu při každé injekci. Dupilumab nesmí být aplikován do citlivé nebo poškozené kůže a do oblastí kůže s přítomností modřin nebo jizev.

Pacient si může aplikovat dupilumab sám nebo může injekci aplikovat pečující osoba, pokud lékař usoudí, že je takový postup vhodný. Před použitím musí každý pacient a/nebo pečovatel absolvovat náležité zaškolení v náviku přípravy a podání dupilumabu v souladu s „Návodem k použití“ na konci příbalové informace. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl dupilumab podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let má být dupilumab podáván pečující osobou.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Akutní exacerbace astmatu nebo CHOPN

Dupilumab se nemá používat k léčbě akutních příznaků nebo akutních exacerbací astmatu nebo CHOPN. Dupilumab se nemá používat k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus.

#### Kortikosteroidy

Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. Je-li to vhodné, dávka kortikosteroidů se má snižovat postupně a probíhat pod přímou kontrolou lékaře. Snižování dávky kortikosteroidů může být spojeno se systémovými příznaky z vysazení a/nebo může demaskovat potíže, které byly předtím systémovou léčbou kortikosteroidy potlačeny.

Biomarkery zánětu typu 2 mohou být potlačeny systémovou léčbou kortikosteroidy. To je třeba vzít v úvahu při určení stavu zánětu typu 2 u pacientů užívajících perorální kortikosteroidy (viz bod 5.1).

## Hypersenzitivita

Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitá nebo opožděná), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce, angioedému a sérové nemoci/reakcí podobných sérové nemoci. Anafylaktické reakce a angioedém se objevily během minut až do sedmi dnů po podání injekce dupilumabu (viz bod 4.8).

## Eozinofilní stavy

U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). U dospělých pacientů s komorbidním astmatem, léčených dupilumabem nebo užívajících placebo, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj CRSwNP, byly hlášeny případy vaskulitidy konzistentní s EGPA. Lékaři mají u svých pacientů s eozinofilií věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, rozvoji srdečních komplikací a/nebo neuropatie. U pacientů léčených pro astma se může objevit závažná systémová eozinofilie, projevující se někdy klinickými známkami eozinofilní pneumonie nebo vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou, což jsou stavy, které se často léčí systémovými kortikosteroidy. Tyto příhody mohou být obvykle, ale ne vždy, spojeny se snižováním dávky perorálních kortikosteroidů.

## Parazitární infekce (helmintózy)

Pacienti se známými parazitárními infekcemi (helmintózami) byli vyloučeni z účasti v klinických studiích.

Dupilumab může ovlivňovat imunitní odpověď proti parazitárním infekcím (helmintózám) tím, že inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13. Pacienti s preexistujícími parazitárními infekcemi (helmintózami) mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní.

U dětí ve věku od 6 do 11 let, které se zúčastnily programu zaměřeného na vývoj dětského astmatu (viz bod 4.8), byly hlášeny případy enterobiózy.

## Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

U dupilumabu byly hlášeny příhody související s konjunktivitidou a keratitidou, zejména u pacientů s atopickou dermatitidou. Někteří pacienti hlásili poruchy zraku (např. rozmazané vidění) spojené s konjunktivitidou nebo keratitidou (viz bod 4.8).

Pacienti mají být poučeni, aby svému zdravotnickému pracovníkovi hlásili nový nástup nebo zhoršení očních příznaků.

Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření (viz bod 4.8).

## Pacienti s komorbidním výskytem astmatu

Pacienti léčení dupilumabem, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo ukončovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být po vysazení dupilumabu pečlivě sledováni.

## Očkování

Je třeba se vyhnout současné aplikaci živých a živých atenuovaných vakcín s dupilumabem, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Doporučuje se, aby měli pacienti před zahájením léčby dupilumabem aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci živými a živými atenuovanými



vakcínami v souladu se současnými doporučenými imunizačními postupy. Nejsou k dispozici klinické údaje k podpoře konkrétnějších pokynů pro podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín u pacientů léčených dupilumabem. Byly hodnoceny imunitní odpovědi na vakcínu Tdap a polysacharidovou meningokokovou vakcínu (viz bod 4.5).

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 300mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (2 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Imunitní odpovědi na vakcinaci byly hodnoceny ve studii, ve které byli pacienti s atopickou dermatitidou léčeni dupilumabem v dávce 300 mg jednou týdně po dobu 16 týdnů. Po 12 týdnech léčby dupilumabem byli pacienti očkovaní vakcínou Tdap (závislá na T buňkách) a polysacharidovou meningokokovou vakcínou (nezávislá na T buňkách) a o 4 týdny později byla hodnocena imunitní odpověď. Protilátková odpověď na vakcínu proti tetanu a polysacharidovou meningokokovou vakcínu byla podobná u pacientů léčených dupilumabem i užívajících placebo. Ve studii nebyly zaznamenány žádné nežádoucí interakce mezi neživými vakcínami a dupilumabem.

Pacienti používající dupilumab proto mohou být souběžně očkovaní inaktivovanou nebo neživou vakcínou. Informace týkající se živých vakcín viz bod 4.4.

V klinické studii u pacientů s atopickou dermatitidou byly hodnoceny účinky dupilumabu na farmakokinetiku (PK) substrátů CYP. Údaje shromážděné v této studii neprokázaly klinicky významné účinky dupilumabu na aktivitu CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP2C9.

Účinek dupilumabu na PK souběžně podávaných léčivých přípravků se nepředpokládá. Na základě populační analýzy neměly běžné souběžně podávané léčivé přípravky u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem žádný vliv na farmakokinetiku dupilumabu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

#### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poruchu fertility (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a otoku), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě EoE a CHOPN byla modřina v místě injekce. U pacientů s CHOPN byly hlášeny další nežádoucí účinky, jako je indurace v místě injekce, vyrážka v místě injekce a dermatitida v místě injekce. Vzácně byly hlášeny případy sérové nemoci, reakce podobné sérové nemoci, anafylaktické reakce a ulcerózní keratitidy (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti dupilumabu uvedené v tabulce 6 byly získány převážně z 12 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, včetně pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem a CRSwNP. Tyto studie zahrnovaly 4 206 pacientů dostávajících dupilumab a 2 326 pacientů dostávajících placebo během kontrolovaného období, což je reprezentativní pro celkový bezpečnostní profil dupilumabu.

V tabulce 6 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo po uvedení přípravku na trh podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 6: Přehled nežádoucích účinků**

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	Časté	Konjunktivitida* Herpes úst*
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté Vzácné	Angioedém# Anafylaktická reakce Sérová nemoc Reakce podobná sérové nemoci
<i>Poruchy oka</i>	Časté Méně časté  Vzácné	Alergická konjunktivitida* Keratitida*# Blefaritida*† Svědění oka*† Suché oko*† Ulcerózní keratitida*†#
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Méně časté	Vyrážka v obličeji#
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	Artralgie#
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin)

\* Poruchy oka a herpes úst se vyskytly převážně ve studiích atopické dermatitidy.

† Frekvence výskytu svědění oka, blefaritidy a suchého oka byla časté a frekvence výskytu ulcerózní keratitidy byla ve studiích atopické dermatitidy méně časté.

# Z hlášení po uvedení přípravku na trh.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypersenzitivita*

Po podání dupilumabu byly hlášeny případy anafylaktické reakce, angioedému a sérové nemoci/reakce podobné sérové nemoci (viz bod 4.4).

### *Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou*

Konjunktivitida a keratitida se vyskytovaly častěji u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab ve srovnání s placebem ve studiích atopické dermatitidy. Většina pacientů s konjunktivitidou nebo keratitidou se uzdravila nebo uzdravovala během období léčby.

V dlouhodobé studii OLE atopické dermatitidy (AD-1225) zůstala míra výskytu konjunktivitidy a keratitidy po 5 letech podobná jako v rameni s dupilumabem v placebem kontrolovaných studiích atopické dermatitidy. U pacientů s astmatem a CHOPN byla frekvence konjunktivitidy a keratitidy nízká a byla u dupilumabu a placebo podobná. U pacientů s CRSwNP a PN byla frekvence konjunktivitidy vyšší u dupilumabu než u placebo, i když nižší než u pacientů s atopickou dermatitidou. V programu zaměřeném na vývoj CRSwNP nebo PN nebyly hlášeny žádné případy keratitidy. U pacientů s EoE byla frekvence konjunktivitidy nízká a byla u dupilumabu a placebo podobná. V programu zaměřeném na vývoj EoE nebyly hlášeny žádné případy keratitidy (viz bod 4.4).

### *Herpetický ekzém*

Výskyt herpetického ekzému byl hlášen u < 1 % pacientů ve skupině užívající dupilumab a u < 1 % pacientů ve skupině užívající placebo v 16týdenních studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů. V 52týdenní studii hodnotící dupilumab + TCS u atopické dermatitidy u dospělých pacientů byl výskyt herpetického ekzému hlášen u 0,2 % pacientů ve skupině dupilumab + TCS a u 1,9 % pacientů ve skupině placebo + TCS. Tato míra výskytu zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 5 let.

### *Eozinofilie*

U pacientů léčených dupilumabem v indikacích atopická dermatitida, astma, CRSwNP a CHOPN byl pozorován vyšší průměrný počáteční nárůst počtu eozinofilů z výchozích hodnot v porovnání s pacienty užívajícími placebo. V průběhu hodnocené léčby klesl počet eozinofilů na hodnoty blízké se výchozím hodnotám a k výchozí hodnotě se vrátil během otevřené prodloužené studie bezpečnosti astmatu (TRAVERSE). Průměrné počty eozinofilů v krvi klesly do 20. týdne pod výchozí hodnotu a v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) se udržovaly až po dobu 5 let. Ve srovnání s placebem nebylo u PN (studie PRIME a PRIME2) pozorováno žádné zvýšení průměrného počtu eozinofilů v krvi. Průměr a medián počtu eozinofilů v krvi v průběhu hodnocené léčby ve studii u EoE a CHOPN (BOREAS a NOTUS) klesly na hodnoty blízké se výchozím hodnotám nebo zůstaly pod výchozími hodnotami.

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou ( $\geq 5000$  buněk/ $\mu$ l) byl hlášen u < 3 % pacientů léčených dupilumabem a u < 0,5 % pacientů užívajících placebo (studie SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST a VOYAGE; SINUS-24, SINUS-52; PRIME a PRIME2; TREET část A a B; BOREAS a NOTUS).

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou ( $\geq 5000$  buněk/ $\mu$ l) byl hlášen u 8,4 % pacientů léčených dupilumabem a u 0 % pacientů dostávajících placebo ve studii AD-1539 s mediánem počtu eozinofilů klesajícím pod výchozí hodnotu na konci léčebného období.

### *Infekce*

V 16týdenních klinických studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů byly hlášeny závažné infekce u 1,0 % pacientů užívajících placebo a 0,5 % pacientů léčených dupilumabem. V 52týdenní studii atopické dermatitidy CHRONOS u dospělých pacientů byly závažné infekce hlášeny u 0,6 % pacientů užívajících placebo a 0,2 % pacientů léčených dupilumabem. Míra výskytu závažných infekcí zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 5 let.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií astmatu nebyl pozorován nárůst celkové incidence infekcí u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s placebem. Ve 24týdenních

souhrnných bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,0 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,1 % pacientů užívajících placebo. V 52týdenní studii QUEST byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,4 % pacientů užívajících placebo.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií CRSwNP nebyl pozorován nárůst v celkovém výskytu infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. V 52týdenní studii SINUS-52 byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,3 % pacientů užívajících placebo.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií PN nebyl pozorován nárůst v celkové incidenci infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. V souhrnných bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,3 % pacientů léčených placebem.

Ve 24týdenních souhrnných bezpečnostních údajích ze studií EoE TREET (část A a B) byla celková incidence infekcí u dupilumabu numericky vyšší (32,0 %) v porovnání s placebem (24,8 %). Ve studii EoE KIDS (část A) byla celková incidence infekcí u placebo numericky vyšší (41,2 %) v porovnání s dupilumabem (35,8 %). Ve 24týdenních souhrnných bezpečnostních údajích ze studie EoE TREET (část A a B) byly závažné infekce hlášeny u 0,5 % pacientů léčených dupilumabem a 0 % pacientů užívajících placebo. Ve studii EoE KIDS (část A) nebyly hlášeny žádné závažné infekce. Infekce horních cest dýchacích zahrnující mimo jiné covid-19, sinusitidu a infekci horních cest dýchacích, byly numericky vyšší u dupilumabu (17,2 %) v porovnání s placebem (10,3 %) ve studii EoE TREET (část A a B) a u dupilumabu (26,9 %) v porovnání s placebem (20,6 %) ve studii EoE KIDS (část A).

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií CHOPN nebyl pozorován nárůst v celkové incidenci infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. Závažné infekce byly hlášeny u 4,9 % pacientů léčených dupilumabem a u 4,8 % pacientů léčených placebem.

### *Imunogenita*

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i u dupilumabu možnost vzniku imunogenity.

Odpovědi s tvorbou protilátek proti léčivu (ADA, anti-drug-antibodies) nebyly obecně spojeny s dopadem na expozici, bezpečnost nebo účinnost dupilumabu.

Přibližně u 5 % pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem nebo CRSwNP, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji ADA proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 2 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek. Podobné výsledky byly pozorovány u dospělých pacientů s PN, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 24 týdnů, u pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 11 let) s atopickou dermatitidou, kteří dostávali buď dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W nebo 300 mg Q4W po dobu 16 týdnů a u pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem, kteří dostávali dupilumab 100 mg Q2W nebo 200 mg Q2W po dobu 52 týdnů. Podobné odpovědi ADA byly pozorovány u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou léčených dupilumabem v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) po dobu až 5 let.

Přibližně u 16 % dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab 300 mg nebo 200 mg Q2W po dobu 16 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu; přibližně 3 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 5 % vykazovalo přítomnost neutralizačních protilátek.

Přibližně u 9 % pacientů s astmatem, kteří dostávali dupilumab 200 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu. Přibližně 4 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 4 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek.

Přibližně u 1 % pacientů ve věku od 1 roku s EoE, kteří dostávali dupilumab 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  až  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  až  $< 30$  kg) nebo 100 mg Q2W ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg) po

dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu; pacienti nevykazovali přetrvávající odpověď ADA ani přítomnost neutralizačních protilátek.

Přibližně u 8 % pacientů s CHOPN, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu. Přibližně 3 % pacientů vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 3 % pacientů vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek.

Bez ohledu na věk nebo populaci byla až u 7 % pacientů zařazených do skupin s placebem zjištěna pozitivita na protilátky proti dupilumabu. Až 3 % pacientů vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 2 % pacientů vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek.

Méně než 1 % pacientů, kteří dostávali dupilumab ve schválených režimech, vykazovalo vysoké titry ADA odpovědi spojené se sníženou expozicí a účinností. Kromě uvedeného byl zaznamenán jeden pacient se sérovou nemocí a jeden s reakcí podobnou sérové nemoci (< 0,1 %), které byly spojeny s vysokými titry ADA (viz bod 4.4).

## Pediatrická populace

### *Atopická dermatitida*

#### *Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)*

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii s 250 pacienty ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD-1526). Bezpečnostní profil dupilumabu u těchto pacientů sledovaný do 16. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou.

#### *Děti od ve věku od 6 do 11 let*

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii u 367 pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (AD-1652). Bezpečnostní profil dupilumabu při současném podávání TCS sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou.

#### *Děti ve věku od 6 měsíců do 5 let*

Bezpečnost dupilumabu při současném podávání TCS byla hodnocena ve studii u 161 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, která zahrnovala podskupinu 124 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou (AD-1539). Bezpečnostní profil dupilumabu při současném podávání TCS sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let s atopickou dermatitidou.

#### *Atopická dermatitida na ruce a nohou*

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 27 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na ruce a nohou (AD-1924). Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců se středně těžkou až těžkou AD.

### *Astma*

#### *Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)*

Do 52týdenní studie QUEST bylo zařazeno celkem 107 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s astmatem. Bezpečnostní profil byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 89 dospívajících pacientů, kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené studie u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem (TRAVERSE). V této studii byli pacienti sledováni po dobu až 96 týdnů. Bezpečnostní profil dupilumabu ve studii

TRAVERSE odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích léčby astmatu v délce trvání až 52 týdnů.

#### Děti ve věku od 6 do 11 let

U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem (VOYAGE) byl další nežádoucí účinek enterobióza hlášen u 1,8 % (5 pacientů) ve skupinách s dupilumabem a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Všechny případy enterobiózy byly mírné až středně závažné a pacienti se uzdravili po léčbě antihelmintiky bez nutnosti přerušení léčby dupilumabem.

U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byla eozinofilie (počet eozinofilů v krvi  $\geq 3\ 000$  buněk/ $\mu$ l nebo považovaná zkoušejícím za nežádoucí účinek) hlášena u 6,6 % ve skupinách s dupilumabem a 0,7 % ve skupině s placebem. Většina případů eozinofilie byla mírná až středně závažná a nebyla spojena s klinickými příznaky. Tyto případy byly přechodné, s postupem času se snižovaly a nevedly k přerušení léčby dupilumabem.

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v otevřené prodloužené studii (EXCURSION) u dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem, které se dříve účastnily studie VOYAGE. Z 365 pacientů, kteří vstoupili do studie EXCURSION, 350 pacientů dokončilo 52 týdnů léčby a 228 pacientů dokončilo 104 týdnů kumulativní délky léčby (studie VOYAGE a EXCURSION). Dlouhodobý bezpečnostní profil dupilumabu ve studii EXCURSION odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotní studii léčby astmatu (VOYAGE) v délce trvání 52 týdnů.

#### *EoE*

#### *Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)*

Do studií TREET (část A a B) bylo zařazeno celkem 99 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE. Pozorovaný bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých.

#### *Děti ve věku od 1 roku do 11 let*

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii u 101 dětí ve věku od 1 roku do 11 let s EoE (EoE KIDS část A). Bezpečnostní profil dupilumabu u těchto pacientů odpovídal až do 16. týdne bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE.

Celkem 98 pacientům, kteří dokončili část A, byla poskytnuta možnost zařazení do prodloužené 36týdenní studie aktivní léčby (EoE-KIDS část B). Bezpečnostní profil dupilumabu pozorovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu.

#### Dlouhodobá bezpečnost

#### *Atopická dermatitida*

Bezpečnostní profil dupilumabu + TCS (CHRONOS) u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou sledovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu. Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v otevřené prodloužené studii u pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD-1434). Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studiích AD-1526, AD-1652 a AD-1539. Dlouhodobý bezpečnostní profil dupilumabu pozorovaný u dětí a dospívajících odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou.

V multicentrické otevřené prodloužené (OLE) studii fáze 3 (AD-1225) byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost opakovaných dávek dupilumabu u 2 677 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD exponovaných dávkou 300 mg týdně (99,7 %), včetně 179 pacientů, kteří ve studii dokončili léčbu v délce trvání alespoň 260 týdnů. Dlouhodobý bezpečnostní profil pozorovaný v této studii po dobu až

5 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dupilumabu pozorovanému v kontrolovaných studiích.

#### *Astma*

Bezpečnostní profil dupilumabu v 96týdenní dlouhodobé studii bezpečnosti (TRAVERSE) odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích léčby astmatu v délce trvání až 52 týdnů.

Bezpečnostní profil dupilumabu u dětí s astmatem ve věku od 6 do 11 let, které se zúčastnily 52týdenní dlouhodobé studie bezpečnosti (EXCURSION), odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotní studii léčby astmatu (VOYAGE) v délce trvání 52 týdnů.

#### *CRSwNP*

Bezpečnostní profil dupilumabu u dospělých pacientů s CRSwNP sledovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve 24. týdnu.

#### *Eozinofilní ezofagitida*

Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný do týdne 52 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let (TREET část C) a u dětí ve věku od 1 roku do 11 let (EoE KIDS část B) byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve 24. týdnu ve studii TREET část A a B a v 16. týdnu ve studii EoE KIDS část A.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky, látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH05

#### Mechanismus účinku

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která inhibuje signální dráhu interleukinu-4 a interleukinu-13. Dupilumab inhibuje signální dráhu IL-4 prostřednictvím receptoru typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) a signální dráhu IL-4 a IL-13 prostřednictvím receptoru typu II (IL-4R $\alpha$  / IL-13R $\alpha$ ). IL-4 a IL-13 představují hlavní hnací faktory zánětlivého onemocnění typu 2 u člověka, jako jsou atopická dermatitida, astma, CRSwNP, PN, EoE a CHOPN. Blokování dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede u pacientů k poklesu řady mediátorů zánětu typu 2.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích atopické dermatitidy byla léčba dupilumabem spojena s poklesem koncentrace biomarkerů imunity typu 2, jako jsou chemokin TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v séru a alergen specifického IgE v séru. Při léčbě dupilumabem byla u

dospělých a dospívajících s atopickou dermatitidou pozorována redukce laktátdehydrogenázy (LDH), což je biomarker spojený s aktivitou a závažností onemocnění u AD.

U dospělých a dospívajících pacientů s astmatem vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací eotaxinu-3, celkového IgE, alergen specifických IgE, TARC a periostinu, biomarkerů zánětu typu 2 hodnocených v klinických studiích. Tento pokles biomarkerů zánětu typu 2 byl u režimu 200 mg Q2W a 300 mg Q2W srovnatelný. U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací celkového IgE, alergen specifických IgE a TARC, biomarkerů zánětu typu 2 hodnocených v klinických studiích. Uvedené markery se po dvou týdnech léčby blížily maximální supresi, vyjma IgE, u nichž docházelo k pomalejšímu poklesu. Tyto účinky přetrvávaly po celou dobu léčby.

U pacientů s CHOPN vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k poklesu biomarkerů typu 2 včetně FENO a celkového IgE. Pokles FENO byl pozorován ve 4. týdnu. Tyto účinky na biomarkery typu 2 přetrvávaly po celou dobu léčby dupilumabem.

### Klinická účinnost a bezpečnost u atopické dermatitidy

#### *Dospělí s atopickou dermatitidou*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu ve formě monoterapie a při současném podání s topickými kortikosteroidy byly hodnoceny ve třech pivotních randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS) u 2 119 pacientů ve věku od 18 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD), definovanou celkovým skóre Investigator's Global Assessment (IGA – globální hodnocení lékařem)  $\geq 3$ , hodnotou skóre plochy a závažnosti ekzému EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  a minimálním postižením povrchu těla (BSA)  $\geq 10$  %. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto tří studií měli předchozí nedostatečnou odpověď na lokální léky.

Ve všech třech studiích dostávali pacienti subkutánní (s. c.) injekce dupilumabu podávané jako 1) úvodní dávku dupilumabu 600 mg (dvě 300 mg injekce) v den 1 a následně 300 mg jednou za dva týdny (Q2W); nebo 2) úvodní dávka dupilumabu 600 mg v den 1 a poté 300 mg jednou týdně (QW); nebo 3) odpovídající placebo. Pokud bylo zapotřebí kontrolovat netolerovatelné symptomy atopické dermatitidy, bylo pacientům povoleno užívat záchranou léčbu (která zahrnovala silnější topické steroidy nebo systémová imunosupresiva) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti, kteří dostávali záchranou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

#### Cílové parametry (endpoints)

Ve všech třech pivotních studiích byly společnými primárními cílovými parametry procentní podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke snížení o  $\geq 2$  body na škále 0-4 IGA a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI (EASI-75) o nejméně 75 %. Klíčové sekundární a další klinicky relevantní sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 7.

#### Výchozí charakteristiky

Ve studiích monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2) byl ve všech léčebných skupinách průměrný věk 38,3 let, průměrná tělesná hmotnost byla 76,9 kg, 42,1 % zařazených pacientů byly ženy, 68,1 % zařazených bylo bílé rasy, 21,8 % zařazených pacientů byli Asiaté a 6,8 % zařazených pacientů bylo černé pleti. V těchto studiích mělo 51,6 % pacientů výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 48,3 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD) a 32,4 % pacientů užívalo dříve systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 33,0; výchozí týdenní průměrné skóre pruritu na numerické hodnotící škále (NRS - Numerical Rating Scale) činilo 7,4; výchozí průměrná hodnota skóre POEM činila 20,5; výchozí průměrná hodnota skóre DLQI činila 15,0 a výchozí průměrná hodnota celkového skóre HADS činila 13,3.

Ve studii se současným podáním TCS (CHRONOS) byl ve všech léčebných skupinách průměrný věk 37,1; průměrná tělesná hmotnost 74,5 kg, ženy tvořily 39,7 % zařazených pacientů, 66,2 % zařazených



pacientů bylo bílé rasy, 27,2 % zařazených pacientů byli Asiaté a 4,6 % zařazených pacientů bylo černé pleti. V této studii mělo 53,1 % pacientů výchozí hodnotu skóre IGA 3; 46,9 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 4 a 33,6 % pacientů užívalo dříve systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 32,5; výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS bylo 7,3; výchozí průměrná hodnota skóre POEM byla 20,1; výchozí průměrná hodnota skóre DLQI byla 14,5 a výchozí průměrná hodnota celkového skóre HADS činila 12,7.

### Klinická odpověď

#### 16týdenní studie monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2) a 52týdenní studie se současnou léčbou TCS (CHRONOS)

Podíl randomizovaných pacientů, kteří ve studiích SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS dosáhli odpovědi IGA 0 nebo 1, EASI-75 a/nebo zlepšení o  $\geq 4$  body ve skóre pruritu NRS (klíčový sekundární cílový parametr) v 16. týdnu ve srovnání s výchozím stavem, byl signifikantně vyšší ve skupině užívající dupilumab než ve skupině užívající placebo (viz tabulka 7).

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o  $\geq 4$  body již ve 2. týdnu,  $p < 0,01$  resp.  $p < 0,05$ ), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě samotným dupilumabem nebo dupilumabem + TCS než ve skupině užívající placebo nebo placebo + TCS.

Přetrvávající účinek léčby dupilumabem byl pozorován ve studii CHRONOS až do 52. týdne (viz tabulka 7).

Výsledky účinnosti společných primárních, klíčových sekundárních a dalších klinicky relevantních sekundárních cílových parametrů pro všechny tři studie jsou uvedeny v tabulce 7.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti monoterapie dupilumabem v 16. týdnu (FAS) a při současném podání s TCS<sup>a</sup> v 16. týdnu a v 52. týdnu**

	SOLO 1 16. týden (FAS) <sup>b</sup>		SOLO 2 16. týden (FAS) <sup>b</sup>		CHRONOS 16. týden (FAS) <sup>h</sup>		CHRONOS 52. týden (FAS 52. týden) <sup>h</sup>	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2 W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
<b>Randomizovaní pacienti</b>	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 nebo 1 <sup>c</sup> , % respondérů <sup>d</sup>	10,3 %	37,9 % <sup>g</sup>	8,5 %	36,1 % <sup>g</sup>	12,4 %	38,7 % <sup>g</sup>	12,5 %	36,0 % <sup>g</sup>
EASI-50, % respondérů <sup>d</sup>	24,6 %	68,8 % <sup>g</sup>	22,0 %	65,2 % <sup>g</sup>	37,5 %	80,2 % <sup>j</sup>	29,9 %	78,7 % <sup>j</sup>
EASI-75, % respondérů <sup>d</sup>	14,7 %	51,3 % <sup>g</sup>	11,9 %	44,2 % <sup>g</sup>	23,2 %	68,9 % <sup>g</sup>	21,6 %	65,2 % <sup>g</sup>
EASI-90, % respondérů <sup>d</sup>	7,6 %	35,7 % <sup>g</sup>	7,2 %	30,0 % <sup>g</sup>	11,1 %	39,6 % <sup>j</sup>	15,5 %	50,6 % <sup>j</sup>
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % <sup>g</sup> (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % <sup>g</sup> (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % <sup>g</sup> (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % <sup>i</sup> (6,17)
Pruritus NRS (zlepšení o $\geq 4$ )	12,3 % (26/212)	40,8 % <sup>g</sup> (87/213)	9,5% (21/221)	36,0 % <sup>g</sup> (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % <sup>g</sup> (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % <sup>g</sup> (44/86)

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti monoterapie dupilumabem v 16. týdnu (FAS) a při současném podání s TCS<sup>a</sup> v 16. týdnu a v 52. týdnu**

	SOLO 1 16. týden (FAS) <sup>b</sup>		SOLO 2 16. týden (FAS) <sup>b</sup>		CHRONOS 16. týden (FAS) <sup>h</sup>		CHRONOS 52. týden (FAS 52. týden) <sup>h</sup>	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
body), % respondérů <sup>d, e, f</sup>								

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

<sup>a</sup> Všichni pacienti užívali základní léčbu topickými kortikosteroidy a pacienti měli možnost užívat topické inhibitory kalcineurinu.

<sup>b</sup> Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>c</sup> Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u kterého došlo k redukci o  $\geq 2$  body na stupnici 0-4 IGA.

<sup>d</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

<sup>e</sup> Počet pacientů s výchozím skóre pruritu NRS  $\geq 4$  jako jmenovatelem.

<sup>f</sup> Podíl pacientů, kteří ve 2. týdnu dosáhli zlepšení skóre pruritu NRS o  $\geq 4$  body, byl významně vyšší ve skupině užívající dupilumab než ve skupině užívající placebo ( $p < 0,01$ ).

<sup>g</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ , statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu

<sup>h</sup> Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty. FAS 52. týden zahrnuje všechny pacienty randomizované minimálně jeden rok před rozhodným (cutoff) datem primární analýzy.

<sup>i</sup> Nominální hodnota  $p = 0,0005$

<sup>j</sup> Nominální hodnota  $p < 0,0001$

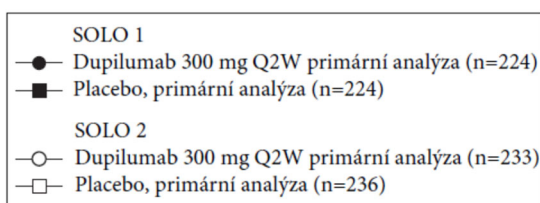
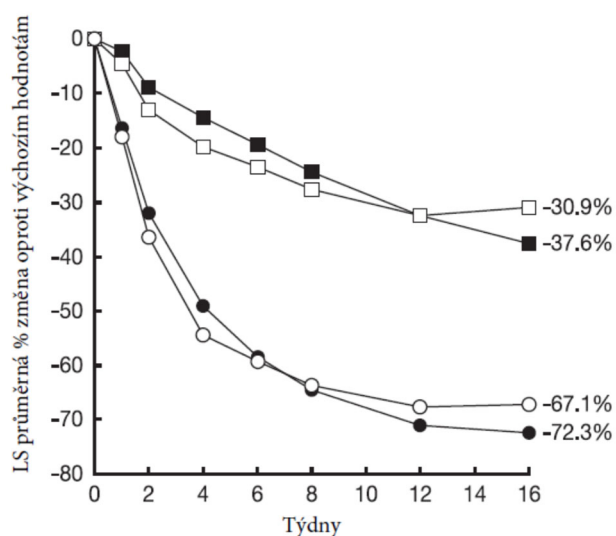
Ve studiích SOLO1, SOLO2 a CHRONOS byly pozorovány podobné výsledky u pacientů užívajících dupilumab 300 mg QW.

Obrázek 1a a 1b znázorňuje průměrnou procentní změnu skóre EASI resp. průměrnou procentní změnu NRS v průběhu 16 týdnů léčby oproti výchozí hodnotě ve studiích SOLO 1 a SOLO2.

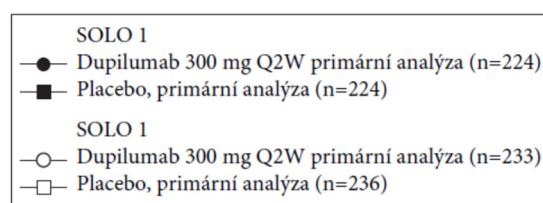
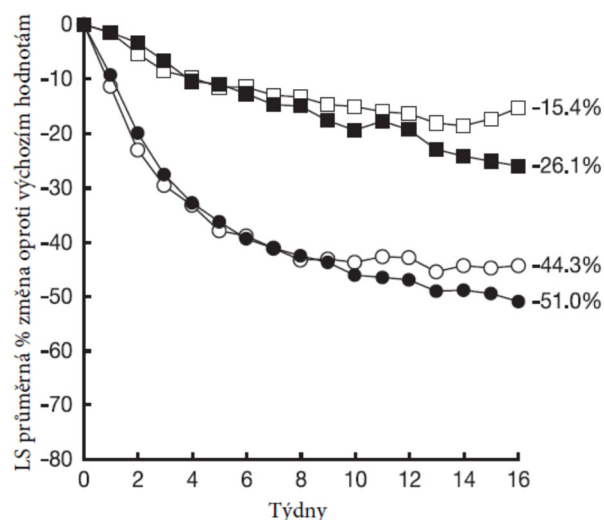
Obrázek 2a a 2b znázorňuje průměrnou procentní změnu skóre EASI resp. průměrnou procentní změnu NRS v průběhu 52 týdnů léčby oproti výchozí hodnotě ve studii CHRONOS.

**Obrázek 1: Průměrná procentuální změna skóre EASI (obr. 1a) a skóre NRS (obr. 1b) oproti výchozím hodnotám ve studiích SOLO 1<sup>a</sup> a SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**

**Obrázek 1a. SOLO 1 a SOLO 2 EASI**



**Obrázek 1b. SOLO 1 a SOLO 2 NRS**

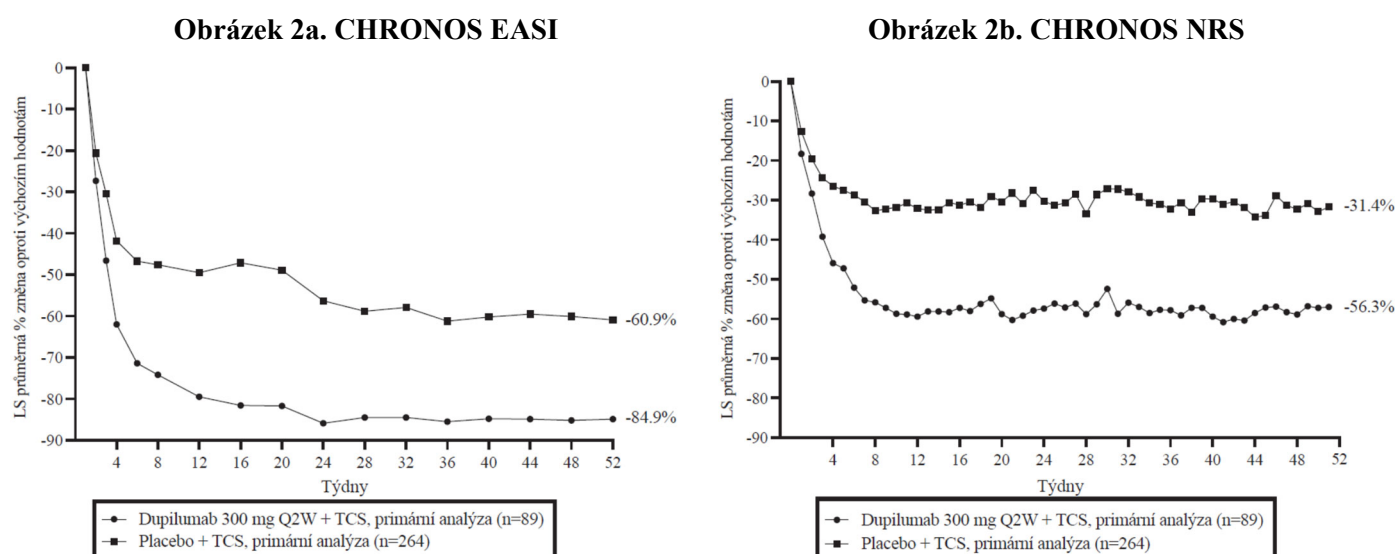


LS = metoda nejmenších čtverců

<sup>a</sup> Pacienti, kteří dostali záchranou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

<sup>b</sup> Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

**Obrázek 2: Průměrná procentuální změna skóre EASI a pruritu NRS oproti výchozím hodnotám ve studii CHRONOS<sup>a</sup> (FAS 52. týden)<sup>b</sup>**



LS = metoda nejmenších čtverců

<sup>a</sup> Pacienti, kteří dostali záchranou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

<sup>b</sup> FAS 52. týden zahrnuje všechny pacienty randomizované minimálně jeden rok před rozhodným (cutoff) datem primární analýzy.

Účinky léčby v podskupinách (tělesná hmotnost, věk, pohlaví, rasa a základní léčba, včetně imunosupresiv) ve studiích SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS byly v souladu s výsledky v celkové populaci v každé z těchto studií.

Klinická odpověď u pacientů, kteří nedosahují adekvátní kontroly při léčbě cyklosporinem, netolerují cyklosporin nebo u nichž je léčba cyklosporinem nevhodná (studie CAFE)

Studie CAFE hodnotila účinnost dupilumabu ve srovnání s placebem v průběhu 16týdenní léčby podávané současně s TCS u dospělých pacientů s AD, kteří nedosáhli adekvátní kontroly při léčbě perorálním cyklosporinem, netolerovali perorální cyklosporin nebo u nichž byla léčba perorálním cyklosporinem aktuálně kontraindikovaná nebo z lékařského hlediska nevhodná.

Do studie bylo zařazeno celkem 325 pacientů, z toho 210 pacientů bylo již dříve léčeno cyklosporinem a 115 pacientů dosud cyklosporinem léčeno nebylo, protože u nich bylo použití cyklosporinu z lékařského hlediska nevhodné. Průměrný věk činil 38,4 let, 38,8 % pacientů byly ženy, výchozí hodnota EASI byla 33,1, průměrná hodnota BSA činila 55,7, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS bylo 6,4 a výchozí průměrné skóre DLQI činilo 13,8.

Primární cílový parametr (podíl pacientů, kteří dosáhli EASI-75) a sekundární cílové parametry pro 16týdenní studii CAFE jsou shrnuty v tabulce 8.

**Tabulka 8: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studii CAFE**

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW+TCS
<b>Randomizovaní pacienti</b>	108	107	110
EASI-75, % respondérů	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, LS průměrná % změna	-4,5	-9,5	-8,8

oproti výchozím hodnotám (SE)	(0,49)	(0,46)	(0,45)
-------------------------------	--------	--------	--------

(všechny hodnoty  $p < 0,0001$ , statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu)

V podskupině pacientů v rámci 52týdenní studie CHRONOS, která připomínala populaci hodnocenou ve studii CAFE, dosáhlo v 16. týdnu EASI-75 celkem 69,6 % pacientů léčených dupilumabem 300 mg Q2W oproti 18,0 % pacientů užívajících placebo; v 52. týdnu dosáhlo EASI-75 celkem 52,4 % pacientů léčených dupilumabem 300 mg Q2W oproti 18,6 % pacientů užívajících placebo. Ve stejné podskupině činila procentuální změna pruritu podle škály NRS oproti výchozím hodnotám -51,4 % pro dupilumab 300 mg Q2W oproti -30,2 % pro placebo v 16. týdnu a -54,8 % pro dupilumab 300 mg Q2W oproti -30,9 % pro placebo v 52. týdnu.

#### Udržitelnost a trvanlivost odpovědi (studie SOLO CONTINUE)

Za účelem vyhodnocení udržitelnosti a trvanlivosti odpovědi byly subjekty léčené dupilumabem po dobu 16 týdnů ve studiích SOLO 1 a SOLO 2, kteří dosáhli IGA 0 nebo 1 nebo EASI-75, znovu randomizováni do studie SOLO CONTINUE k další 36týdenní léčbě dupilumabem nebo užívání placebo tak, aby bylo dosaženo celkové doby hodnocené léčby 52 týdnů. Primární cílové parametry byly vyhodnoceny v 51. nebo 52. týdnu.

Společnými primárními cílovými parametry byly procentuální rozdíly mezi výchozími hodnotami (v 0. týdnu) ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 a hodnotami v 36. týdnu pro EASI a procento pacientů s EASI-75 v 36. týdnu mezi pacienty s EASI-75 ve výchozím bodě.

Pacienti, kteří pokračovali v dávkovacím režimu shodném s tím, který podstoupili ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 (300 mg Q2W nebo 300 mg QW), vykazovali optimální účinek při udržování klinické odpovědi, zatímco účinnost jiných dávkovacích režimů se snižovala v závislosti na dávce.

Primární a sekundární cílové parametry pro 52týdenní studii SOLO CONTINUE jsou shrnuty v tabulce 9.

**Tabulka 9: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studii SOLO CONTINUE**

	Placebo n=83	Dupilumab 300 mg		
		Q8W n=84	Q4W n=86	Q2W/QW n=169
<b>Společné primární cílové parametry</b>				
LS průměrná změna mezi výchozími hodnotami a hodnotami procentuální změny skóre EASI ve 36. týdnu ve výchozím bodě parentální studie	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Procento pacientů s EASI-75 ve 36. týdnu u pacientů s EASI-75 ve výchozím bodě, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
<b>Klíčové sekundární cílové parametry</b>				
Procento pacientů, jejichž IGA odpověď ve 36. týdnu byla v podskupině pacientů s hodnotou IGA (0,1) udržována v rozmezí 1 bodu oproti výchozím hodnotám, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Procento pacientů s IGA (0,1) v 36. týdnu v podskupině pacientů s IGA (0,1) ve výchozím bodě, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Procento pacientů, u nichž se maximální skóre pruritu zvýšilo o $\geq 3$ body ve 35. týdnu oproti výchozím hodnotám v rámci podskupiny pacientů s maximálním skóre pruritu NRS $\leq 7$ ve výchozím bodě, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

† Hodnota  $p < 0,05$ ; \* hodnota  $p < 0,01$ ; \*\* hodnota  $p < 0,001$ ; \*\*\* hodnota  $p \leq 0,0001$  (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu)

Ve studii SOLO CONTINUE byl pozorován trend zvýšené pozitivity na ADA v reakci na léčbu se zvýšeným dávkovacím intervalem. ADA: QW: 1,2 %; Q2W: 4,3 %; Q4W: 6,0 %; Q8W: 11,7 %. Odpovědi s tvorbou ADA trvající déle než 12 týdnů: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %; Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

#### Kvalita života / výsledky hlášené pacientem u atopické dermatitidy

V obou studiích monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2) bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem a dopadu AD na spánek, symptomy úzkosti a deprese měřené pomocí skóre HADS a kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí celkového skóre POEM a DLQI ve skupinách léčených dupilumabem 300 mg Q2W a 300 mg QW ve srovnání s placebem (viz tabulka 10).

Podobně ve studii hodnotící současnou léčbu TCS (CHRONOS) vedla kombinace dupilumab 300 mg Q2W + TCS a dupilumab 300 mg QW + TCS ke zlepšení symptomů hlášených pacientem a zlepšení dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím, měřenou na základě celkového skóre POEM a DLQI v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo + TCS (viz tabulka 10).

**Table 10: Výsledky doplňujících sekundárních silových parametrů v 16. týdnu při monoterapii dupilumabem a při současném užívání dupilumabu a TCS v 16. týdnu a v 52. týdnu**

	SOLO 1 16. týden (FAS)		SOLO 2 16. týden (FAS)		CHRONOS 16. týden (FAS)		CHRONOS 52. týden (FAS 52. týden)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
<b>Randomizovaní pacienti</b>	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 <sup>f</sup> (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 <sup>f</sup> (0,57)
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 <sup>a</sup> (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 <sup>a</sup> (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 <sup>f</sup> (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 <sup>f</sup> (0,78)
HADS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 <sup>b</sup> (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 <sup>a</sup> (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 <sup>c</sup> (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 <sup>c</sup> (0,71)
DLQI (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů <sup>d</sup>	30,5 % (65/213)	64,1 % <sup>f</sup> (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % <sup>f</sup> (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % <sup>f</sup> (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % <sup>f</sup> (68/85)
POEM (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů <sup>d</sup>	26,9 % (60/223)	67,6 % <sup>f</sup> (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % <sup>f</sup> (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % <sup>f</sup> (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % <sup>f</sup> (68/89)
Pacienti, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-	12,4 % (12/97)	41,0 % <sup>f</sup> (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % <sup>f</sup> (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % <sup>g</sup> (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % <sup>g</sup> (23/53)

depression < 8 (%) <sup>d</sup>								
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

<sup>a</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>b</sup> hodnota  $p < 0,001$ ; <sup>c</sup> hodnota  $p < 0,05$  (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu).

<sup>d</sup> Počet pacientů s výchozím skóre pruritu DLQI, POEM a HADS jako jmenovatelem.

<sup>e</sup> Nominální hodnota  $p < 0,05$ ; <sup>f</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>g</sup> nominální hodnota  $p < 0,001$

Ve studiích SOLO1, SOLO2 a CHRONOS byly pozorovány podobné výsledky u pacientů užívajících dupilumab 300 mg QW.

#### *Dospívající s atopickou dermatitidou (ve věku od 12 do 17 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu v monoterapii u dospívajících pacientů byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1526) u 251 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD), definovanou celkovým skóre Investigator's Global Assessment (IGA – globální hodnocení lékařem)  $\geq 3$  v celkovém hodnocení lézí AD na stupnici závažnosti od 0 do 4, hodnotou skóre plochy a závažnosti ekzému EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  na stupnici od 0 do 72 a minimálním postižením povrchu těla (BSA)  $\geq 10$  %. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na lokální léky.

Pacienti dostávali subkutánní (s. c.) injekce dupilumabu podávané buď jako 1) úvodní dávku dupilumabu 400 mg (dvě injekce po 200 mg) v den 1, následovanou dávkou 200 mg jednou za dva týdny (Q2W) u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $< 60$  kg nebo úvodní dávku 600 mg dupilumabu (dvě 300 mg injekce) v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q2W u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg; nebo 2) úvodní dávku dupilumabu 600 mg (dvě injekce po 300 mg) v den 1, následovanou dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W) bez ohledu na výchozí tělesnou hmotnost; nebo 3) odpovídající placebo. Pokud bylo zapotřebí potlačit netolerovatelné symptomy atopické dermatitidy, bylo pacientům povoleno užívat záchrannou léčbu podle uvážení zkoušejícího. Pacienti, kteří dostávali záchrannou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

V této studii byl průměrný věk 14,5 let, průměrná tělesná hmotnost byla 59,4 kg, 41,0 % zařazených pacientů byly ženy, 62,5 % zařazených bylo bílé rasy, 15,1 % zařazených byli Asiaté a 12,0 % zařazených pacientů bylo černé pleti. 46,2 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 53,8 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD), průměrná hodnota BSA činila 56,5 % a 42,4 % pacientů již užívalo systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre plochy a závažnosti ekzému EASI činila 35,5, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS (Numerical Rating Scale) činilo 7,6, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 21,0 a průměrná výchozí hodnota Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) činila 13,6. Celkově mělo 92,0 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 65,6 % pacientů mělo alergickou rinitidu, 53,6 % pacientů mělo astma a 60,8 % pacientů mělo potravinovou alergii.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body, a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI nejméně 75 % v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou.

## *Klinická odpověď*

Výsledky účinnosti v 16. týdnu ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou jsou uvedeny v tabulce 11.

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týdnu ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou (FAS)**

	AD-1526(FAS) <sup>a</sup>	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) a 300 mg (≥60 kg) Q2W
<b>Randomizovaní pacienti</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 nebo 1 <sup>b</sup> , % respondérů <sup>c</sup>	2,4 %	24,4 % <sup>d</sup>
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	12,9 %	61,0 % <sup>d</sup>
EASI-75, % respondérů <sup>c</sup>	8,2 %	41,5 % <sup>d</sup>
EASI-90, % respondérů <sup>c</sup>	2,4 %	23,2 % <sup>d</sup>
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % <sup>d</sup> (3,99)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % <sup>d</sup> (3,43)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů <sup>c</sup>	4,8 %	36,6 % <sup>d</sup>
CDLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	19,7 %	60,6 % <sup>c</sup>
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	9,5 %	63,4 % <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako subjekt s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u kterého došlo k redukcí o ≥ 2 body na stupnici 0-4 IGA.

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry (58,8 % resp. 20,7 % v rameni s placebem, resp. v rameni s dupilumabem).

<sup>d</sup> Hodnota p < 0,0001 (statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu).

<sup>e</sup> Nominální hodnota p < 0,0001

Vyšší procento pacientů randomizovaných do skupiny s placebem potřebovalo záchrannou léčbu (lokální kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy nebo systémová nesteroidní imunosupresiva) než ve skupině s dupilumabem (58,8 %, resp. 20,7 %).

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 4. týdnu, p < 0,001), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem než ve skupině s placebem, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval.

Ve skupině s dupilumabem bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem, dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí celkového skóre POEM a CDLQI.

Dlouhodobá účinnost dupilumabu u dospívajících pacientů se středně těžkou až těžkou AD, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem, byla hodnocena v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvává až do 52. týdne.

### *Pediatrická populace (ve věku od 6 do 11 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu u pediatrických pacientů se současným podáním TCS byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1652) u 367 subjektů ve věku od 6 do 11 let, s těžkou AD definovanou hodnotou skóre IGA 4 (na stupnici od 0 do 4), hodnotou skóre EASI ≥ 21 (na stupnici od 0 do 72) a minimálním postižením



povrchu těla (BSA)  $\geq 15$  %. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na topické léčivé přípravky. Zařazení bylo stratifikováno podle výchozí tělesné hmotnosti ( $< 30$  kg;  $\geq 30$  kg).

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q2W + TCS s výchozí tělesnou hmotností  $< 30$  kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou dávkou 100 mg Q2W od 2. týdne do 14. týdne, a pacienti s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg dostávali úvodní dávku 400 mg v den 1, následovanou dávkou 200 mg Q2W od 2. týdne do 14. týdne. Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS dostávali úvodní dávku 600 mg v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne, bez ohledu na tělesnou hmotnost.

V této studii byl průměrný věk 8,5 roku, medián tělesné hmotnosti byl 29,8 kg, 50,1 % zařazených pacientů byly ženy, 69,2 % zařazených bylo bílé pleti, 16,9 % zařazených bylo černé pleti a 7,6 % zařazených bylo asijského původu. Výchozí průměrné postižení BSA činilo 57,6 % a 16,9 % pacientů již užívalo systémová nesteroidní imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 37,9 a týdenní průměrné skóre závažnosti svědění činilo 7,8 na stupnici od 0 do 10, průměrná výchozí hodnota skóre SCORAD činila 73,6, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 20,9 a průměrná výchozí hodnota CDLQI činila 15,1. Celkově mělo 91,7 % subjektů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 64,4 % mělo potravinovou alergii, 62,7 % mělo jiné alergie, 60,2 % mělo alergickou rinitidu a 46,7 % mělo astma.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body a podíl pacientů se zlepšením EASI skóre o nejméně 75 % (EASI-75) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou.

#### Klinická odpověď

V tabulce 12 jsou uvedeny výsledky podle výchozí tělesné hmotnosti pro schválené dávkovací režimy.

**Tabulka 12: Výsledky účinnosti dupilumabu při současném podávání TCS ve studii AD-1652 v 16. týdnu (FAS)<sup>a</sup>**

	Dupilumab 300 mg Q4W <sup>d</sup> + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2W <sup>e</sup> + TCS	Placebo + TCS
	(n=122)	(n=123)	(n=59)	(n=62)
	$\geq 15$ kg	$\geq 15$ kg	$\geq 30$ kg	$\geq 30$ kg
IGA 0 nebo 1 <sup>b</sup> , % respondérů <sup>c</sup>	32,8 % <sup>f</sup>	11,4 %	39,0 % <sup>h</sup>	9,7 %
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	91,0 % <sup>f</sup>	43,1 %	86,4 % <sup>g</sup>	43,5 %
EASI-75, % respondérů <sup>c</sup>	69,7 % <sup>f</sup>	26,8 %	74,6 % <sup>g</sup>	25,8 %
EASI-90, % respondérů <sup>c</sup>	41,8 % <sup>f</sup>	7,3 %	35,6 % <sup>h</sup>	8,1 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-82,1 % <sup>f</sup> (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % <sup>g</sup> (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-54,6 % <sup>f</sup> (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % <sup>g</sup> (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (zlepšení $\geq 4$ body), % respondérů <sup>c</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,3 %	61,4 % <sup>g</sup>	12,9 %
CDLQI, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-10,6 <sup>f</sup> (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 <sup>g</sup> (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (zlepšení $\geq 6$ bodů), % respondérů	77,3 % <sup>g</sup>	38,8 %	80,8 % <sup>g</sup>	35,8 %
POEM, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-13,6 <sup>f</sup> (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 <sup>g</sup> (0,90)	-4,7 (0,91)

POEM, (zlepšení o $\geq 6$ bodů), % respondérů	81,7 % <sup>g</sup>	32,0 %	79,3 % <sup>g</sup>	31,1 %
---	---------------------	--------	---------------------	--------

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže).

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

<sup>d</sup> V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2).

<sup>e</sup> V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí tělesná hmotnost  $\geq 30$  kg).

<sup>f</sup> Hodnota  $p < 0,0001$  (statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu)

<sup>g</sup> Nominální hodnota  $p < 0,0001$

<sup>h</sup> Nominální hodnota  $p = 0,0002$

Větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS dosáhl zlepšení maximálního skóre pruritu NRS ve srovnání s placebem + TCS (definovaným jako zlepšení o  $\geq 4$  body ve 4. týdnu).

Ve skupinách s dupilumabem bylo ve srovnání s placebem v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem, dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím, měřeno pomocí celkového skóre POEM a CDLQI.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem + TCS, byly hodnoceny v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvává až do 52. týdne. Někteří pacienti, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q4W + TCS vykazovali další klinický přínos při eskalaci na dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studiích AD-1526 a AD-1652.

#### *Pediatrická populace (ve věku od 6 měsíců do 5 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1539) u 162 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou AD (populace ITT) definovanou hodnotou skóre IGA  $\geq 3$  (na stupnici od 0 do 4), hodnotou skóre EASI  $\geq 16$  (na stupnici od 0 až 72) a minimálním postižením BSA  $\geq 10$ . Ze 162 pacientů mělo 125 pacientů závažnou AD definovanou hodnotou skóre IGA 4. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na topické léčivé přípravky. Zařazení bylo stratifikováno podle výchozí tělesné hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg a  $\geq 15$  až  $< 30$  kg).

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 5$  až  $< 15$  kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou 200 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne a pacienti s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 15$  až  $< 30$  kg dostávali úvodní dávku 300 mg v den 1, následovanou 300 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne. Pacientům bylo dle uvážení zkoušejícího povoleno užívat záchrannou léčbu. Pacienti, kteří dostávali záchrannou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

Ve studii AD-1539 byl průměrný věk 3,8 roku, medián tělesné hmotnosti byl 16,5 kg, 38,9 % zařazených pacientů byly ženy, 68,5 % zařazených bylo bílé rasy, 18,5 % zařazených pacientů bylo černé pleti a 6,2 % byli Asijci. Výchozí průměrná hodnota BSA činila 58,4 % a 15,5 % pacientů již užívalo systémová nesteroidní imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 34,1 a týdenní průměrné skóre závažnosti svědění činilo 7,6 na stupnici od 0 do 10. Celkově mělo 81,4 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 68,3 % mělo potravinovou alergii, 52,8 % mělo jiné alergie, 44,1 % mělo alergickou rinitidu a 25,5 % mělo astma.

Tyto výchozí charakteristiky onemocnění byly srovnatelné mezi populacemi se středně těžkou až těžkou a těžkou AD.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže, se zlepšením minimálně o 2 body) a podíl pacientů, kteří dosáhli EASI-75 (zlepšení skóre EASI o nejméně 75 %) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 („čistá“) nebo 1 („téměř čistá“) v 16. týdnu.

## Klinická odpověď

Výsledky účinnosti v 16. týdnu ve studii AD-1539 jsou uvedeny v tabulce 13.

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti dupilumabu se současným podáváním TCS ve studii AD-1539 v 16. týdnu (FAS)<sup>a</sup>**

	<b>Dupilumab 200 mg (5 až &lt; 15 kg) nebo 300 mg (15 až &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (populace ITT) (n=83)<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + TCS (populace ITT) (n=79)</b>	<b>Dupilumab 200 mg (5 až &lt; 15 kg) nebo 300 mg (15 až &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (populace s těžkou AD) (n=63)</b>	<b>Placebo + TCS (populace s těžkou AD) (n=62)</b>
IGA 0 nebo 1 <sup>b,c</sup>	27,7 % <sup>e</sup>	3,9 %	14,3 % <sup>f</sup>	1,7 %
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	68,7 % <sup>e</sup>	20,2 %	60,3 % <sup>g</sup>	19,2 %
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0 % <sup>e</sup>	10,7 %	46,0 % <sup>g</sup>	7,2 %
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3 % <sup>e</sup>	2,8 %	15,9 % <sup>h</sup>	0 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-70,0 % <sup>e</sup> (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % <sup>g</sup> (5,01)	-10,3 % (5,16)
Nejhorší škrábání/svědění NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	-49,4 % <sup>e</sup> (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 <sup>g</sup> (5,35)	0,5 (5,40)
Nejhorší škrábání/svědění NRS (zlepšení o ≥4 body) <sup>c *</sup>	48,1 % <sup>e</sup>	8,9 %	42,3 % <sup>i</sup>	8,8 %
Kvalita spánku pacienta NRS, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	2,0 <sup>e</sup> (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 <sup>g</sup> (0,25)	0,2 (0,25)
Bolest pacientovy kůže NRS, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	-3,9 <sup>e</sup> (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 <sup>g</sup> (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)*	-12,9 <sup>e</sup> (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 <sup>g</sup> (0,93)	-2,5 (0,95)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže).

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu (62 % a 19 % v rameni s placebem a dupilumabem) nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

<sup>d</sup> V den 1 pacienti dostali 200 mg (5 až < 15 kg) nebo (15 až < 30 kg) dupilumabu.

<sup>e</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>f</sup> nominální hodnota  $p < 0,05$ ; <sup>g</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>h</sup> nominální hodnota  $p < 0,005$ ; <sup>i</sup> nominální hodnota  $p < 0,001$ .

\*Výsledky hlášené pečovatelem.

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre nejhoršího škrábání/svědění NRS (definovaného jako zlepšení  $o \geq 4$  body již ve 3. týdnu; nominální hodnota  $p < 0,005$ ), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS než ve skupině dostávající placebo + TCS, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval.

V této studii dupilumab významně zlepšil kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí CDLQI (u 85 pacientů ve věku od 4 do 5 let) a IDQOL (u 77 pacientů ve věku od 6 měsíců do 3 let). V populaci ITT byly pozorovány větší LS průměrné změny skóre CDLQI a IDQOL oproti výchozím hodnotám do 16. týdne ve skupině s dupilumabem + TCS (-10,0 a -10,9) ve srovnání se skupinou s

placebem + TCS (-2,5 a -2,0), ( $p < 0,0001$ ). Podobná zlepšení skóre CDLQI i IDQOL byla pozorována u populace s těžkou AD.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, kteří se účastnili předchozích klinických studií s dupilumabem + TCS, byly hodnoceny v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvával do 52. týdne. Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studii AD-1539.

#### Atopická dermatitida na rukou a nohou (dospělí a dospívající)

Účinnost a bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v 16týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelním uspořádáním skupin (AD-1924) u 133 dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na rukou a nohou, definovanou hodnotou skóre IGA (ruka a noha)  $\geq 3$  (na stupnici od 0 do 4) a hodnotou skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou na stupnici Peak Pruritus Numeric Rating Scale (NRS)  $\geq 4$  (na stupnici od 0 do 10). Pacienti vhodní pro zařazení měli předchozí nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na léčbu dermatitidy na rukou a nohou lokálními léky.

Ve studii AD-1924 bylo 38 % pacientů mužského pohlaví, 80 % pacientů byli běloši, 72 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA (ruka a noha) 3 (středně těžká atopická dermatitida na rukou a nohou) a 28 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA (ruka a noha) 4 (těžká atopická dermatitida na rukou a nohou). Výchozí týdenní průměrné skóre pruritu na rukou a nohou na stupnici Peak Pruritus NRS bylo 7,1.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou skóre IGA ruka a noha 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“) v 16. týdnu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo snížení svědění měřené pomocí skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou dle Peak Pruritus NRS (zlepšení o  $\geq 4$  body). Mezi další výsledky hlášené pacientem patřilo hodnocení bolesti kůže na rukou a nohou dle NRS (na stupnici od 0 do 10), kvalita spánku dle NRS (na stupnici od 0 do 10), kvalita života měřená pomocí dotazníku Hand Eczema Questionnaire (QoLHEQ) (na stupnici od 0 do 117) a snížení produktivity práce (WPAI) (0-100 %).

Podíl pacientů s hodnotou IGA (ruka a noha) 0 až 1 v 16. týdnu byl 40,3 % u dupilumabu a 16,7 % u placebo (rozdíl v léčbě 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Podíl pacientů se zlepšením (snížením) týdenního průměrného skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou dle Peak Pruritus NRS o  $\geq 4$  body v 16. týdnu byl 52,2 % u dupilumabu a 13,6 % u placebo (rozdíl v léčbě 38,6; 95% CI: 24,06; 53,15).

Větší zlepšení při bolesti kůže na rukou a nohou dle NRS, kvality spánku pacienta dle NRS, skóre QoLHEQ a celkového snížení produktivity práce WPAI a zhoršení běžné činnosti WPAI od výchozího stavu do 16. týdne bylo pozorováno ve skupině s dupilumabem ve srovnání se skupinou s placebem (průměrná změna LS dupilumab vs. placebo: - 4,66 vs -1,93 [ $p < 0,0001$ ]; 0,88 vs -0,00 [ $p < 0,05$ ]; -40,28 vs -16,18 [ $p < 0,0001$ ]; -38,57 % vs -22,83 % [nominální hodnota  $p < 0,001$ ] resp. -36,39 % vs. -21,26 % [nominální hodnota  $p < 0,001$ ]).

#### Klinická účinnost a bezpečnost u astmatu

Součástí programu zaměřeného na vývoj astmatu byly tři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studie s paralelními skupinami (DRI12544, QUEST a VENTURE) o délce léčby 24 až 52 týdnů, do nichž bylo zařazeno celkem 2 888 pacientů (ve věku od 12 let). Pacienti byli zařazeni bez požadavku na minimální výchozí počet eozinofilů v krvi nebo na hladinu jiného biomarkeru zánětu typu 2 (např. FENO nebo IgE). V doporučených postupech pro léčbu astmatu definují zánět typu 2 jako eozinofilii  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l a/nebo FENO  $\geq 20$  ppb. Ve studiích DRI12544 a QUEST analýzy předdefinovaných podskupin zahrnovaly hodnoty krevních eozinofilů  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l a FENO jako  $\geq 25$  a  $\geq 50$  ppb.

DRI12544 byla 24týdenní studie zkoumající dávkovací rozmezí, do níž bylo zařazeno 776 pacientů (ve věku od 18 let). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících inhalační kortikosteroid ve střední až vysoké dávce a beta-agonistu s dlouhodobým účinkem. Primárním cílovým parametrem byla změna FEV<sub>1</sub> (l) od počátku do 12. týdne. Rovněž byla stanovena roční míra incidence těžkých exacerbací astmatu během 24týdenního placebem kontrolovaného léčebného období. Výsledky byly hodnoceny u celkové populace (bez omezení minimálním výchozím počtem eozinofilů či hladinou jiných biomarkerů zánětu typu 2) a u podskupin podle výchozího počtu eozinofilů v krvi.

QUEST byla 52týdenní potvrzovací studie, do níž bylo zařazeno 1 902 pacientů (ve věku od 12 let). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u 107 dospívajících a 1 795 dospělých pacientů s perzistentním astmatem užívajících inhalační kortikosteroid (IKS) ve střední až vysoké dávce a druhý léčivý přípravek pro zajištění kontroly. V tomto klinickém hodnocení byla povolena účast pacientů vyžadujících třetí přípravek pro zajištění kontroly. Primárními cílovými parametry byla míra roční incidence těžkých exacerbací během 52týdenního placebem kontrolovaného období a změna FEV<sub>1</sub> od výchozí hodnoty před užitím bronchodilatancia do 12. týdne u celkové populace (bez omezení minimálním výchozím počtem eozinofilů či hladinou jiných biomarkerů zánětu typu 2) a podskupin na základě výchozího počtu eozinofilů v krvi a FENO.

VENTURE byla 24týdenní studie se snižováním dávky perorálních kortikosteroidů u 210 pacientů s astmatem bez omezení minimální výchozí hladinou biomarkerů zánětu typu 2, kteří kromě pravidelného používání inhalačních kortikosteroidů ve vysokých dávkách spolu s dalším přípravkem pro zajištění kontroly vyžadovali každodenní užívání perorálních kortikosteroidů. Dávky perorálních kortikosteroidů (PKS) byly optimalizovány během screeningového období. Pacienti během studie i nadále pokračovali ve stávající léčbě astmatu, ovšem jejich dávka PKS se během fáze snižování PKS (týden 4–20) snižovala vždy jednou za 4 týdny, pokud byla zachována kontrola astmatu. Primárním cílovým parametrem byl procentuální pokles dávky perorálních kortikosteroidů u celkové populace (na základě porovnání dávky perorálních kortikosteroidů v týdnech 20 až 24), která udržovala kontrolu astmatu, s dříve optimalizovanou dávkou perorálních kortikosteroidů (výchozí).

Demografické a výchozí charakteristiky těchto tří studií jsou uvedeny níže v tabulce 14.

**Tabulka 14: Demografické a výchozí charakteristiky v klinických hodnoceních týkajících se astmatu**

Parametr	DRI12544 (n=776)	QUEST (n=1 902)	VENTURE (n=210)
Průměrný věk (roky) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žen	63,1	62,9	60,5
% bělochů	78,2	82,9	93,8
Doba trvání astmatu (roky), průměr ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nekuřáci (kteří nikdy nekouřili) (%)	77,4	80,7	80,5
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Užívání IKS ve vysokých dávkách (%)	49,5	51,5	88,6
FEV <sub>1</sub> (l) před podáním léčiva na počátku ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV <sub>1</sub> na počátku (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilita (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)

Průměrné skóre ACQ-5 ( $\pm$ SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Průměrné skóre AQLQ ( $\pm$ SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (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)
Průměrná hodnota FENO ppb ( $\pm$ SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientů s FENO ppb $\geq$ 25 $\geq$ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Průměrná celková hladina IgE IU/ml ( $\pm$ SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Průměrný počet eozinofilů na počátku ( $\pm$ SD) buněk/ $\mu$ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientů s EOS $\geq$ 150 buněk/ $\mu$ l $\geq$ 300 buněk/ $\mu$ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalační kortikosteroid; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-5 = dotazník Asthma Control Questionnaire-5 (Pětibodový dotazník kontroly astmatu); AQLQ = dotazník Asthma Quality of Life Questionnaire (Dotazník kvality života při astmatu); AD = atopická dermatitida; NP = nosní polypóza; AR = alergická rinitida; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu; EOS = počet eozinofilů v krvi.

<sup>a</sup> Populace s astmatem ve studiích s dupilumabem zahrnovala pacienty se středními a vysokými dávkami IKS. Střední dávka IKS byla definována jako rovná 500 ug flutikasonu nebo ekvivalentu denně.

### Exacerbace

V celkové populaci vykazovaly subjekty ve studii DRI12544 a QUEST dostávající dupilumab v dávce 200 nebo 300 mg každý druhý týden významné snížení výskytu exacerbací těžkého astmatu v porovnání s placebem. Došlo k většímu snížení výskytu exacerbací u pacientů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako je počet eozinofilů v krvi nebo FENO (tabulka 15 a tabulka 16).

**Tabulka 15: Výskyt těžkých exacerbací ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq$  150 and  $\geq$  300 buněk/ $\mu$ l)**

Léčba	Výchozí počet EOS v krvi							
	$\geq$ 150 buněk/ $\mu$ l				$\geq$ 300 buněk/ $\mu$ l			
	Exacerbace za rok			% snížení	Exacerbace za rok			% snížení
n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)	n		Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)		
<b>Všechny těžké exacerbace</b>								
<b>Studie DRI12544</b>								
Dupilumab2 00 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab3 00 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
<b>Studie QUEST</b>								
Dupilumab2 00 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (0,24; 0,48)	66 %

Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab3 00 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

<sup>a</sup> Hodnota p = 0,0003, <sup>b</sup> hodnota p = 0,0001, <sup>c</sup> hodnota p = 0,0116, <sup>d</sup> hodnota p = 0,0024, <sup>e</sup> hodnota p < 0,0001 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>f</sup> nominální hodnota p < 0,0001

**Tabulka 16: Výskyt těžkých exacerbací ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO u podskupin**

Léčba	Exacerbace za rok			% snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)	
<b>FENO ≥ 25 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
<b>FENO ≥ 50 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

<sup>a</sup> Nominální hodnota p < 0,0001

Podle sdružené analýzy studií DRI12544 a QUEST došlo ke snížení výskytu těžkých exacerbací vedoucích k hospitalizaci a/nebo návštěvě pohotovosti o 25,5 %, resp. 46,9 % při podávání dupilumabu v dávce 200, resp. 300 mg každý druhý týden.

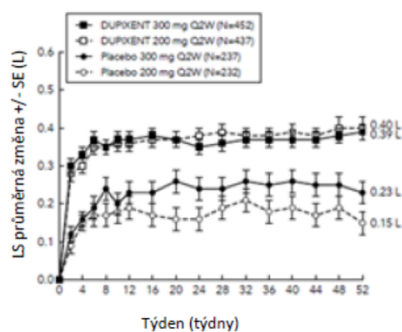
#### *Funkce plic*

Ve 12. týdnu byl ve studiích DRI12544 a QUEST pozorován klinicky významný nárůst hodnot FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia. U subjektů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako jsou eozinofily v krvi nebo FENO, bylo pozorováno větší zlepšení FEV<sub>1</sub> (tabulka 17 a tabulka 18).

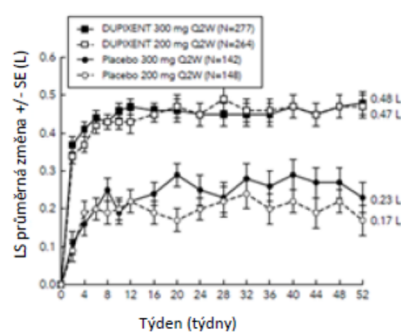
Významné zlepšení FEV<sub>1</sub> bylo pozorováno již během 2. týdne po první dávce dupilumabu jak pro dávku 200 mg, tak pro dávku 300 mg a udrželo se do 24. týdne (DRI12544) a 52. týdne ve studii QUEST (viz obrázek 3).

**Obrázek 3: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia v průběhu času (výchozí počet eozinofilů ≥ 150 and ≥ 300 buněk/μl a FENO ≥ 25 ppb) ve studii QUEST**

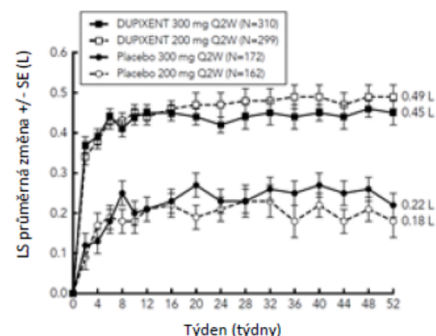
**QUEST: počet eozinofilů v krvi  
≥ 150 buněk/μl**



**QUEST: počet eozinofilů v krvi  
≥ 300 buněk/μl**



**QUEST: FENO ≥ 25 ppb**



**Tabulka 17: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia oproti hodnotám ve 12. týdnu ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí počet eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/μl)**

Léčba	Výchozí počet EOS v krvi					
	≥ 150 buněk/μl			≥ 300 buněk/μl		
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
<b>Studie DRI12544</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Studie QUEST</b>						
Dupilumab200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>c</sup> (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>c</sup> (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup> Hodnota p = 0,0001, <sup>b</sup> hodnota p = 0,0004, <sup>c</sup> hodnota p = 0,0008, <sup>d</sup> hodnota p = 0,0063, <sup>e</sup> hodnota p < 0,0001 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>f</sup> nominální hodnota p < 0,0001

**Tabulka 18: Průměrná změna oproti výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia ve 12. týdnu a v 52. týdnu ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO u podskupin**

Léčba	n	Ve 12. týdnu		V 52. týdnu	
		Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
<b>FENO ≥ 25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
<b>FENO ≥ 50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) <sup>a</sup>	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) <sup>a</sup>
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

<sup>a</sup> Nominální hodnota  $p < 0,0001$

#### *Kvalita života/výsledky hlášené pacientem u astmatu*

Předem specifikovaný sekundární cílový parametr ACQ-5 a AQLQ(S) a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rates) se analyzovaly po 24 týdnech (studie DRI12544 a VENTURE) a po 52 týdnech (studie QUEST, tabulka 19). Výskyt odpovědi byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více [na stupnici 0-6 v případě ACQ-5 a 1-7 v případě AQLQ(S)]. Zlepšení ACQ-5 a AQLQ(S) byla pozorována již od 2. týdne a udržela se po dobu 24 týdnů v případě studie DRI12544 a 52 týdnů v případě studie QUEST. Podobné výsledky byly pozorovány u studie VENTURE.

**Tabulka 19: Výskyt odpovědi ACQ-5 a AQLQ(S) v 52. týdnu ve studii QUEST**

PRO	Léčba	EOS ≥ 150 buněk/μl		EOS ≥ 300 buněk/μl		FENO ≥ 25 ppb	
		n	Výskyt odpovědi (%)	n	Výskyt odpovědi (%)	n	Výskyt odpovědi (%)
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

#### *Studie snižování dávky perorálních kortikosteroidů (VENTURE)*

Ve studii VENTURE se hodnotil účinek dupilumabu na snížení dávky udržovací léčby perorálními kortikosteroidy. Výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 14. Všichni pacienti užívali perorální kortikosteroidy alespoň 6 měsíců před zahájením studie. Výchozí průměrná dávka perorálních kortikosteroidů činila 11,75 mg ve skupině s placebem a 10,75 mg ve skupině s dupilumabem.

V tomto 24týdenním klinickém hodnocení byl výskyt exacerbací astmatu (definovaných jako dočasné zvýšení dávky perorálních kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů) snížen o 59 % ve skupině s dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (roční výskyt 0,65, resp. 1,60 ve skupině s dupilumabem, resp. s placebem; poměr výskytu 0,41 [95% CI 0,26, 0,63]), a zlepšení hodnoty FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 24. týdne bylo vyšší u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo [průměrný rozdíl hodnoty LS pro dupilumab vs placebo 0,22 l (95% CI: 0,09 až 0,34 l)]. Účinky na funkci plic, na dávku perorálních kortikosteroidů a snížení výskytu exacerbací byly podobné bez ohledu na výchozí hladiny biomarkerů zánětu typu 2 (např. počet eozinofilů v krvi, FENO). Ve studii VENTURE se rovněž hodnotily výsledky ACQ-5 a AQLQ(S), které vykázaly podobné zlepšení jako ve studii QUEST.

Výsledky ve studii VENTURE podle výchozích hladin biomarkerů jsou uvedeny v tabulce 20.

**Tabulka 20: Účinek dupilumabu na snížení dávky PKS, studie VENTURE (výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu\text{l}$  a  $\geq 300$  buněk/ $\mu\text{l}$  a FENO  $\geq 25$  ppb)**

	Výchozí počet EOS v krvi $\geq 150$ buněk/ $\mu\text{l}$		Výchozí počet EOS v krvi $\geq 300$ buněk/ $\mu\text{l}$		FENO $\geq 25$ 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
<b>Primární cílový parametr (24. týden)</b>						
<b>Procentuální snížení PKS oproti výchozím hodnotám</b>						
Průměrné celkové procentuální snížení oproti výchozímu stavu (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Rozdíl (% [95% CI]) (Dupilumab vs placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67; 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94; 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08; 49,97)	
Medián % snížení denní dávky PKS oproti výchozímu stavu	100	50	100	50	100	50
Procentuální snížení oproti výchozímu stavu						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90$ %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75$ %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50$ %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0$ %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez snížení či zvýšení dávky PKS nebo ukončení účasti ve studii	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
<b>Sekundární cílový parametr (24. týden)<sup>a</sup></b>						
Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení dávky PKS na $<5$ mg/den	77	44	84	40	79	34
Poměr šancí (95% CI)	4,29 <sup>c</sup> (2,04; 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71; 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69; 19,28)	

<sup>a</sup> Modelové odhady na základě logistické regrese, <sup>b</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ , <sup>c</sup> nominální hodnota  $p = 0,0001$ , <sup>d</sup> nominální hodnota  $p = 0,0002$

#### *Dlouhodobá prodloužená studie (TRAVERSE)*

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 2 193 dospělých a 89 dospívajících se středně těžkým až těžkým astmatem, včetně 185 dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem (DRI12544, QUEST a VENTURE), v otevřené dlouhodobé studii (TRAVERSE) (viz bod 4.8). Účinnost byla měřena jako sekundární cílový parametr, byla podobná výsledkům pozorovaným v pivotních studiích a přetrvávala po dobu až 96 týdnů. U dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech došlo k trvalému snižování výskytu exacerbací a zlepšení plicních funkcí po dobu až 96 týdnů navzdory snižování dávky nebo přerušení podávání perorálních kortikosteroidů.

#### *Pediatriká studie (věk 6 až 11 let; VOYAGE)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu u pediatrických pacientů byly hodnoceny v 52týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrované studii (VOYAGE) u 408 pacientů ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících IKS ve střední až vysoké dávce a jeden léčivý přípravek pro zajištění kontroly nebo samotný IKS ve vysoké dávce.

Pacienti byli randomizováni k podávání dupilumabu (n=273) nebo odpovídajícího placeba (n=135) každý druhý týden na základě tělesné hmotnosti  $\leq 30$  kg, resp.  $> 30$  kg. Účinnost byla hodnocena v populacích se zánětem typu 2 definovaným jako počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra incidence těžkých exacerbací astmatu během 52týdenního placebem kontrolovaného období a klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne. Doplňující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu oproti výchozím hodnotám a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu ve skóre ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA.

Demografické a výchozí charakteristiky studie VOYAGE jsou uvedeny níže v tabulce 21.

**Tabulka 21: Demografické a výchozí charakteristiky studie VOYAGE**

Parametr	EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l nebo FENO $\geq 20$ ppb (n=350)	EOS $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l (n=259)
Průměrný věk (roky) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% žen	34,3	32,8
% bělochů	88,6	87,3
Průměrná tělesná hmotnost (kg)	36,09	35,94
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce ( $\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dávka IKS (%)		
Střední	55,7	54,4
Vysoká	43,4	44,4
FEV <sub>1</sub> (l) před podáním léčiva na počátku $\pm$ SD	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV <sub>1</sub> (%) ( $\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Průměrná % reverzibilita ( $\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Průměrné skóre ACQ-7-IA ( $\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Průměrné skóre PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Medián celkového IgE IU/ml ( $\pm$ SD)	905,52 (1 140,41)	1 077,00 (1 230,83)
Průměrná hodnota FENO ppb ( $\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacientů s FENO $\geq 20$ ppb	58	64,1
Průměrný počet eozinofilů na počátku ( $\pm$ SD) buněk/ $\mu$ l	570 (380)	710 (360)
% pacientů s EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l	94,6 74	0 100

IKS = inhalační kortikosteroid; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-7-IA = dotazník Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered (sedmibodový dotazník kontroly astmatu); PAQLQ(S)-IA = dotazník Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–

Interviewer Administered (dotazník kvality života při dětském astmatu se standardizovanými činnostmi); AD = atopická dermatitida; AR = alergická rinitida; EOS = počet eozinofilů v krvi; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu

Dupilumab významně snížil roční míru incidence těžkých exacerbací astmatu během 52týdenního léčebného období ve srovnání s placebem v populaci se zánětem typu 2 a v populaci definované výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l nebo výchozí hodnotou FENO  $\geq 20$  ppb. Ve 12. týdnu byla pozorována klinicky významná zlepšení FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty před užitím bronchodilatancia. Zlepšení byla pozorována také u ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA v 24. týdnu a přetrvávala v 52. týdnu. V případě ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA byl ve 24. týdnu pozorován vyšší výskyt pacientů odpovídajících na léčbu ve srovnání s placebem. Výsledky účinnosti ve studii VOYAGE jsou uvedeny v tabulce 22.

V populaci se zánětem typu 2 činila LS průměrná změna FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne 0,22 l ve skupině s dupilumabem a 0,12 l ve skupině s placebem, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo 0,10 l (95 % CI: 0,04; 0,16). Účinek léčby přetrvával po dobu 52 týdnů léčby, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo v 52. týdnu 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

V populaci definované výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l činila LS průměrná změna FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne 0,22 l ve skupině s dupilumabem a 0,12 l ve skupině s placebem, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Účinek léčby přetrvával po dobu 52 týdnů, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo v 52. týdnu 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

V obou populacích s primární účinností došlo k rychlému zlepšení FEF<sub>25-75</sub> % a FEV<sub>1</sub>/FVC (nástup rozdílu byl pozorován již ve 2. týdnu) a přetrvávalo po dobu 52 týdnů léčby, viz tabulka 22.

**Tabulka 22: Míra výskytu těžkých exacerbací, průměrná změna hodnoty FEV<sub>1</sub> oproti výchozím hodnotám, míra výskytu odpovědi ACQ-7-IA and PAQLQ(S)-IA ve studii VOYAGE**

Léčba	EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l nebo FENO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l			FENO $\geq 20$ ppb		
<b>Roční míra výskytu těžkých exacerbací během 52 týdnů</b>									
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 <sup>b</sup> (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 <sup>b</sup> (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 <sup>c</sup> (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)	
<b>Průměrná změna FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty od počátku do 12. týdne</b>									
	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	229	10,53	5,21 <sup>c</sup> (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 <sup>d</sup> (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 <sup>d</sup> (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>Průměrná změna FEF 25-75 % v % predikované hodnoty od počátku do 12. týdne</b>									
	n	Průměrná	Průměrný	n	Průměrná	Průměrný	n	Průměrná	Průměrný

		hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	rozdíl LS vs placebo (95% CI)		hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	rozdíl LS vs placebo (95% CI)		hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	rozdíl LS vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16,70	11,93 <sup>e</sup> (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 <sup>e</sup> (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 <sup>e</sup> (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
<b>Průměrná změna FEV<sub>1</sub>/FVC % od počátku do 12. týdne</b>									
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
<b>ACQ-7-IA ve 24. týdnu<sup>a</sup></b>									
	n	Výskyt odpovědi %	OR vs placebo (95% CI)	n	Výskyt odpovědi %	OR vs placebo (95% CI)	n	Výskyt odpovědi %	OR vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA ve 24. týdnu<sup>a</sup></b>									
	n	Výskyt odpovědi %	OR vs placebo (95% CI)	n	Výskyt odpovědi %	OR vs placebo (95% CI)	n	Výskyt odpovědi %	OR vs 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	

<sup>a</sup> Výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rate) byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více (na stupnici 0-6 v případě ACQ-7-IA a 1-7 v případě PAQLQ(S))

<sup>b</sup> Hodnota p < 0,0001; <sup>c</sup> hodnota p < 0,001; <sup>d</sup> hodnota p < 0,01 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>e</sup> nominální hodnota p < 0,0001, <sup>f</sup> nominální hodnota p < 0,01, <sup>g</sup> nominální hodnota p < 0,05

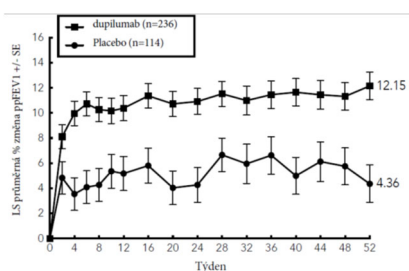
Ve studii VOYAGE byla pozorována významná zlepšení FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty již ve 2. týdnu a tato zlepšení se udržela až do 52. týdne.

Zlepšení FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty v průběhu času ve studii VOYAGE jsou uvedena na obrázku 4.

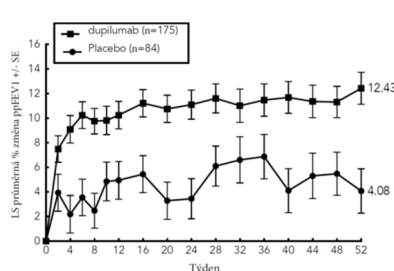
**Obrázek 4: Průměrná změna FEV<sub>1</sub> (l) v procentech predikované hodnoty před užitím bronchodilatancia v průběhu času oproti výchozímu stavu ve studii VOYAGE (výchozí počet**

**eozinofilů  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb, výchozí počet eozinofilů  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb)**

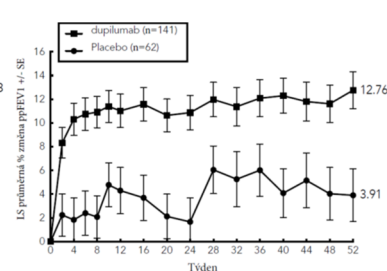
**Výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FeNO  $\geq 20$  ppb**



**Výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l**



**Výchozí hodnota FENO  $\geq 20$  ppb**



Ve studii VOYAGE se v populaci se zánětem typu 2 snížil průměrný celkový roční počet cyklů léčby astmatu systémovými kortikosteroidy o 59,3 % vs placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] vs. 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). V populaci definované výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l se snížil průměrný celkový roční počet cyklů léčby astmatu systémovými kortikosteroidy o 66,0 % vs placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] vs 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab zlepšil celkový zdravotní stav hodnocený v 52. týdnu pomocí dotazníku European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) jak v populaci se zánětem typu 2, tak i v populaci s výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l; LS průměrný rozdíl vs placebo činil 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) resp. 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab snížil dopad astmatu pediatrických pacientů na kvalitu života pečujících osob, měřeno na základě dotazníku Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PACQLQ), jak v populaci se zánětem typu 2, tak i v populaci s výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l v 52. týdnu; LS průměrný rozdíl vs placebo činil 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72) resp. 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

#### *Dlouhodobá prodloužená studie (EXCURSION)*

Účinnost dupilumabu, měřená jako sekundární cílový parametr, byla hodnocena u 365 pediatrických pacientů s astmatem (ve věku od 6 do 11 let) v dlouhodobé prodloužené studii (EXCURSION). Došlo k trvalému snižování výskytu exacerbací vyžadujících hospitalizaci a/nebo návštěv pohotovosti a ke snížení expozice systémovým perorálním kortikosteroidům. Trvalé zlepšení plicních funkcí bylo pozorováno ve více parametrech včetně procenta předpokládaného FEV<sub>1</sub>, procenta předpokládané FVC, poměru FEV<sub>1</sub>/FVC a procenta předpokládaného FEF 25-75 %. Kromě toho 75 % pacientů dosáhlo a/nebo si udrželo normální funkci plic s předpokládanou hodnotou FEV<sub>1</sub> > 80 % před užitím bronchodilatancia na konci studie EXCURSION. Účinnost přetrvávala po dobu až 104 týdnů kumulativní délky léčby (VOYAGE a EXCURSION).

#### Klinická účinnost u chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP)

Program zaměřený na vývoj chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP) zahrnoval dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami (SINUS-24 a SINUS-52) zahrnujícími 724 pacientů ve věku od 18 let užívajících základní léčbu intranazálními kortikosteroidy (INKS). Tyto studie zahrnovaly pacienty s těžkou CRSwNP navzdory předchozí chirurgické léčbě nosních dutin nebo předchozí léčbě systémovými kortikosteroidy nebo pacienty, kteří nebyli v posledních 2 letech způsobilí k léčbě systémovými kortikosteroidy. Záchranná léčba zahrnující systémové kortikosteroidy nebo chirurgický zákrok byla během studií povolena dle uvážení zkoušejícího. U všech pacientů byla přítomna průkazná opacifikace dutin na základě CT skóre dle Lundové-Mackaye (LMK) a u 73 % až 90 % pacientů byla přítomna opacifikace všech dutin. Pacienti byli stratifikováni na základě předchozí chirurgické léčby a komorbidního astmatu/exacerbace respiračního onemocnění v důsledku léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID-ERD).

Společnými primárními cílovými parametry účinnosti byly změna bilaterálního endoskopického skóre nosních polypů (NPS) ve 24. týdnu oproti výchozím hodnotám, hodnocená centrálními zaslepenými hodnotiteli, a změna průměrného 28denního skóre nosní kongesce/obstrukce (NC) ve 24. týdnu oproti výchozím hodnotám, stanovená pacienty pomocí denního deníku. U skóre NPS byl na každé straně nosu stanoven stupeň polypů podle kategorické škály (0 = žádné polypy; 1 = malé polypy ve středním nosním průchodu nezasahující pod spodní okraj střední skořepy; 2 = polypy zasahující pod spodní okraj střední skořepy; 3 = velké polypy zasahující k dolnímu okraji dolní skořepy nebo polypy mediálně od střední skořepy; 4 = velké polypy způsobující úplnou obstrukci dolní nosní dutiny). Celkové skóre bylo stanoveno jako součet skóre vpravo a vlevo. Nosní kongesce byla denně hodnocena jednotlivými subjekty na kategorické škále závažnosti od 0 do 3 (0 = žádné příznaky; 1 = mírné příznaky; 2 = středně těžké příznaky; 3 = těžké příznaky).

Demografické a výchozí charakteristiky těchto 2 studií jsou uvedeny v tabulce 23 níže.

**Tabulka 23: Demografické a výchozí charakteristiky studií CRSwNP**

Parametr	SINUS-24 (n=276)	SINUS-52 (n=448)
Průměrný věk (roky) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% mužů	57,2	62,3
Průměrná doba trvání CRSwNP (roky) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacienti s ≥ 1 předchozí chirurgickou léčbou (%)	71,7	58,3
Pacienti, kteří užívali systémové kortikosteroidy v předchozích 2 letech (%)	64,9	80,1
Průměrné bilaterální endoskopické skóre NPS <sup>a</sup> (SD), rozmezí 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Průměrné skóre nosní kongesce (NC) <sup>a</sup> (SD) rozmezí 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Průměrné celkové skóre LMK na základě CT dutin <sup>a</sup> (SD), rozmezí 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Průměrné skóre čichového testu (UPSIT) <sup>a</sup> (SD), rozmezí 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Průměrné skóre ztráty čichu <sup>a</sup> (AM), (SD) rozmezí 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Průměrné celkové skóre SNOT-22 <sup>a</sup> (SD), rozmezí 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Průměrné skóre závažnosti rinosinuitidy <sup>a</sup> (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Průměrný počet eozinofilů v krvi (buněk/μl) (SD)	437 (333)	431 (353)
Průměrná celková hladina IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopická onemocnění (onemocnění se zánětem 2. typu) v anamnéze, % celkem	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Průměrná hodnota FEV <sub>1</sub> (l) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Průměrná predikovaná hodnota FEV <sub>1</sub> (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Průměrné skóre ACQ-6 <sup>a</sup> (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup> Vyšší skóre znamená větší závažnost onemocnění s výjimkou skóre UPSIT, kde vyšší skóre znamená nižší závažnost onemocnění; SD = směrodatná odchylka; AM = ráno; NPS = skóre nosních polypů; UPSIT = čichový test vyvinutý na Pensylvánské univerzitě (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; VAS = vizuální analogová škála; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-6 = dotazník Asthma Control Questionnaire-6 (šestibodový dotazník kontroly astmatu); NSAID-ERD = exacerbace respiračního onemocnění vyvolaná nesteroidními antirevmatiky/kyselinou acetylsalicylovou.

*Klinická odpověď (studie SINUS-24 a SINUS-52)*

Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studiích CRSwNP jsou uvedeny v tabulce 24.

**Tabulka 24: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studiích CRSwNP**

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		Dupilumab 300mg Q2W (n=143)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg Q2W (n=295)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)
<b>Primární cílové parametry ve 24. týdnu</b>										
Skóre	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
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)
<b>Klíčové sekundární cílové parametry ve 24. týdnu</b>										
Skóre	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
Skóre LMK na základě CT dutin	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)
Celkové skóre symptomů	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)
Ztráta čichu	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)

Snížení skóre znamená zlepšení stavu, s výjimkou UPSIT, kde zvýšení skóre znamená zlepšení stavu. Celkové skóre symptomů je složené skóre závažnosti zahrnující součet denních symptomů NC, ztráty čichu a přední/zadní rinorey. NC = nosní kongesce, NPS = skóre nosní polypózy; LMK = celkové CT skóre podle Lundové-Mackaye; UPSIT = čichový test vyvinutý Pensylvánskou univerzitou; SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; TSS = celkové skóre symptomů; VAS = vizuální analogová škála pro rinosinusitidu (všechny hodnoty p < 0,0001 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); nominální pro VAS)

Výsledky studie SINUS-52 v 52. týdnu jsou prezentovány v tabulce 25.

**Tabulka 25: Výsledky účinnosti v 52. týdnu ve studii SINUS-52**

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300 mg Q2W (n=150)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)	Dupilumab 300 mg Q2W-Q4W (n=145)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)
	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 <sup>a</sup>	6,29	-2,06	-2,21 <sup>b</sup>



					(-2,77; -2,02)			(-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 <sup>a</sup> (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 <sup>b</sup> (-1,29; -0,91)
Skóre LMK na základě CT vyšetření dutin	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 <sup>b</sup> (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 <sup>b</sup> (-6,64; -4,77)
Celkové skóre symptomů	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 <sup>b</sup> (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 <sup>b</sup> (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 <sup>b</sup> (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 <sup>b</sup> (8,95; 12,57)
Ztráta čichu	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 <sup>b</sup> (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 <sup>b</sup> (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 <sup>a</sup> (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 <sup>b</sup> (-25,71; -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 <sup>b</sup> (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 <sup>b</sup> (-4,10; -2,81)

Snížení skóre znamená zlepšení stavu, s výjimkou UPSIT, kde zvýšení skóre znamená zlepšení stavu.

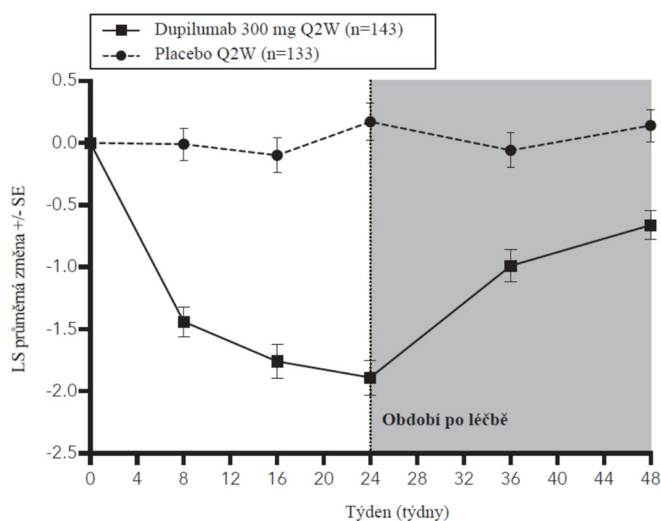
Celkové skóre symptomů je složené skóre závažnosti zahrnující součet denních symptomů NC, ztráty čichu a přední/zadní rinorey. NC = nosní kongesce, NPS = skóre nosní polypózy; LMK = celkové CT skóre podle Lundové-Mackaye; UPSIT = čichový test vyvinutý Pensylvánskou univerzitou; SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; TSS = celkové skóre symptomů; VAS = vizuální analogová škála pro rinosinusitidu

<sup>a</sup> Hodnota  $p < 0,0001$  (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>b</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ )

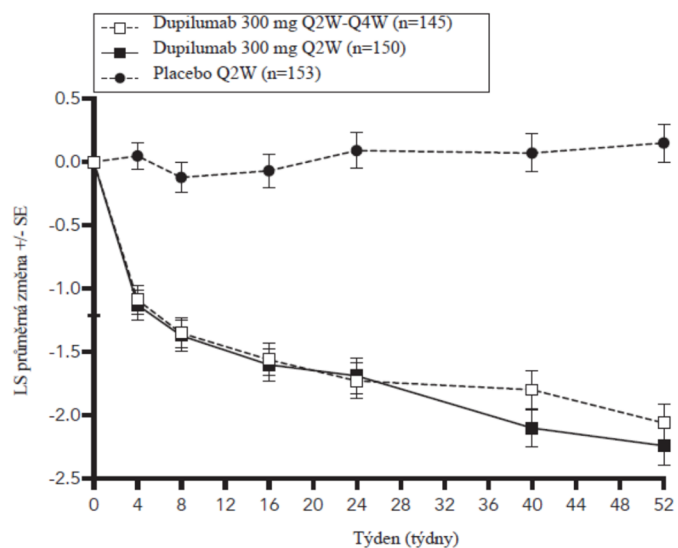
Ve studii SINUS-24 byla pozorována statisticky významná a klinicky významná účinnost z hlediska zlepšení bilaterálního endoskopického skóre NPS ve 24. týdnu. V léčebném období, kdy pacienti nebyli léčeni dupilumabem, se účinek léčby s postupem času snižoval (viz obrázek 5a). Podobné výsledky byly pozorovány také ve studii SINUS-52 ve 24. týdnu a v 52. týdnu s postupným zlepšováním v čase (viz obrázek 5b).

### Obrázek 5. Průměrná změna LS bilaterálního skóre nosních polypů (NPS) oproti výchozím hodnotám ve studiích SINUS-24 a SINUS-52; populace ITT

Obrázek 5a. SINUS-24



Obrázek 5b. SINUS-52



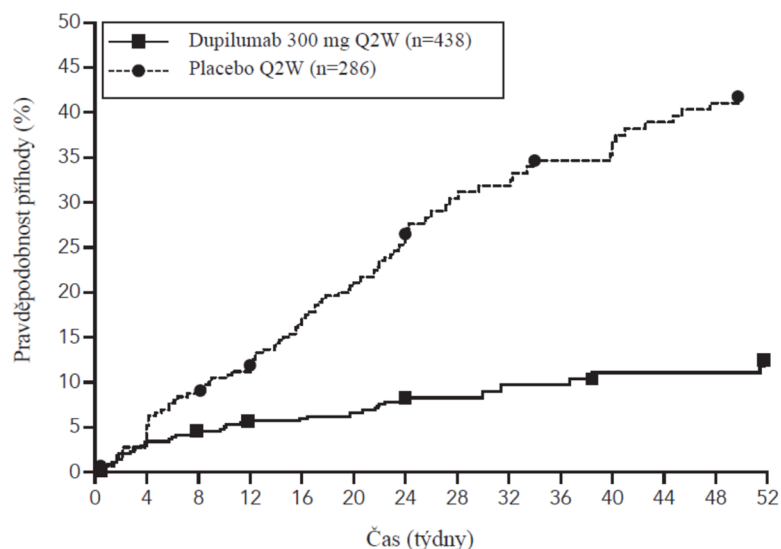
V obou studiích bylo pozorováno významné zlepšení skóre NC a závažnosti denní ztráty čichu již při prvním hodnocení ve 4. týdnu. Průměrný rozdíl LS pro NC ve 4. týdnu ve skupině s dupilumabem vs

placebo činil -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) ve studii SINUS-24 a -0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) ve studii SINUS-52. Průměrný rozdíl LS pro ztrátu čichu ve 4. týdnu ve skupině s dupilumabem vs placebo činil -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) ve studii SINUS-24 resp. -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) ve studii SINUS-52. Ve studiích SINUS-24 a SINUS-52 bylo pozorováno snížení podílu pacientů s anosmií. Na počátku studie bylo postiženo anosmií 74 % až 79 % pacientů, a tento podíl se ve 24. týdnu snížil na 24 % ve studii SINUS-24 a na 30 % ve studii SINUS-52, zatímco ve skupinách s placebem nedošlo k žádné změně. Ve studiích SINUS-24 a SINUS-52 bylo dále pozorováno zlepšení vrcholového nádechového průtoku nosem (NPIF) ve 24. týdnu. Průměrný rozdíl LS ve skupině s dupilumabem vs placebo činil 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) resp. 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

U pacientů s rinosinusitidou vykazujících skóre VAS > 7 na počátku studie dosáhlo hodnoty VAS ≤ 7 ve 24. týdnu vyšší procento pacientů ve skupině s dupilumabem než ve skupině s placebem (83,3 % oproti 39,4 % ve studii SINUS-24 a 75,0 % oproti 39,3 % ve studii SINUS-52).

V předem specifikované souhrnné analýze dvou studií adjustované na multiplicity vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k významné redukci užívání systémových kortikosteroidů a potřeby sinonazální operace (HR 0,24; 95% CI: 0,17; 0,35) (viz obrázek 6). Podíl pacientů, kteří vyžadovali systémové kortikosteroidy, se snížil o 74 % (HR 0,26; 95% CI: 0,18; 0,38). Celkový počet cyklů léčby systémovými kortikosteroidy za rok se snížil o 75 % (RR 0,25; 95% CI: 0,17; 0,37). Průměrná individuální aualizovaná celková dávka předepsaných systémových kortikosteroidů (v mg) během léčebného období byla o 71 % nižší v souhrnné skupině s dupilumabem ve srovnání se souhrnnou skupinou pacientů užívajících placebo (60,5 [531,3] mg vs 209,5 [497,2] mg). Podíl pacientů, kteří potřebovali chirurgický zákrok, se snížil o 83 % (HR 0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

**Obrázek 6. Kaplanova Meierova křivka pro dobu do prvního použití systémového kortikosteroidu a/nebo sinonazální operace během léčebného období – populace ITT (souhrnná populace ze studie SINUS-24 a SINUS-52)**



Počet rizikových pacientů

Dupilumab 300 mg Q2W	438	416	411	376	129	100
Placebo Q2W	286	260	253	187	93	61

Účinky dupilumabu na primární cílové parametry, skóre NPS a nosní kongesci, a klíčový sekundární cílový parametr skóre LMK na základě CT vyšetření nosních dutin byly shodné u pacientů s předchozí chirurgickou léčbou a bez předchozí chirurgické léčby.

U pacientů s komorbidním astmatem bylo ve 24. týdnu pozorováno významné zlepšení FEV<sub>1</sub> a ACQ-6 bez ohledu na výchozí počet eozinofilů v krvi. Souhrnná průměrná změna LS ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě FEV<sub>1</sub> u dupilumabu 300 mg Q2W činila 0,14 vs -0,07 l pro placebo, tj. rozdíl 0,21 l (95% CI: 0,13; 0,29). Dále bylo zaznamenáno zlepšení FEV<sub>1</sub> počínaje prvním hodnocením po vstupu do studie v 8. týdnu ve studii SINUS-24 a ve 4. týdnu ve studii SINUS-52. V obou studiích bylo

pozorováno zlepšení skóre ACQ-6 u pacientů s komorbidním astmatem. Odpověď byla definována jako zlepšení skóre o 0,5 bodu nebo větší. Průměrný rozdíl LS v 24. týdnu ve skupině s dupilumabem vs placebo činil -0,76 (95% CI: -1,00 až -0,51) ve studii SINUS-24 a -0,94 (95% CI: -1,19; -0,69) ve studii SINUS-52.

Četnost pacientů odpovídajících na léčbu ve 24. týdnu z hlediska skóre ACQ-6 ve studii SINUS-24 činila 56 % u dupilumabu 300 mg Q2W vs 28 % u placebo (poměr šancí 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Četnost pacientů odpovídajících na léčbu v 52. týdnu z hlediska skóre ACQ-6 ve studii SINUS-52 činila 46 % u dupilumabu 300 mg Q2W vs 14 % u placebo (poměr šancí 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

Účinky dupilumabu na primární cílové parametry NPS a NC a na klíčový sekundární cílový parametr (skóre LMK na základě CT vyšetření nosních dutin) u pacientů s NSAID-ERD byly konzistentní s těmi pozorovanými v celkové populaci s CRSwNP.

#### Klinická účinnost u prurigo nodularis (PN)

Program zaměřený na vývoj prurigo nodularis (PN) zahrnoval dvě 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie s paralelním uspořádáním skupin (PRIME a PRIME2) zahrnující 311 pacientů ve věku od 18 let se středně těžkým až těžkým PN, definovaným jako závažné svědění (WI-NRS  $\geq 7$  na stupnici od 0 do 10) a 20 nebo více nodulárních lézí, jejichž onemocnění nedosáhlo adekvátní kontroly lokálními léky na předpis nebo u nichž tato léčba nebyla vhodná. Studie PRIME a PRIME2 hodnotily účinek dupilumabu na zlepšení svědění a také jeho účinek na PN léze, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a bolest kůže.

V těchto dvou studiích dostávali pacienti buď subkutánní dávku 600 mg dupilumabu (dvě 300mg injekce) v den 1, následovanou dávkou 300 mg jednou za dva týdny (Q2W) po dobu 24 týdnů, nebo odpovídající placebo.

V těchto studiích byl průměrný věk 49,5 let, střední tělesná hmotnost byla 71,3 kg, 65,3 % zařazených pacientů byly ženy, 56,6 % zařazených bylo bílé rasy, 6,1 % zařazených pacientů bylo černé rasy a 34,1 % zařazených byli Asiaté. Výchozí průměrná hodnota WI-NRS činila 8,5; 66,3 % pacientů mělo 20 až 100 nodulů (středně těžké), 33,7 % pacientů mělo více než 100 nodulů (těžké), 99,7 % pacientů dostávalo dříve lokální léčbu, 12,5 % pacientů užívalo dříve systémové kortikosteroidy, 20,6 % pacientů užívalo dříve systémová nesteroidní imunosupresiva a 4,5 % pacientů dostávalo dříve gabapentiny. Jedenáct procent pacientů užívalo na počátku studie stabilní dávky antidepresiv a byli poučeni, aby v průběhu studie pokračovali v užívání těchto léků. 43,4 % pacientů mělo v anamnéze atopii (definováno jako AD, alergická rýma/rinokonjunktivitida, astma nebo potravinové alergie v anamnéze).

WI-NRS se skládá z jedné položky, hodnocené na stupnici od 0 („žádné svědění“) do 10 („nejhorší svědění, jaké si lze představit“). Účastníci byli požádáni, aby pomocí této stupnice ohodnotili intenzitu

svého nejhoršího pruritu (svědění) za posledních 24 hodin. IGA PN-S je stupnice, která stanoví přibližný počet nodulů pomocí 5bodové stupnice od 0 (čisté) do 4 (závažné).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů se zlepšením (snížením) na stupnici WI NRS o  $\geq 4$  body. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl účastníků s IGA PN-S 0 nebo 1 (ekvivalent 0-5 nodulů).

Výsledky účinnosti ve studiích PRIME a PRIME2 jsou uvedeny v tabulce 26 a na obrázcích 7 a 8.

**Tabulka 26: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studiích PRIME a PRIME2**

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (n=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=75)	Rozdíl (95% CI) Dupilumab vs placebo	Placebo (n=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=78)	Rozdíl (95% CI) Dupilumab vs placebo
Podíl pacientů se zlepšením (snížením) skóre WI-NRS o $\geq 4$ body oproti výchozím hodnotám v týdnu 24 (primární cílový parametr ve studii PRIME) <sup>b</sup>	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Podíl pacientů se zlepšením (snížením) skóre WI-NRS o $\geq 4$ body oproti výchozím hodnotám v týdnu 12 (primární cílový parametr ve studii PRIME2) <sup>b</sup>	15,8 % <sup>a</sup>	44,0 % <sup>a</sup>	29,2 % (14,49; 43,81) <sup>a</sup>	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34; 31,16)
Podíl pacientů s IGA PN-S 0 nebo 1 v týdnu 24 <sup>b</sup>	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)
Podíl pacientů se zlepšením (snížením) skóre WI-NRS o $\geq 4$ body oproti výchozím hodnotám do týdne 24 a IGA PN-S 0 nebo 1 v týdnu 24 <sup>b</sup>	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42; 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09; 37,86)
% změna WI-NRS v týdnu 24 oproti výchozím hodnotám (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Změna DLQI v týdnu 24 oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Změna bolesti kůže – NRS v týdnu 24 oproti výchozím hodnotám (SE) <sup>c</sup>	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Změna HADS v týdnu 24 oproti výchozím hodnotám (SE) <sup>c</sup>	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

<sup>a</sup> Bez úpravy multiplicity ve studii PRIME.

<sup>b</sup> Subjekty, které dříve dostávaly záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byly považovány za non-respondéry.

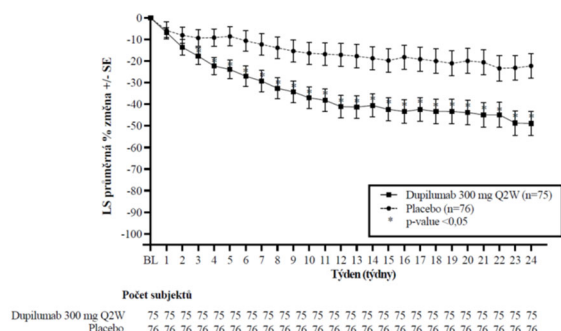
<sup>c</sup> Subjekty které dříve dostávaly záchrannou léčbu nebo jejichž léčba byla přerušena z důvodu nedostatečné účinnosti byly imputovány metodou přenesení nejhoršího provedeného pozorování; další chybějící údaje byly dopočteny metodou mnohonásobné imputace.

SE = standardní chyba

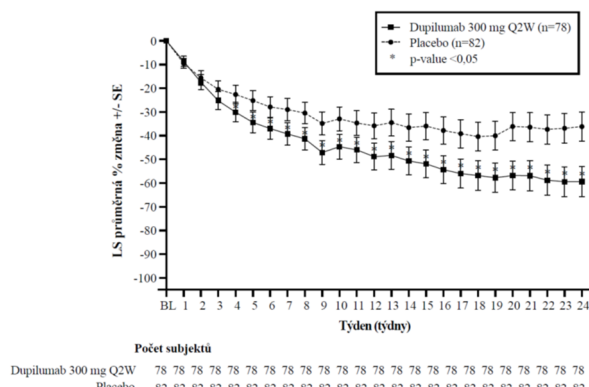
Nástup účinku při změně WI-NRS od výchozího stavu, definovaný jako první časový bod, ve kterém rozdíl oproti placebo byl a zůstal významný (nominální  $p < 0,05$ ) v týdenním průměru denního WI-NRS, byl pozorován již v týdnu 3 ve studii PRIME (obrázek 7a) a v týdnu 4 ve studii PRIME2 (obrázek 7b).

**Obrázek 7: LS průměrná procentuální změna skóre WI-NRS oproti výchozím hodnotám do týdne 24 ve studiích PRIME a PRIME2**

**Obrázek 7a. PRIME**



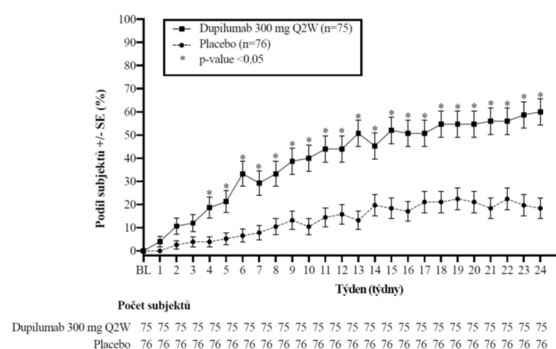
**Obrázek 7b. PRIME2**



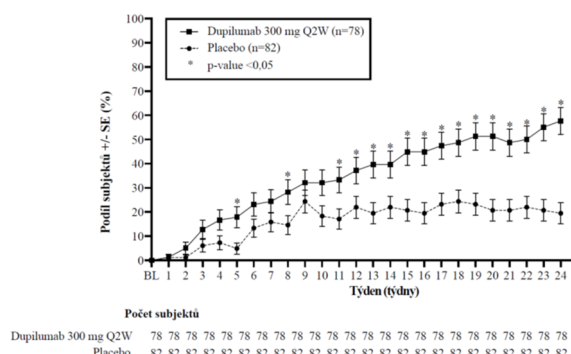
Většina pacientů zaznamenala zlepšení skóre WI NRS o  $\geq 4$  body oproti výchozím hodnotám do týdne 4 a 11 ve skupině s dupilumabem v porovnání se skupinou s placebem ve studii PRIME (obrázek 8a nominální hodnota  $p < 0,007$ ) resp. ve studii PRIME2 (obrázek 8b nominální hodnota  $p < 0,013$ ) a tento rozdíl zůstal významný po celou dobu léčby.

**Obrázek 8: Podíl pacientů se zlepšením skóre WI-NRS  $\geq 4$  v průběhu času ve studii PRIME a PRIME2**

**Obrázek 8a. PRIME**



**Obrázek 8b. PRIME2**



Účinky léčby v podskupinách (věk, pohlaví, s anamnézou atopie nebo bez ní a základní léčba, včetně imunosupresiv) ve studiích PRIME a PRIME2 byly v souladu s výsledky v celkové populaci ve studii.

Jakmile byla léčba po 24 týdnech přerušena, během 12týdenního období sledování se objevily náznaky recidivy známek a příznaků.

Klinická účinnost u eozinofilní ezofagitidy (EoE)

*Dospělí a pediatričtí pacienti ve věku od 12 do 17 let s EoE*

Program zaměřený na sledování vývoje eozinofilní ezofagitidy (EoE) zahrnoval třídílný protokol až do 52 týdnů (studie TREET) sestávající ze dvou samostatně randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných, 24týdenních studií léčby s paralelními skupinami (TREET část A a TREET část B), po nichž následovala 28týdenní prodloužená studie aktivní léčby (TREET C) u dospělých a pediatričtích pacientů ve věku od 12 do 17 let, s výjimkou pacientů s tělesnou hmotností  $< 40$  kg. Ve studii TREET část A a B musela u všech zařazených pacientů selhat

konvenční terapie (inhibitory protonové pumpy), 74 % bylo před zařazením léčeno jinou konvenční terapií (polykané topické kortikosteroidy). Ve studii TREET část B nebylo u 49 % pacientů onemocnění léčbou dostatečně kontrolováno, léčba nebyla tolerována nebo u nich bylo kontraindikováno použití polykaných lokálních kortikosteroidů. V obou částech studie museli pacienti dosáhnout počtu  $\geq 15$  intraepiteliálních eozinofilů na zorné pole při velkém zvětšení (eos/hpf) po alespoň 8týdenní léčbě vysokodávkovým inhibitorem protonové pumpy (PPI) buď před nebo během období screeningu a změnu skóre v dotazníku symptomů dysfagie [Dysfagie Symptom Questionnaire (DSQ)]  $\geq 10$  na stupnici od 0 do 84. Pacienti byli stratifikováni podle věku v době screeningové návštěvy (12 až 17 let vs 18 let a starší) a použití PPI při randomizaci. Jako první byla provedena Studie TREET část A. Studie TREET část B se otevřela po dokončení registrace do studie TREET část A. Pacientům, kteří dokončili 24 týdnů dvojité zaslepeného léčebného období v části A nebo B, byla poskytnuta možnost zapsat se do 28týdenní rozšířené studie aktivní léčby (TREET část C).

V části A bylo celkem 81 pacientů, z toho 61 dospělých a 20 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let, randomizováno k podávání buď 300 mg dupilumabu každý týden (n=42) nebo odpovídajícího placebo (n=39). V části B bylo celkem 240 pacientů, z toho 161 dospělých a 79 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let, randomizováno k podávání buď 300 mg dupilumabu každý týden (n=80), nebo 300 mg dupilumabu každý druhý týden (n=81, dávkovací režim 300 mg každý druhý týden není schválen pro EoE) nebo odpovídajícího placebo (n=79). V části C dostávali všichni pacienti, kteří se dříve účastnili části A, 300 mg dupilumabu (n=77) každý týden. Z pacientů, kteří se dříve účastnili části B, dostávalo 111 dupilumab 300 mg každý týden v části C. Během studie bylo dle uvážení zkoušejícího povoleno užívat záchrannou léčbu systémovými kortikosteroidy a/nebo použití polykaných lokálních kortikosteroidů nebo nouzová dilatace jícnu.

V části A mělo celkem 74,1 % zařazených pacientů v anamnéze předchozí použití polykaných lokálních kortikosteroidů k léčbě EoE a 43,2 % mělo v anamnéze předchozí dilataci jícnu. V části B mělo celkem 73,3 % zařazených pacientů v anamnéze předchozí použití polykaných lokálních kortikosteroidů k léčbě EoE a 35,4 % mělo v anamnéze předchozí dilataci jícnu.

Společnými primárními cílovými parametry účinnosti v obou studiích byl podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise definované jako maximální počet ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $\leq 6$  eos/hpf ve 24. týdnu a absolutní změna pacientem hlášeného DSQ skóre oproti výchozím hodnotám do 24. týdne. Sekundární cílové parametry zahrnovaly změnu oproti výchozím hodnotám v následujících bodech: procentuální změna maximálního počtu ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů (eos/hpf), absolutní změna průměrného skóre závažnosti podle histologického skórovacího systému [Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS)], absolutní změna průměrného skóre rozsahu podle EoEHSS, absolutní změna endoskopického referenčního skóre (EoE-EREFs) a podíl pacientů dosahujících maximálního počtu ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $< 15$  eos/hpf.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky studie TREET část A a B jsou uvedeny v tabulce 27.

**Tabulka 27: Demografické a výchozí charakteristiky (studie TREET část A a B)**

Parametr	TREET část A (n=81)	TREET část B (n=240)
Průměrný věk (roky) (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% mužů	60,5	63,8
% bělochů	96,3	90,4
Průměrná tělesná hmotnost (kg) (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), průměr (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Průměrná doba trvání EoE (roky) (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Předchozí použití polykaných lokálních kortikosteroidů (%)	74,1	73,3
Předchozí dilatace jícnu (%)	43,2	35,4
Použití PPI při randomizaci (%)	67,9	72,5
Dietní režim s eliminací potravin při screeningu (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 <sup>a</sup> ), průměr (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)

Maximální počet ezofageálních intraepiteliálních EOS jícnu ve 3 oblastech, průměr (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Průměrný počet ezofageálních intraepiteliálních EOS ve 3 oblastech, průměr (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS skóre závažnosti [0-3 <sup>a</sup> ], průměr (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS skóre rozsahu [0-3 <sup>a</sup> ], průměr (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFS celkové skóre [0-18 <sup>a</sup> ], průměr (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

<sup>a</sup>Vyšší skóre znamená větší závažnost onemocnění

SD = směrodatná odchylka

Výsledky studie TREET část A a B jsou uvedeny v tabulce 28.

**Tabulka 28: Výsledky účinnosti dupilumabu ve 24. týdnu u pacientů ve věku 12 let a starších s EoE (TREET části A a B)**

	TREET část A			TREET část B		
	Dupilumab 300 mg QW n=42	Placebo n=39	Rozdíl vs placebo (95% CI) <sup>d</sup>	Dupilumab 300 mg QW n=80	Placebo n=79	Rozdíl vs placebo (95% CI) <sup>d</sup>
<b>Společné primární cílové parametry</b>						
Podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise (maximální počet ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů ≤ 6 eos/hpf), 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)
Absolutní změna DSQ skóre oproti výchozím hodnotám (0-84 <sup>a</sup> ), LS průměr (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)
<b>Sekundární cílové parametry</b>						
Procentuální změna počtu ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů oproti výchozím hodnotám, LS průměr (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)
Absolutní změna průměrného skóre závažnosti EoEHSS oproti výchozím hodnotám(0-3 <sup>b</sup> ), LS průměr (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)
Absolutní změna průměrného skóre rozsahu EoEHSS oproti výchozím hodnotám (0-3 <sup>b</sup> ), LS průměr (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)
Absolutní změna EoE-EREFS oproti výchozímu stavu (0-18 <sup>c</sup> ), LS průměr (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)
Podíl pacientů, kteří dosáhli maximálního počtu ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů < 15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

<sup>a</sup> Celkové dvoutýdenní DSQ skóre se pohybuje v rozmezí od 0 do 84; vyšší skóre naznačuje vyšší frekvenci a závažnost dysfagie.

<sup>b</sup> EoEHSS skóre se pohybuje v rozmezí od 0 do 3; vyšší skóre naznačuje větší závažnost a rozsah histologických abnormalit.

<sup>c</sup> Celkové skóre EoE-EREFS se pohybuje v rozmezí od 0 do 18; vyšší skóre naznačuje horší endoskopické zánětlivé a remodelační nálezy.

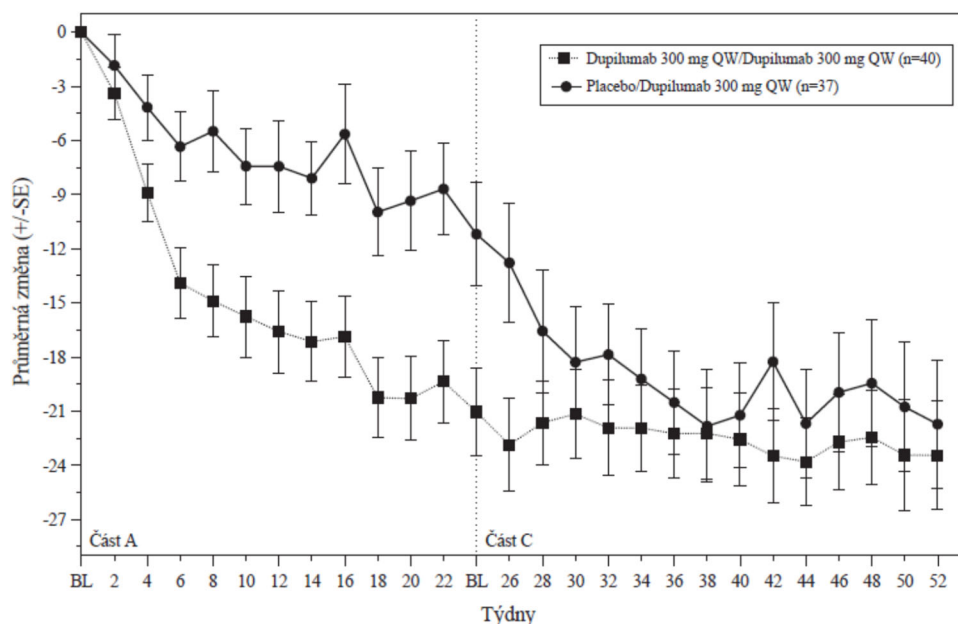
<sup>d</sup> LS průměrný rozdíl kontinuálních cílových parametrů a absolutní rozdíl v podílech kategorických cílových parametrů.

Výsledky účinnosti u společných a sekundárních cílových parametrů v podskupině s předchozím použitím polykaných lokálních kortikosteroidů a u pacientů, u kterých nebylo onemocnění dostatečně kontrolováno, léčba tolerována nebo u kterých bylo kontraindikováno použití polykaných lokálních kortikosteroidů, byly v souladu s celkovou populací.

V částech A a B dosáhla větší část pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem histologické remise (maximální počet ezofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $\leq 6$  eos/hpf) ve srovnání s placebem. Podíl pacientů s histologickou remisí pozorovanou po 24 týdnech léčby v části A a B byl zachován po dobu 52 týdnů v části C. Podobně další histologické a endoskopické zlepšení bylo zachováno až 52 týdnů.

Léčba dupilumabem také vedla k významnému zlepšení LS průměrné změny DSQ skóre ve srovnání s placebem již ve 4. týdnu a udržela se až do 24. týdne. Účinnost v části C byla podobná výsledkům pozorovaným v částech A a B, s kontinuálním zlepšováním v DSQ po dobu až 52 týdnů (studie TREET část A a C obrázek 9 a studie TREET část B a C obrázek 10).

**Obrázek 9: LS průměrná změna DSQ skóre v průběhu času u pacientů ve věku 12 let a starších s EoE (studie TREET část A a C)**

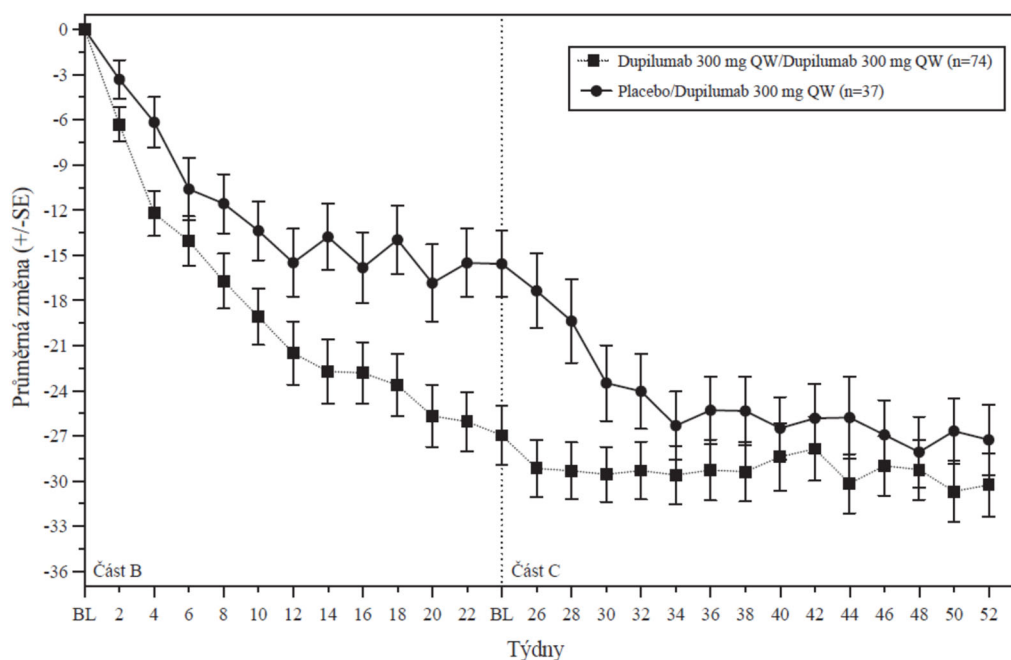


	Počet subjektů														
Dupilumab 300 mg QW/ Dupilumab 300 mg QW (n=40)	40	40	39	38	36	38	40	32	34	36	33	35	32	29	
Placebo/Dupilumab 300 mg QW (n=37)	37	34	34	33	28	30	37	26	32	29	25	25	26	23	

Všechny pozorované hodnoty byly použity bez ohledu na použití záchranné léčby.



**Obrázek 10: LS průměrná změna DSQ skóre v průběhu času u pacientů ve věku 12 let a starších s EoE (studie TREET část B a C)**



	Počet subjektů													
Dupilumab 300 mg QW/ Dupilumab 300 mg QW (n=74)	74	71	69	69	68	60	74	58	61	57	54	55	51	54
Placebo/Dupilumab 300 mg QW (n=37)	37	35	35	32	33	31	37	26	29	29	28	26	26	24

Všechny pozorované hodnoty byly použity bez ohledu na použití záchranné léčby.

V souladu se zlepšením celkového DSQ skóre ve studii TREET část A a B bylo ve 24. týdnu pozorováno nominálně významné zlepšení bolesti související s dysfagií DSQ (skóre bolesti), změna QoL související se zdravím (EoE-IQ) a frekvence jiných příznaků než dysfagie (EoE-SQ) ve srovnání s placebem.

#### *Pediatričtí pacienti ve věku od 1 roku do 11 let s EoE*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE ve studii sestávající ze dvou částí trvající až 52 týdnů (EoE KIDS část A a část B). U všech zařazených pacientů musela selhat konvenční terapie (inhibitory protonové pumpy), 77,5 % bylo před zařazením léčeno jinou konvenční terapií (polykané topické kortikosteroidy) a u 53,5 % pacientů nebylo onemocnění dostatečně kontrolováno, léčba nebyla tolerována nebo u nich bylo kontraindikováno použití polykaných topických kortikosteroidů. Vhodní pacienti museli dosáhnout počtu  $\geq 15$  intraepiteliálních eozinofilů na zorné pole při velkém zvětšení (eos/hpf) navzdory léčbě inhibitory protonové pumpy (PPI) buď před nebo během období screeningu a v anamnéze museli mít známky a příznaky EoE. Část A byla 16týdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami. Část B byla prodloužením aktivního období léčby hodnotící režimy dupilumabu na dalších 36 týdnů.

Část A hodnotila dupilumab versus odpovídající placebo v dávkovacích režimech na základě tělesné hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W) Doporučený dávkovací režim dupilumabu byl zvolen pro pediatrické pacienty ve věku od 1 roku do 11 let s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg (300 mg QW) na základě simulací s populačním farmakokinetickým modelem, který odpovídá expozicím dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE, dostávajících 300 mg QW, u nichž byla pozorována histologická a symptomatická účinnost (viz bod 5.1 a bod 5.2).

Do části A bylo zařazeno celkem 71 pacientů. Průměrný věk byl 7 let (rozmezí 1 rok až 11 let), medián tělesné hmotnosti byl 24,8 kg, 74,6 % pacientů bylo mužského pohlaví, 87,3 % bylo bílé pleti,

9,9 % bylo černé pleti a 1,4 % zařazených byli Asijci. V části B pokračovalo celkem 55 pacientů z části A.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v části A byl podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise definované jako maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $\leq 6$  eos/hpf v 16. týdnu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů dosahujících maximálního počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $< 15$  eos/hpf a změnu oproti výchozím hodnotám v následujících bodech: maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů (eos/hpf), absolutní změna průměrného skóre závažnosti podle histologického skórovacího systému (EoEHSS), absolutní změna průměrného skóre rozsahu podle EoEHSS a absolutní změna endoskopického referenčního skóre EoE (EoE-EREFS). Vliv na známky EoE byl hodnocen dle výsledků hlášených pozorovatelem; dotazník Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C) hodnotil podíl dnů s jednou nebo více známkami EoE a dotazník Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) hodnotil frekvenci a závažnost známek EoE.

Výsledky účinnosti pro část A jsou uvedeny v tabulce 29 a níže.

**Tabulka 29: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týdnu u subjektů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE (EoE KIDS část A)**

	Dupilumab <sup>a</sup> n=37	Placebo n=34	Rozdíl vs placebo (95% CI)
<b>Primární cílový paramet</b>			
Podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise (maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů $\leq 6$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
<b>Sekundární cílové parametry</b>			
Podíl pacientů, kteří dosáhli maximálního počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů $< 15$ eos/hpf, n (%) <sup>b</sup>	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Procentuální změna počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů oproti výchozím hodnotám, LS průměr (SE) <sup>c</sup>	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Absolutní změna průměrného skóre závažnosti Histology Scoring System (EoEHSS) oproti výchozím hodnotám(0-3 <sup>d</sup> ), LS průměr (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Absolutní změna průměrného skóre rozsahu EoEHSS oproti výchozím hodnotám (0-3 <sup>d</sup> ), LS průměr (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Absolutní změna endoskopického referenčního skóre (EoE-EREFS) oproti výchozímu stavu (0-18 <sup>e</sup> ), LS průměr (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

<sup>a</sup> Přípravek DUPIXENT byl hodnocen v odstupňovaných dávkovacích režimech na základě tělesné hmotnosti:  $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W).

<sup>b</sup> Pro histologickou remisi je rozdíl v procentech odhadnut pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody s úpravou pro výchozí hmotnostní skupinu ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg).

<sup>c</sup> Rozdíl v absolutní změně nebo procentuální změně se odhaduje pomocí modelu ANCOVA s výchozím měřením jako kovariátou a léčbou, výchozími hmotnostními skupinami ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg) jako fixními faktory.

<sup>d</sup> Skóre EoEHSS se pohybuje v rozmezí od 0 do 3; vyšší skóre znamená větší závažnost a rozsah histologických abnormalit.

<sup>e</sup> Celkové skóre EoE-EREFS se pohybuje v rozmezí od 0 do 18; vyšší skóre naznačuje horší endoskopický zánětlivý a remodelační nálezy.

V části A dosáhl histologické remise (maximální počet intraepiteliálních eozinofilů jícnu  $\leq 6$  eos/hpf) větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem ve srovnání s placebem. Podíl subjektů s histologickou remisí pozorovanou po 16 týdnech léčby v části A se v části B udržel po dobu 52 týdnů.

Numerické zlepšení podílu dnů s 1 nebo více známkami EoE (PESQ-C) bylo pozorováno po 16 týdnech léčby dupilumabem v části A a v části B se udrželo po dobu 52 týdnů.

Nominálně významné zlepšení frekvence a závažnosti známek EoE (PEESS-Caregiver) bylo pozorováno po 16 týdnech léčby v části A. PEESS-Caregiver nebyl v části B měřen.

#### Klinická účinnost u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)

Program zaměřený na vývoj chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) zahrnoval dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studie s paralelními skupinami (BOREAS a NOTUS) o délce léčby 52 týdnů, do nichž bylo zařazeno celkem 1 874 dospělých pacientů s CHOPN za účelem vyhodnocení dupilumabu jako přídatné udržovací léčby.

Do obou studií byli zařazeni pacienti s diagnózou CHOPN se středně těžkým až těžkým omezením průtoku vzduchu (poměr hodnoty  $FEV_1/FVC < 0,7$  a hodnoty  $FEV_1$  po použití bronchodilatancia 30 % až 70 % predikované hodnoty), s chronickým produktivním kašlem po dobu nejméně 3 měsíců v posledním roce a s minimálním počtem eozinofilů v krvi 300 buněk/ $\mu$ l při screeningu. Pacienti nebyli kontrolováni, měli skóre dušnosti dle Medical Research Council (MRC)  $\geq 2$  (rozmezí 0–4) a v anamnéze nejméně 2 středně těžké nebo 1 těžkou exacerbaci v předchozím roce, přestože dostávali udržovací trojkombinační léčbu sestávající z dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty (LAMA), dlouhodobě působícího beta agonisty (LABA) a inhalačního kortikosteroidu (IKS). Pacientům, u kterých nebyla léčba IKS vhodná, bylo umožněno používat udržovací léčbu sestávající z kombinace LAMA a LABA. Exacerbace byly definovány jako středně těžké, pokud byla nutná léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo antibiotiky, nebo jako těžké, pokud vedly k hospitalizaci nebo pozorování po dobu delší než 24 hodin na pohotovosti nebo jednotce intenzivní péče.

V obou studiích byli pacienti randomizováni k podávání dupilumabu v dávce 300 mg každé dva týdny (Q2W) nebo placebo navíc k základní udržovací léčbě po dobu 52 týdnů.

V obou studiích byla primárním cílovým parametrem roční míra středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN během 52týdenního léčebného období. Sekundární cílové parametry zahrnovaly změnu z výchozí hodnoty  $FEV_1$  před použitím bronchodilatancia v celkové populaci a v podskupině pacientů s výchozí hodnotou  $FENO \geq 20$  ppb ve 12. a 52. týdnu, změnu z výchozí hodnoty celkového skóre měřeného pomocí dotazníku St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) v 52. týdnu a roční míru středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN v podskupině pacientů s výchozí hodnotou  $FENO \geq 20$  ppb během 52týdenního léčebného období.

Demografické a výchozí charakteristiky studií BOREAS a NOTUS jsou uvedeny v tabulce 30.

**Tabulka 30: Demografické a výchozí charakteristiky (studie BOREAS a NOTUS)**

Parametr	BOREAS (n=939)	NOTUS (n=935)
Průměrný věk (roky) ( $\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Muži (%)	66,0	67,6
Běloši (%) <sup>c</sup>	84,1	89,6
Průměrná doba kouření (balíčkorok) ( $\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Současní kuřáci (%)	30	29,5
Emfyzém (%)	32,6	30,4
Průměrná doba trvání CHOPN (roky) ( $\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)

Průměrný počet středně těžkých <sup>a</sup> nebo těžkých exacerbací <sup>b</sup> v předchozím roce (± SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Průměrný počet těžkých exacerbací <sup>b</sup> v předchozím roce (± SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Základní léčba CHOPN při randomizaci: IKS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Průměrný poměr FEV <sub>1</sub> /FVC po použití bronchodilatancia (± SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Průměrná hodnota FEV <sub>1</sub> (l) před použitím bronchodilatancia (± SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Průměrná hodnota FEV <sub>1</sub> (l) po použití bronchodilatancia (± SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Průměrné procento předpokládané hodnoty FEV <sub>1</sub> po použití bronchodilatancia (%) (± SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Průměrné procento předpokládané hodnoty FEV <sub>1</sub> po použití bronchodilatancia < 50 % (%) (± SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Průměrné celkové skóre SGRQ (± SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Průměrný E-RS:CHOPN (celkové skóre) (± SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Průměrné skóre indexu BODE (± SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Průměrná hodnota FENO ppb (± SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Průměrný výchozí počet eozinofilů v krvi (buňky/μl) (± SD)	401 (298)	407 (336)
Medián výchozího počtu eozinofilů v krvi (buňky/μl) (Q1–Q3)	340 (240–460)	330 (220–460)

IKS = inhalační kortikosteroid; LAMA = dlouhodobě působící muskarinový antagonist; LABA = dlouhodobě působící beta agonista; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; FVC = usilovná vitální kapacita; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu; BODE = index tělesné hmotnosti, bronchiální obstrukce, dušnost, zátěžová kapacita

<sup>a</sup> Exacerbace léčené buď systémovými kortikosteroidy a/nebo antibiotiky.

<sup>b</sup> Exacerbace vyžadující hospitalizaci nebo pozorování po dobu delší než 24 hodin na pohotovosti nebo na jednotce intenzivní péče.

<sup>c</sup> Ve studii BOREAS bylo 0,5 % účastníků černé pleti a 14,3 % byli Asijci. Ve studii NOTUS bylo 1,3 % účastníků černé pleti a 1,1 % byli Asijci.

### Exacerbace

V obou studiích prokázal dupilumab statisticky významné snížení roční míry středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN ve srovnání s placebem, byl-li přidán k základní udržovací léčbě (viz tabulka 31).

**Tabulka 31: Roční míra středně těžkých<sup>a</sup> nebo těžkých<sup>b</sup> exacerbací CHOPN ve studiích BOREAS a NOTUS**

Studie	Léčba (n)	Výskyt (exacerbace/rok)	Poměr výskytu vs. placebo (95% CI)	% snížení míry exacerbací vs. placebo
Primární cílový parametr: středně těžké <sup>a</sup> nebo těžké <sup>b</sup> exacerbace CHOPN				
BOREAS	Dupilumab 300 mg Q2W (n=468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) <sup>c</sup>	30%
	Placebo (n=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (n=470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) <sup>d</sup>	34%
	Placebo (n=465)	1,30		

Sdružená složka primárního cílového parametru <sup>c</sup> : těžké <sup>b</sup> exacerbace CHOPN				
<b>BOREAS A NOTUS</b>	<b>Dupilumab</b> 300 mg Q2W (n=938)	0,08	0,674 (0,438 až 1,037)	33%
	Placebo (n=936)	0,12		

<sup>a</sup> Exacerbace léčené buď systémovými kortikosteroidy a/nebo antibiotiky

<sup>b</sup> Exacerbace vyžadující hospitalizaci nebo pozorování po dobu > 24 hodin na pohotovosti/jednotce intenzivní péče nebo končící úmrtím.

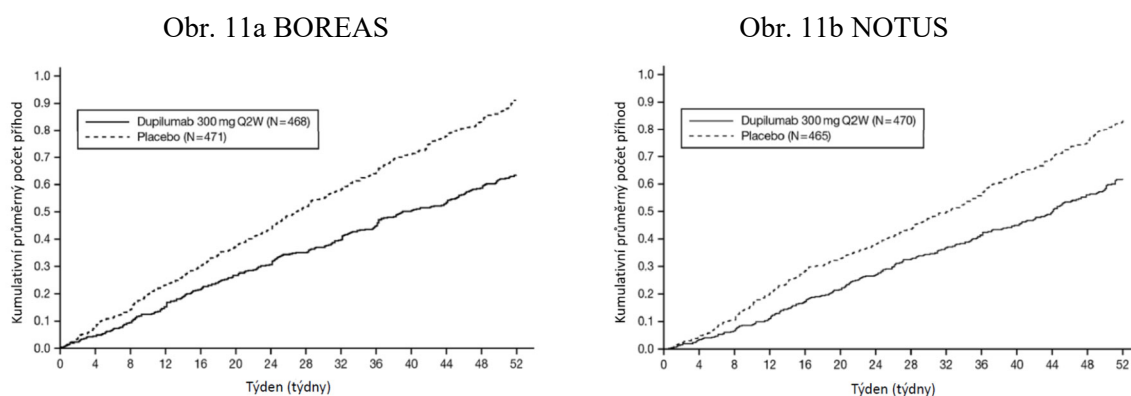
<sup>c</sup> nominální hodnota p = 0,0005

<sup>d</sup> nominální hodnota p = 0,0002

<sup>e</sup> Analýza složky primárního cílového parametru nebyla upravena pro multiplicitu.

V obou studiích byl kumulativní průměrný počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací pozorovaných během 52 týdnů nižší u pacientů používajících dupilumab ve srovnání s placebem (viz obrázek 11a a 11b).

### Obrázek 11: Kumulativní průměrný počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN během 52 týdnů ve studiích BOREAS a NOTUS



Doba do první středně těžké nebo těžké exacerbace CHOPN byla delší u pacientů používajících dupilumab ve srovnání s placebem ve studiích BOREAS (HR: 0,803; 95% CI: 0,658; 0,980) a NOTUS (HR: 0,71; 95% CI: 0,57; 0,889).

V analýze podskupin pacientů s vyšší výchozí hodnotou FENO ( $\geq 20$  ppb) ve studii BOREAS (n=383) léčba dupilumabem statisticky významně snížila roční míru středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN ve srovnání s placebem (poměr výskytu: 0,625; 95% CI: 0,45; 0,869; p=0,005). Ve studii NOTUS prokázala léčba dupilumabem nominálně významné snížení roční míry středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN v podskupině pacientů s vyšší výchozí hodnotou FENO ( $\geq 20$  ppb) (n=355) ve srovnání s placebem (poměr výskytu: 0,471; 95% CI: 0,328; 0,675; p<0,0001).

Snížení roční míry středně těžkých nebo těžkých exacerbací bylo pozorováno ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně věku, pohlaví, rasy, kouření, počtu eozinofilů v krvi, počtu exacerbací v předchozím roce ( $\leq 2$ ,  $3$  a  $\geq 4$ ), vysoké dávky IKS na počátku léčby a výchozího procenta předpokládané hodnoty FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia (< 50 %,  $\geq 50$  %). U pacientů s emfyzémem bylo snížení výskytu středně těžkých nebo těžkých exacerbací konzistentní s celkovou populací.

#### Funkce plic

V obou studiích bylo u dupilumabu prokázáno statisticky významné zlepšení FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia ve 12. a 52. týdnu ve srovnání s placebem, byl-li přidán k základní udržovací léčbě (viz tabulka 30). Větší zlepšení funkce plic (LS průměrná změna z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia) bylo pozorováno u pacientů léčených dupilumabem ve srovnání s

placebem již ve 2. týdnu (BOREAS) (první hodnocení) a ve 4. týdnu (NOTUS) a přetrvávalo i v 52. týdnu (viz obrázky 12a a 12b).

Ve studii BOREAS bylo pozorováno rychlé zlepšení FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia, poměru FEV<sub>1</sub>/FVC po použití bronchodilatancia a hodnoty FVC před použitím bronchodilatancia při léčbě dupilumabem ve srovnání s placebem již ve 2. týdnu (první hodnocení) a přetrvávalo až do 52. týdne. Ve studii NOTUS byla při léčbě dupilumabem ve srovnání s placebem pozorována rychlá zlepšení hodnoty FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia a poměru FEV<sub>1</sub>/FVC po použití bronchodilatancia pozorována již v 8. a 2. týdnu a přetrvávala až do 52. týdne.

**Tabulka 32: Průměrná změna cílových parametrů funkce plic oproti cílovým hodnotám ve studiích BOREAS a NOTUS**

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (n=468)	Placebo (n=471)	Rozdíl (95% CI) pro dupilumab vs. placebo	Dupilumab (n=470)	Placebo (n=465)	Rozdíl (95% CI) pro dupilumab vs. placebo
Změna oproti výchozím hodnotám FEV <sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia ve 12. týdnu, LS průměr (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 až 0,125) <sup>a</sup>	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 až 0,124) <sup>f</sup>
Změna oproti výchozím hodnotám FEV <sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia ve 12. týdnu, LS průměr (SE) <sup>k</sup>	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 až 0,128) <sup>b</sup>	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 až 0,113) <sup>g</sup>
Změna oproti výchozím hodnotám FEV <sub>1</sub> po použití bronchodilatancia ve 12. týdnu, LS průměr (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 až 0,115) <sup>c</sup>	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 až 0,121) <sup>h</sup>
Změna oproti výchozímu poměru FEV <sub>1</sub> /FVC po použití bronchodilatancia ve 12. týdnu, LS průměr (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 až 0,023) <sup>d</sup>	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 až 0,028) <sup>i</sup>
Změna oproti výchozím hodnotám FVC před použitím bronchodilatancia ve 12. týdnu, LS průměr (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 až 0,121) <sup>e</sup>	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 až 0,126) <sup>j</sup>

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; FVC = usilovná vitální kapacita

<sup>a</sup> nominální hodnota p < 0,0001; <sup>b</sup> nominální hodnota p = 0,0003 (všechny statisticky významné vs. placebo s úpravou pro multiplicitu)

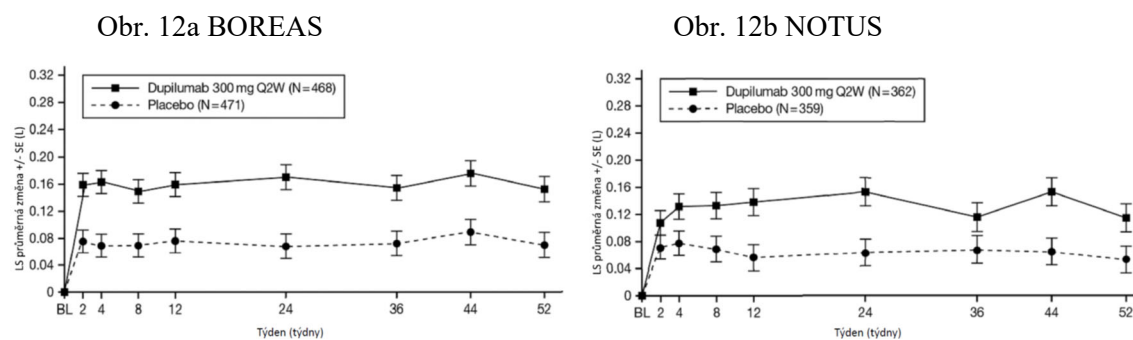
<sup>c</sup> nominální hodnota p = 0,0010; <sup>d</sup> nominální hodnota p = 0,0016; <sup>e</sup> nominální hodnota p = 0,0103

<sup>f</sup> nominální hodnota p = 0,0001, <sup>g</sup> p-hodnota = 0,0182 (všechny statisticky významné vs. placebo s úpravou pro multiplicitu)

<sup>h</sup> nominální hodnota p = 0,0042; <sup>i</sup> nominální hodnota p = 0,0020; <sup>j</sup> nominální hodnota p = 0,0327

<sup>k</sup> Výsledky účinnosti pro průměrnou změnu oproti výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia v 52. týdnu jsou uvedeny u 721 z 935 pacientů, kteří dokončili 52týdenní období léčby nebo ukončili studii v době analýzy údajů.

**Obrázek 12: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> (l) před použitím bronchodilatancia v průběhu času ve studiích BOREAS a NOTUS<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Výsledky účinnosti pro průměrnou změnu z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia v průběhu času jsou prezentovány u 721 z 935 pacientů, kteří dokončili 52týdenní období léčby nebo ukončili studii v době analýzy údajů.

V analýze podskupin pacientů s vyšší výchozí hodnotou FENO ( $\geq 20$  ppb) ve studii BOREAS (n=383) léčba dupilumabem statisticky významně zlepšila hodnotu FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia oproti výchozímu stavu ve 12. týdnu (LS průměrná změna: 0,232 dupilumabu vs 0,108 placeba; LS průměrný rozdíl: 0,124 [95% CI: 0,045; 0,203]; p = 0,002) a v 52. týdnu (LS průměrná změna: 0,247 dupilumabu vs 0,120 placeba; LS průměrný rozdíl: 0,127 [95% CI: 0,042; 0,212]; p = 0,003) ve srovnání s placebem. Ve studii NOTUS bylo v podskupině pacientů s vyšší výchozí hodnotou FENO ( $\geq 20$  ppb) pozorováno ve 12. týdnu statisticky významné zlepšení oproti výchozímu stavu (n=355; LS průměrná změna: 0,221 dupilumabu vs 0,081 placeba; LS průměrný rozdíl: 0,141 [95% CI: 0,058; 0,223]; p=0,001). Léčba dupilumabem zlepšila hodnotu FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia v 52. týdnu v podskupině pacientů s vyšší výchozí hodnotou FENO ( $\geq 20$  ppb) ve srovnání s placebem ve studii NOTUS (n=264; LS průměrná změna: 0,176 dupilumabu vs 0,095 placeba; LS průměrný rozdíl: 0,081 [95% CI: -0,019; 0,181]), avšak nedosáhla statistické významnosti.

Zlepšení funkce plic měřené pomocí hodnoty FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia bylo pozorováno ve všech předem definovaných podskupinách, včetně věku, pohlaví, rasy, kouření, počtu eozinofilů v krvi, počtu exacerbací v předchozím roce ( $\leq 2$ ,  $3 \text{ a } \geq 4$ ), vysoké dávky IKS na začátku léčby a výchozího procenta predikované hodnoty FEV<sub>1</sub> ( $< 50\%$ ,  $\geq 50\%$ ) po použití bronchodilatancia. U pacientů s emfyzémem bylo zlepšení funkce plic měřené pomocí hodnoty FEV<sub>1</sub> před použitím bronchodilatancia konzistentní s celkovou populací.

#### *Kvalita života související se zdravím*

Ve studii BOREAS bylo pozorováno statisticky významné zlepšení celkového skóre SGRQ u pacientů léčených dupilumabem ve srovnání s placebem (LS průměrná změna: -9,73 dupilumabu vs. -6,37 placeba; LS průměrný rozdíl: -3,36 [95% CI: -5,46; -1,27]; p=0,0017). Ve studii NOTUS dupilumab nominálně zlepšil celkové skóre SGRQ v 52. týdnu ve srovnání s placebem (LS průměrná změna: -9,82 dupilumabu vs. -6,44 placeba; LS průměrný rozdíl: -3,37; 95% CI: -5,81; -0,93]; p=0,007).

*Pacienti s hodnotou FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia  $< 30\%$  nebo  $> 70\%$ .*

Pacienti s hodnotou FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia  $< 30\%$  nebo  $> 70\%$  při screeningu byli ze studií BOREAS a NOTUS vyloučeni. U pacientů s výchozí hodnotou FEV<sub>1</sub> po použití bronchodilatancia  $< 30\%$  nebo  $> 70\%$  jsou k dispozici jen velmi omezené údaje.

#### Pediatrická populace

##### *Atopická dermatitida*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu byly stanoveny u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců a starších s atopickou dermatitidou. Použití dupilumabu v této věkové skupině je podpořeno výsledky studie AD-1526, která zahrnovala 251 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně

těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, studie AD-1652, která zahrnovala 367 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou a studie AD-1539, která zahrnovala 162 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (z nichž 125 mělo těžkou atopickou dermatitidu). Dlouhodobé použití je podpořeno výsledky studie AD-1434, která zahrnovala 823 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let, z toho bylo 275 dospívajících, 368 dětí ve věku od 6 do 11 let a 180 dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let. Bezpečnost a účinnost byly obecně konzistentní u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let, ve věku od 6 do 11 let, dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) a dospělých pacientů s atopickou dermatitidou (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku < 6 měsíců s atopickou dermatitidou nebyly stanoveny.

#### *Astma*

Do studie QUEST bylo celkem zařazeno 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem, kteří dostávali dupilumab v dávce 200 mg (n=21) nebo 300 mg (n=18) [nebo placebo odpovídající dávce 200 mg (n=34) nebo 300 mg (n=34)] každý druhý týden. U dospívajících i dospělých pacientů byla sledována účinnost z hlediska exacerbací těžkého astmatu a funkce plic. V dávce 200 mg a 300 mg každý druhý týden bylo pozorováno významné zlepšení FEV<sub>1</sub> (průměrná změna LS oproti výchozím hodnotám ve 12. týdnu) (0,36 l resp. 0,27 l). U dávky 200 mg každý druhý týden došlo u pacientů ke snížení výskytu těžkých exacerbací, které bylo konzistentní s dospělými. Bezpečnostní profil u dospívajících byl obecně podobný jako u dospělých.

Do otevřené dlouhodobé studie (TRAVERSE) bylo zařazeno celkem 89 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem. V této studii byla měřena účinnost jako sekundární cílový parametr, který byl podobný výsledkům pozorovaným v pivotních studiích a přetrvával po dobu až 96 týdnů.

Do studie VOYAGE, která hodnotila dávky 100 mg Q2W a 200 mg Q2W, bylo zařazeno celkem 408 dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem. Účinnost dupilumabu 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let je extrapolována z účinnosti dávky 100 mg a 200 mg Q2W ve studii VOYAGE a 200 mg a 300 mg Q2W u dospělých a dospívajících (QUEST). Pacienti, kteří dokončili období léčby ve studii VOYAGE, se mohli zúčastnit otevřené rozšířené studie (EXCURSION). Osmnáct pacientů (≥ 15 kg až < 30 kg) z 365 pacientů bylo v této studii exponováno dávkou 300 mg Q4W a bezpečnostní profil byl podobný jako ve studii VOYAGE. Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku < 6 let s astmatem nebyly stanoveny.

#### *Eozinofilní ezofagitida*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu při léčbě EoE byly stanoveny u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 17 let. Použití dupilumabu u této populace je podpořeno adekvátními a dobře kontrolovanými studiemi a dalšími farmakokinetickými údaji. Celkem 72 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let dostávalo dupilumab 300 mg QW nebo placebo po dobu 24 týdnů (TREET část A a B). Z toho bylo 37 pacientů léčených dupilumabem v částech A a B; 34 pokračovalo v léčbě 300 mg QW po dobu dalších 28 týdnů (část C studie TREET). Celkem 71 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let dostávalo dupilumab 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W nebo placebo po dobu 16 týdnů (EoE KIDS část A). Z toho bylo 37 pacientů léčených dupilumabem v části A, z nichž všichni pokračovali v léčbě těmito dávkami dupilumabu dalších 36 týdnů (EoE KIDS část B). Použití dupilumabu 300 mg QW u pacientů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE s tělesnou hmotností ≥ 40 kg podporuje také populační farmakokinetická analýza. [viz bod 5.1]. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dospělých a pediatrických pacientů byly podobné [viz bod 4.8 a bod 5.1].

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dupixent u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s astmatem (viz bod 4.2 Pediatrická populace). Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s dupilumabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě nosní polypózy, prurigo nodularis a chronické obstrukční plicní nemoci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Povinnosti týkající se plánů pediatrických studií u atopické dermatitidy a EoE byly splněny.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dupilumabu je u pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem, CRSwNP, PN, EoE a CHOPN podobná.

### Absorpce

Po podání jednorázové subkutánní (s. c.) dávky 75-600 mg dupilumabu dospělým pacientům činil medián doby do dosažení maximální sérové koncentrace ( $t_{max}$ ) 3 až 7 dní. Absolutní biologická dostupnost dupilumabu po s. c. podání je u pacientů s AD, astmatem, CRSwNP, EoE a CHOPN podobná a pohybuje se v rozmezí 61 až 64 %, jak bylo stanoveno analýzou populační farmakokinetiky (PK).

Koncentrace v ustáleném stavu bylo dosaženo do 16 týdnů po podání zahajovací dávky 600 mg a dávky 300 mg každé 2 týdny nebo dávky 300 mg každé 2 týdny bez úvodní dávky. V rámci klinických hodnocení se průměrná minimální koncentrace  $\pm$ SD v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 55,3 $\pm$ 34,3  $\mu$ g/ml do 81,5 $\pm$ 43,9  $\mu$ g/ml při dávce 300 mg podávané Q2W, od 172 $\pm$ 76,6  $\mu$ g/ml do 195 $\pm$ 71,7  $\mu$ g/ml při dávce 300 mg podávané týdně a od 29,2 $\pm$ 18,7  $\mu$ g/ml do 36,5 $\pm$ 22,2  $\mu$ g/ml při dávce 200 mg podávané Q2W.

### Distribuce

Distribuční objem dupilumabu stanovený pomocí populační PK analýzy činí přibližně 4,6 l, což naznačuje, že dupilumab je distribuován primárně do cévního systému.

### Biotransformace

Specifické metabolické studie nebyly provedeny, protože dupilumab je protein. Očekává se, že se dupilumab rozloží na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

### Eliminace

Eliminace dupilumabu je zprostředkována paralelními lineárními a nelineárními drahami. Při vyšších koncentracích probíhá eliminace dupilumabu primárně přes nesaturovatelnou proteolytickou dráhu, zatímco při nižších koncentracích převládá nelineární saturovatelná eliminace zprostředkovaná cílovým místem (target-mediated) IL-4R $\alpha$ . Po poslední dávce 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W nebo 200 mg Q4W dupilumabu v ustáleném stavu se medián doby poklesu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, pohyboval v rozmezí od 9–13 týdnů u dospělých a dospívajících a byl přibližně 1,5krát až 2,5krát delší u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let a u pediatrických pacientů mladších 6 let, v uvedeném pořadí.

### Linearita/nelinearita

Vzhledem k nelineární clearance se expozice dupilumabu, měřená podle plochy pod křivkou koncentrace-čas, zvyšuje více než proporcionálně po jednorázových s. c. dávkách od 75 do 600 mg.

### Zvláštní populace

#### *Pohlaví*

Nebyla zjištěna souvislost mezi pohlavím a jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

#### *Starší pacienti*

Z celkového počtu 1 539 pacientů s atopickou dermatitidou, včetně pacientů s atopickou dermatitidou na ruce a nohou, kteří byli exponováni dupilumabu ve studii fáze 2 pro stanovení rozsahu dávek nebo v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, bylo celkem 71 pacientů starších 65 let. Ačkoli nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u starších a mladších dospělých pacientů

s atopickou dermatitidou, počet pacientů ve věku 65 let a starších není dostatečný k určení, zda starší pacienti odpovídají odlišně od mladších pacientů.

Nebyla zjištěna souvislost mezi věkem a jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy. V této analýze však bylo zařazeno pouze 61 pacientů starších 65 let.

Z 1 977 pacientů s astmatem, kteří byli exponováni dupilumabu, bylo celkem 240 pacientů ve věku 65 let a starších a 39 pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Účinnost a bezpečnost u této věkové skupiny byla podobná jako u celkové populace ve studii.

Pouze 79 pacientů starších 65 let s CRSwNP bylo exponováno dupilumabu, z nichž 11 bylo ve věku 75 let a starších.

Ze 152 pacientů s PN, kteří byli exponováni dupilumabu, bylo celkem 37 pacientů ve věku 65 let a starších. Celkem 8 pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Účinnost a bezpečnost u těchto věkových skupin byla podobná jako u celkové populace ve studii.

Pouze 2 pacienti starší 65 let s EoE byli exponováni dupilumabu.

Z 1 872 pacientů s CHOPN, kteří byli exponováni dupilumabu, bylo celkem 1 071 pacientů ve věku 65 let a starších, včetně 244 pacientů ve věku 75 let a starších. Účinnost a bezpečnost u této věkové skupiny byly podobné jako u celkové populace ve studii.

#### *Rasa*

Nebyla zjištěna souvislost mezi rasou a jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

#### *Porucha funkce jater*

Dupilumab je monoklonální protilátka, proto se neočekává významná hepatální eliminace. Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dupilumabu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Dupilumab je monoklonální protilátka, proto se neočekává významná renální eliminace. Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dupilumabu. Populační PK analýza neidentifikovala lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin jako klinicky významný vliv na systémovou expozici dupilumabu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje.

#### *Tělesná hmotnost*

Minimální koncentrace dupilumabu byly nižší u subjektů s vyšší tělesnou hmotností, a to bez významného vlivu na účinnost. V klinických studiích s CRSwNP bylo exponováno dupilumabu pouze 6 pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 130$  kg.

#### *Pediatriká populace*

##### Atopická dermatitida

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměl věk vliv na clearance dupilumabu u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let. U pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se clearance zvyšuje s věkem, ale odpovídá doporučenému dávkování.

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk < 6 měsíců) nebo tělesnou hmotností < 5 kg s atopickou dermatitidou nebyla studována.

U dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou, kteří dostávali buď 200 mg (< 60 kg) nebo 300 mg ( $\geq 60$  kg) každý druhý týden, dosahovala průměrná minimální koncentrace dupilumabu  $\pm$ SD v ustáleném stavu  $54,5 \pm 27,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou, které ve studii AD-1652 dostávaly 300 mg ( $\geq 15$  kg) každé čtyři týdny (Q4W), se průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od  $76,3 \pm 37,2$   $\mu\text{g/ml}$ . V 16. týdnu ve studii AD-1434 u dětí ve věku od 6 do 11 let, u kterých bylo podávání zahájeno dávkou 300 mg ( $\geq 15$  kg) každé čtyři týdny (Q4W) a jejichž dávka byla zvýšena na 200 mg ( $\geq 15$  až  $< 60$  kg) nebo 300 mg ( $\geq 60$  kg) každý druhý týden (Q2W), se průměrná  $\pm$ SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od  $108 \pm 53,8$   $\mu\text{g/ml}$ . U dětí ve věku od 6 do 11 let, které dostávaly 300 mg Q4W, vyvolávají počáteční dávky 300 mg v den 1 a v den 15 podobnou expozici v ustáleném stavu jako úvodní dávka 600 mg v den 1, na základě farmakokinetických simulací.

U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou, které dostávaly buď 300 mg každé čtyři týdny (Q4W) ( $\geq 15$  až  $< 30$  kg) nebo 200 mg ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg) se průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od  $110 \pm 42,8$   $\mu\text{g/ml}$  resp. od  $109 \pm 50,8$   $\mu\text{g/ml}$ .

### Astma

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (ve věku  $< 6$  let) s astmatem nebyla studována.

Do studie QUEST bylo zařazeno celkem 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let. Průměrná minimální koncentrace dupilumabu  $\pm$ SD v ustáleném stavu dosahovala  $107 \pm 51,6$   $\mu\text{g/ml}$ , resp.  $46,7 \pm 26,9$   $\mu\text{g/ml}$  při dávce 300 mg, resp. 200 mg podávané každý druhý týden. U dospívajících pacientů nebyl po korekci na tělesnou hmotnost pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice související s věkem.

Ve studii VOYAGE byla farmakokinetika dupilumabu zkoumána u 270 pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem po subkutánním podání buď 100 mg Q2W (u 91 dětí s tělesnou hmotností  $< 30$  kg) nebo 200 mg Q2W (u 179 dětí s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg). Distribuční objem dupilumabu stanovený pomocí populační PK analýzy činí přibližně 3,7 l. Koncentrace v ustáleném stavu bylo dosaženo do týdne 12. Průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace v ustáleném stavu se pohybovala v rozmezí od  $58,4 \pm 28,0$   $\mu\text{g/ml}$  resp. od  $85,1 \pm 44,9$   $\mu\text{g/ml}$ . Simulace subkutánní dávky 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let s tělesnou hmotností  $\geq 15$  kg až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  kg až  $< 60$  kg vedla k předpokládaným minimálním koncentracím v ustáleném stavu podobným jako pozorované minimální koncentrace u 200 mg Q2W ( $\geq 30$  kg) resp. 100 mg Q2W ( $< 30$  kg). Simulace subkutánní dávky 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let s tělesnou hmotností  $\geq 15$  kg až  $< 60$  kg navíc vedla k předpokládaným minimálním koncentracím v ustáleném stavu podobným těm, které byly prokázány jako účinné u dospělých a dospívajících. Po poslední dávce v ustáleném stavu činil medián doby poklesu koncentrací dupilumabu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, 14–18 týdnů pro režim 100 mg Q2W, 200 mg Q2W nebo 300 mg Q4W.

### CRSwNP

CRSwNP se u dětí běžně nevyskytuje. Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk  $< 18$  let) s CRSwNP nebyla studována.

### PN

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk  $< 18$  let) s PN nebyla studována.

### Eozinofilní ezofagitida

Do studie TREET část A a B bylo zařazeno celkem 35 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s eozinofilní ezofagitidou s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg, kteří dostávali dávku 300 mg každý týden (QW). Průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace dupilumabu v ustáleném stavu se pohybovala v rozmezí  $227 \pm 95,3$   $\mu\text{g/ml}$ .

V klinické studii (EoE KIDS Part A) byla farmakokinetika dupilumabu zkoumána u 36 dětí ve věku od 1 roku do 11 let s EoE, které dostávaly dupilumab [ $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W)], průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace dupilumabu v ustáleném stavu se pohybovala v rozmezí  $163 \pm 60,8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Simulace u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let byly provedeny s populačním farmakokinetickým modelem k predikci minimálních koncentrací dupilumabu v ustáleném stavu takto:  $\geq 15$  až  $< 30$  kg při podávání 200 mg Q2W ( $170 \pm 78$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ );  $\geq 30$  až  $< 40$  kg při podávání 300 mg Q2W ( $158 \pm 63$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) nebo  $\geq 40$  kg při podávání 300 mg QW ( $276 \pm 99$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Minimální koncentrace v ustáleném stavu byly rovněž simulovány u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let a u pacientů o tělesnou hmotnosti  $\geq 30$  až  $< 40$  kg, kteří dostávali 300 mg Q2W ( $159 \pm 61$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

### CHOPN

CHOPN se u dětí běžně nevyskytuje. Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk  $< 18$  let) s CHOPN nebyla studována.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání (včetně farmakologických primárních cílových parametrů pro hodnocení bezpečnosti) a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mutagenní potenciál dupilumabu nebyl hodnocen; nicméně se neočekává, že by monoklonální protilátky vyvolávaly změnu DNA nebo chromozomů.

Studie kancerogenity nebyly u dupilumabu provedeny. Hodnocení dostupných důkazů týkajících se inhibice IL-4R $\alpha$  a toxikologických údajů ze studií na zvířatech se zástupnými protilátkami nenaznačují zvýšený kancerogenní potenciál dupilumabu.

Během reprodukční toxikologické studie prováděné u opic s použitím zástupné protilátky specifické pro opičí IL-4R $\alpha$  nebyly pozorovány žádné fetální abnormality při dávkách, které nasycují IL-4R $\alpha$ .

Rozšířené prenatální a postnatální vývojové studie neprokázaly žádné nežádoucí účinky u matek nebo potomků po dobu až 6 měsíců po porodu/narození.

Studie fertility provedené u samců a samic myší při použití zástupné protilátky proti IL-4R $\alpha$  neprokázaly žádné poškození fertility (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 80 (E 433)  
Trihydrát natrium-acetátu  
Ledová kyselina octová (E 260)  
Sacharosa  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

V případě potřeby lze předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabičce. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

##### Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I s ochranným krytem jehly, opatřené vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm.

Velikost balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka
- 2 předplněné injekční stříkačky
- Vícečetné balení obsahující 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

##### Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru

2 ml roztoku v injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I v předplněném peru, opatřeným vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm.

K dispozici je buď předplněné pero s kulatým víčkem a oválným kontrolním okénkem orámovaným šipkou nebo se čtvercovým víčkem s vroubkou a oválným kontrolním okénkem bez šipky.

Velikost balení:

- 1 předplněné pero
- 2 předplněná pera
- 6 předplněných per
- Vícečetné balení obsahující 6 předplněných per (2 balení po 3)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Úplný návod k podání přípravku Dupixent v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru je uveden na konci příbalové informace.

Roztok má být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, nemá se použít.

Po vyjmutí 300mg předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera z chladničky je třeba předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vytemperovat na teplotu do 25 °C ponecháním při pokojové teplotě po dobu 45 minut před podáním přípravku Dupixent.

Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero nesmí být vystaveny teplu nebo přímému slunečnímu záření a nesmí se protřepávat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po použití vložte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero do nádoby

(kontejneru), kterou nelze propíchnout, a zlikvidujte v souladu s místními předpisy. Tato nádoba se nesmí recyklovat.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. září 2017  
Datum posledního prodloužení registrace: 2. září 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dupilumab 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero k jednorázovému použití obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami křečička čínského (CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (1,14 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý sterilní roztok, který neobsahuje viditelné částice, s hodnotou pH přibližně 5,9.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Atopická dermatitida

*Dospělí a dospívající*

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

*Děti ve věku od 6 měsíců do 11 let*

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě těžké atopické dermatitidy u dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let, které jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

Astma

*Dospělí a dospívající*

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých a dospívajících od 12 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechaného oxidu dusnatého (FENO) (viz bod 5.1), jejichž nemoc není

dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách a zároveň dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

#### *Děti ve věku od 6 do 11 let*

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechaného oxidu dusnatého (FENO), viz bod 5.1, jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve středních až vysokých dávkách a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

#### Eozinofilní ezofagitida (EoE)

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty (viz bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, pro které je dupilumab indikován (viz bod 4.1).

### Dávkování

#### *Atopická dermatitida*

#### Dospělí

Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce.

#### Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

Doporučená dávka dupilumabu u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky (každý druhý týden)
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

#### *Děti ve věku od 6 do 11 let*

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 do 11 let je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg každé 4 týdny (Q4W)*, počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg každý druhý týden (Q2W)

\* Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W.



#### Děti ve věku od 6 měsíců do 5 let

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let je uvedena v tabulce 3.

**Tabulka 3: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg každé 4 týdny (Q4W)
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg každé 4 týdny (Q4W)

Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. Mohou být použity také topické inhibitory kalcineurinu, které však mají být vyhrazeny pouze pro problémové oblasti, jako jsou obličej, krk, intertriginózní oblasti a oblast genitálií.

U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby atopické dermatitidy zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se při pokračující léčbě po dobu delší než 16 týdnů mohou následně zlepšit. Pokud je nutné léčbu dupilumabem přerušit, mohou pacienti stále úspěšně znovu pokračovat v léčbě.

#### *Astma*

#### Dospělí a dospívající

Doporučená dávka dupilumabu u dospělých a dospívajících (od 12 let) je:

- Úvodní dávka 400 mg (dvě injekce po 200 mg), následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.
- U pacientů s těžkým astmatem užívajících perorální kortikosteroidy nebo u pacientů s těžkým astmatem a komorbidní středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů s komorbidní těžkou chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou je úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.

#### Děti ve věku od 6 do 11 let

Doporučená dávka dupilumabu u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let je uvedena v tabulce 4.

**Tabulka 4: Dávka dupilumabu pro subkutánní podání u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem**

Tělesná hmotnost	Úvodní dávka a následné dávky
15 kg až méně než 30 kg	300 mg každé 4 týdny (Q4W)
30 kg až méně než 60 kg	200 mg každý druhý týden (Q2W) nebo 300 mg každé 4 týdny (Q4W)
60 kg nebo více	200 mg každý druhý týden (Q2W)

U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní těžkou atopickou dermatitidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená v tabulce 2.

Pacienti užívající současně perorální kortikosteroidy mohou snížit dávku steroidů, jakmile léčbou dupilumabem dojde ke klinickému zlepšení (viz bod 5.1). Snižování dávky steroidů musí probíhat postupně (viz bod 4.4).

Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřeba pokračování v léčbě má být zvážena nejméně jednou ročně na základě lékařského vyhodnocení kontroly příznaků astmatu u pacienta.

## *Eozinofilní ezofagitida (EoE)*

Doporučená dávka dupilumabu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg je uvedena v tabulce 5.

**Tabulka 5: Dávka dupilumabu k subkutánnímu podání u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s EoE**

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Dávka</b>
15 kg až méně než 30 kg	200 mg každý druhý týden (Q2W)
30 kg až méně než 40 kg	300 mg každý druhý týden (Q2W)
40 kg nebo více	300 mg každý týden (QW)

Dupilumab je určen k dlouhodobé léčbě.

### Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky podávané každý týden je třeba podat dávku co nejdříve a začít s novým schématem od tohoto data.

V případě vynechání dávky podávané každý druhý týden je třeba aplikovat injekci do 7 dnů od vynechané dávky a poté pokračovat podle původního dávkovacího schématu. Pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, je třeba vyčkat do podání další dávky podle původního schématu.

V případě vynechání dávky podávané každé 4 týdny je třeba aplikovat injekci do 7 dnů od vynechané dávky a poté pokračovat podle původního dávkovacího schématu. Pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, je třeba podat dávku a začít s novým schématem od tohoto data.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (≥ 65 let) se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

#### *Tělesná hmotnost*

U pacientů ve věku od 12 let s astmatem nebo u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou není doporučena žádná úprava dávkování z důvodu tělesné hmotnosti (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s atopickou dermatitidou mladších 6 měsíců nebyly dosud stanoveny. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s tělesnou hmotností < 5 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s těžkým astmatem mladších 6 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s EoE mladších 1 roku nebo s tělesnou hmotností < 15 kg nebyly dosud stanoveny.

### Způsob podání

#### Subkutánní podání

Dupilumab v předplněném peru je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let. Dupilumab v předplněné injekční stříkačce je určen k použití u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců. Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 2 let.

Dupilumab se podává subkutánní injekcí do stehna nebo do břišní krajiny, s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku. Pokud injekci aplikuje jiná osoba, může být podána také do horní části paže.

Jedna předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

U indikací, které vyžadují úvodní dávku 400 mg (viz Dávkování v bodě 4.2) mají být podány dvě 200mg injekce postupně do různých míst aplikace injekce.

Doporučuje se střídat místo vpichu při každé injekci. Dupilumab nesmí být aplikován do citlivé nebo poškozené kůže a do oblastí kůže s přítomností modřin nebo jizev.

Pacient si může aplikovat dupilumab sám nebo může injekci aplikovat pečující osoba, pokud lékař usoudí, že je takový postup vhodný. Před použitím musí každý pacient a/nebo pečovatel absolvovat náležité zaškolení v náviku přípravy a podání dupilumabu v souladu s „Návodem k použití“ na konci příbalové informace. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl dupilumab podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let má být dupilumab podáván pečující osobou.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Akutní exacerbace astmatu nebo CHOPN

Dupilumab se nemá používat k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací astmatu nebo CHOPN. Dupilumab se nemá používat k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus.

#### Kortikosteroidy

Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. Je-li to vhodné, dávka kortikosteroidů se má snižovat postupně a probíhat pod přímou kontrolou lékařem. Snižování dávky kortikosteroidů může být spojeno se systémovými příznaky z vysazení a/nebo může demaskovat potíže, které byly předtím systémovou léčbou kortikosteroidy potlačeny.

Biomarkery zánětu typu 2 mohou být potlačeny systémovou léčbou kortikosteroidy. To je třeba vzít v úvahu při určení stavu zánětu typu 2 u pacientů užívajících perorální kortikosteroidy (viz bod 5.1).

#### Hypersenzitivita

Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděné), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce, angioedému a sérové nemoci/reakcí podobných sérové nemoci. Anafylaktické reakce a angioedém se objevily během minut až do sedmi dnů po podání injekce dupilumabu (viz bod 4.8).

## Eozinofilní stavy

U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). U dospělých pacientů s komorbidním astmatem léčených dupilumabem nebo užívajících placebo, kteří se zúčastnili programu zaměřeného na vývoj chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP), byly hlášeny případy vaskulitidy konzistentní s EGPA. Lékaři mají u svých pacientů s eozinofilií věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, rozvoji srdečních komplikací a/nebo neuropatie. U pacientů léčených pro astma se může objevit závažná systémová eozinofilie, projevující se někdy klinickými známkami eozinofilní pneumonie nebo vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou, což jsou stavy, které se často léčí systémovými kortikosteroidy. Tyto příhody mohou být obvykle, ale ne vždy, spojeny se snížením dávky perorálních kortikosteroidů.

## Parazitární infekce (helmintózy)

Pacienti se známými parazitárními infekcemi (helmintózami) byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Dupilumab může ovlivňovat imunitní odpověď proti parazitárním infekcím (helmintózám) tím, že inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13. Pacienti s preexistujícími parazitárními infekcemi (helmintózami) mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. U dětí ve věku od 6 do 11 let, které se zúčastnily programu zaměřeného na vývoj dětského astmatu (bod 4.8), byly hlášeny případy enterobiózy.

## Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

U dupilumabu byly hlášeny příhody související s konjunktivitidou a keratitidou, zejména u pacientů s atopickou dermatitidou. Někteří pacienti hlásili poruchy zraku (např. rozmazané vidění) spojené s konjunktivitidou nebo keratitidou (viz bod 4.8).

Pacienti mají být poučeni, aby svému zdravotnickému pracovníkovi hlásili nový nástup nebo zhoršení očních příznaků.

Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření (viz bod 4.8).

## Pacienti s komorbidním výskytem astmatu

Pacienti léčení dupilumabem, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo ukončovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být po vysazení dupilumabu pečlivě sledováni.

## Očkování

Je třeba se vyhnout současné aplikaci živých nebo živých atenuovaných vakcín s dupilumabem, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Doporučuje se, aby měli pacienti před zahájením léčby dupilumabem aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci živými a živými atenuovanými vakcínami v souladu se současnými doporučenými imunizačními postupy. Nejsou k dispozici klinické údaje k podpoře konkrétnějších pokynů pro podávání živých nebo živých atenuovaných vakcín u pacientů léčených dupilumabem. Byly hodnoceny imunitní odpovědi na vakcínu Tdap a polysacharidovou meningokokovou vakcínu (viz bod 4.5).

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## Polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (1,14 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Imunitní odpovědi na vakcinaci byly hodnoceny ve studii, ve které byli pacienti s atopickou dermatitidou léčeni dupilumabem v dávce 300 mg jednou týdně po dobu 16 týdnů. Po 12 týdnech léčby dupilumabem byli pacienti očkováni vakcínou Tdap (závislá na T buňkách) a polysacharidovou meningokokovou vakcínou (nezávislá na T buňkách) a o 4 týdny později byla hodnocena imunitní odpověď. Protilátková odpověď na vakcínu proti tetanu a polysacharidovou meningokokovou vakcínu byla podobná u pacientů léčených dupilumabem i užívajících placebo. Ve studii nebyly zaznamenány žádné nežádoucí interakce mezi neživými vakcínami a dupilumabem.

Pacienti používající dupilumab proto mohou být souběžně očkováni inaktivovanou nebo neživou vakcínou. Informace týkající se živých vakcín viz bod 4.4.

V klinické studii u pacientů s atopickou dermatitidou byly hodnoceny účinky dupilumabu na farmakokinetiku (PK) substrátů CYP. Údaje shromážděné v této studii neprokázaly klinicky významné účinky dupilumabu na aktivitu CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP2C9.

Účinek dupilumabu na PK souběžně podávaných léčivých přípravků se nepředpokládá. Na základě populační analýzy neměly běžné souběžně podávané léčivé přípravky u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem žádný vliv na farmakokinetiku dupilumabu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se dupilumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda je systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poruchu fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a otoku), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Dalším nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě EoE nebo CHOPN byla modřina v místě injekce. U pacientů s CHOPN byly hlášeny další nežádoucí účinky, jako je indurace v místě injekce, vyrážka v místě injekce a dermatitida v místě injekce. Vzácně byly hlášeny případy sérové nemoci, reakce podobné sérové nemoci, anafylaktické reakce a ulcerózní keratitidy (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti dupilumabu uvedené v tabulce 6 byly získány převážně z 12 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, včetně pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem a CRSwNP. Tyto zahrnovaly 4 206 pacientů dostávajících dupilumab a 2 326 pacientů dostávajících placebo během kontrolovaného období, což je reprezentativní pro celkový bezpečnostní profil dupilumabu.

V tabulce 6 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo po uvedení přípravku na trh podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 6: Přehled nežádoucích účinků**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Infekce a infestace</i>	Časté	Konjunktivitida* Herpes úst*
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté Vzácné	Angioedém# Anafylaktická reakce Sérová nemoc Reakce podobná sérové nemoci
<i>Poruchy oka</i>	Časté Méně časté  Vzácné	Alergická konjunktivitida* Keratitida*# Blefaritida*† Svědění oka*† Suché oko*† Ulcerózní keratitida*†#
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Méně časté	Vyrážka v obličeji#
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	Artralgie#
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin)

\* Poruchy oka a herpes úst se vyskytly převážně ve studiích atopické dermatitidy.

† Frekvence výskytu svědění oka, blefaritidy a suchého oka byla časté a frekvence výskytu ulcerózní keratitidy byla ve studiích atopické dermatitidy méně časté.

# Z hlášení po uvedení přípravku na trh.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypersenzitivita*

Po podání dupilumabu byly hlášeny případy anafylaktické reakce, angioedému a sérové nemoci / reakce podobné sérové nemoci (viz bod 4.4).

### *Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou*

Konjunktivitida a keratitida se vyskytovaly častěji u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab ve srovnání s placebem ve studiích atopické dermatitidy. Většina pacientů s konjunktivitidou nebo keratitidou se uzdravila nebo uzdravovala během období léčby. V dlouhodobé studii OLE atopické dermatitidy (AD-1225) zůstala míra výskytu konjunktivitidy a keratitidy po 5 letech podobná jako v rameni s dupilumabem v placebem kontrolovaných studiích atopické dermatitidy. U pacientů s astmatem a CHOPN byla frekvence konjunktivitidy a keratitidy nízká a byla u dupilumabu a placeba podobná. U pacientů s CRSwNP a prurigo nodularis (PN) byla frekvence konjunktivitidy vyšší u dupilumabu než u placeba, i když nižší než u pacientů s atopickou dermatitidou. V rámci programu zaměřeného na vývoj CRSwNP nebo PN nebyly hlášeny případy keratitidy. U pacientů s EoE byla frekvence konjunktivitidy nízká a byla u dupilumabu a placeba podobná. V programu zaměřeném na vývoj EoE nebyly hlášeny žádné případy keratitidy (viz bod 4.4).

### *Herpetický ekzém*

Výskyt herpetického ekzému byl hlášen u < 1 % pacientů ve skupině užívající dupilumab a u < 1 % pacientů ve skupině užívající placebo v 16týdenních studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů. V 52týdenní studii hodnotící dupilumab + TCS u atopické dermatitidy u dospělých pacientů byl výskyt herpetického ekzému hlášen u 0,2 % pacientů ve skupině dupilumab + TCS a u 1,9 % pacientů ve skupině placebo + TCS. Tato míra výskytu zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 5 let.

### *Eozinofilie*

U pacientů léčených dupilumabem v indikacích atopická dermatitida, astma, CRSwNP a CHOPN byl pozorován vyšší průměrný počáteční nárůst počtu eozinofilů z výchozích hodnot v porovnání s pacienty užívajícími placebo. V průběhu hodnocené léčby klesl počet eozinofilů na hodnoty blízké se výchozím hodnotám a k výchozí hodnotě se vrátil během otevřené prodloužené studie bezpečnosti astmatu (TRAVERSE). Průměrné počty eozinofilů v krvi klesly do 20. týdne pod výchozí hodnotu a v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) se udržovaly až po dobu 5 let. Ve srovnání s placebem nebylo u PN (studie PRIME a PRIME2) pozorováno žádné zvýšení průměrného počtu eozinofilů v krvi. Průměr a medián počtu eozinofilů v krvi v průběhu hodnocené léčby ve studii u EoE a CHOPN (BOREAS a NOTUS) klesly na hodnoty blízké se výchozím hodnotám nebo zůstaly pod výchozími hodnotami.

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou ( $\geq 5000$  buněk/ $\mu$ l) byl hlášen u < 3 % pacientů léčených dupilumabem a u < 0,5 % pacientů užívajících placebo (studie SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST a VOYAGE; SINUS-24 a SINUS-52; PRIME a PRIME2; TREET část A a B; BOREAS a NOTUS).

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou ( $\geq 5000$  buněk/ $\mu$ l) byl hlášen u 8,4 % pacientů léčených dupilumabem a u 0 % pacientů dostávajících placebo ve studii AD-1539 s mediánem počtu eozinofilů klesajícím pod výchozí hodnotu na konci léčebného období.

### *Infekce*

V 16týdenních klinických studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů byly hlášeny závažné infekce u 1,0 % pacientů užívajících placebo a 0,5 % pacientů léčených dupilumabem. V 52týdenní studii atopické dermatitidy CHRONOS u dospělých pacientů byly závažné infekce hlášeny u 0,6 % pacientů užívajících placebo a 0,2 % pacientů léčených dupilumabem. Míra výskytu závažných infekcí zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 5 let.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií astmatu nebyl pozorován nárůst celkové incidence infekcí u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s placebem. Ve 24týdenních

souhrnných bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,0 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,1 % pacientů užívajících placebo. V 52týdenní studii QUEST byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,4 % pacientů léčených placebem.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií CRSwNP nebyl pozorován nárůst v celkovém výskytu infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. V 52týdenní studii SINUS-52 byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,3 % pacientů užívajících placebo.

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií PN nebyl pozorován nárůst v celkové incidenci infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. V souhrnných bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,3 % pacientů léčených placebem.

Ve 24týdenních souhrnných bezpečnostních údajích ze studií EoE TREET (část A a B) byla celková incidence infekcí u dupilumabu numericky vyšší (32,0 %) v porovnání s placebem (24,8 %). Ve studii EoE KIDS (část A) byla celková incidence infekcí u placebo numericky vyšší (41,2 %) v porovnání s dupilumabem (35,8 %). Ve 24týdenních souhrnných bezpečnostních údajích ze studie EoE TREET (část A a B) byly závažné infekce hlášeny u 0,5 % pacientů léčených dupilumabem a 0 % pacientů užívajících placebo. Ve studii EoE KIDS (část A) nebyly hlášeny žádné závažné infekce. Infekce horních cest dýchacích zahrnující mimo jiné covid-19, sinusitidu a infekci horních cest dýchacích, byly numericky vyšší u dupilumabu (17,2 %) v porovnání s placebem (10,3 %) ve studii EoE TREET (část A a B) a u dupilumabu (26,9 %) v porovnání s placebem (20,6 %) ve studii EoE KIDS (část A).

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinických studií CHOPN nebyl pozorován nárůst v celkové incidenci infekcí u dupilumabu v porovnání s placebem. Závažné infekce byly hlášeny u 4,9 % pacientů léčených dupilumabem a u 4,8 % pacientů léčených placebem.

### *Imunogenita*

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i u dupilumabu možnost vzniku imunogenity.

Odpovědi s tvorbou protilátek proti léčivu (ADA, anti-drug-antibodies) nebyly obecně spojeny s dopadem na expozici, bezpečnost nebo účinnost dupilumabu.

Přibližně u 5 % pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem nebo CRSwNP, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji ADA proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 2 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek. Podobné výsledky byly pozorovány u dospělých pacientů s PN, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 24 týdnů, u pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 11 let) s atopickou dermatitidou, kteří dostávali buď dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W nebo 300 mg Q4W po dobu 16 týdnů a u pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem, kteří dostávali dupilumab 100 mg Q2W nebo 200 mg Q2W po dobu 52 týdnů. Podobné odpovědi ADA byly pozorovány u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou léčených dupilumabem v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) po dobu až 5 let.

Přibližně u 16 % dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab 300 mg nebo 200 mg Q2W po dobu 16 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu; přibližně 3 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 5 % vykazovalo přítomnost neutralizačních protilátek.

Přibližně u 9 % pacientů s astmatem, kteří dostávali dupilumab 200 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu. Přibližně 4 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 4 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek.

Přibližně u 1 % pacientů ve věku od 1 roku s EoE, kteří dostávali dupilumab 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  až  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  až  $< 30$  kg) nebo 100 mg Q2W ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg) po



dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu; pacienti nevykazovali přetrvávající odpověď ADA ani přítomnosti neutralizačních protilátek.

Přibližně u 8 % pacientů s CHOPN, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji protilátek proti dupilumabu. Přibližně 3 % pacientů vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 3 % pacientů vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek.

Bez ohledu na věk nebo populaci byla až u 7 % pacientů zařazených do skupin s placebem zjištěna pozitivita na protilátky proti dupilumabu. Až 3 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a až 2 % vykazovalo přítomnost neutralizačních protilátek.

Méně než 1 % pacientů, kteří dostávali dupilumab ve schválených režimech, vykazovalo vysoké titry ADA odpovědi spojené se sníženou expozicí a účinností. Kromě uvedeného byl zaznamenán jeden pacient se sérovou nemocí a jeden s reakcí podobnou sérové nemoci (< 0,1 %), které byly spojeny s vysokými titry ADA (viz bod 4.4).

## Pediatrická populace

### *Atopická dermatitida*

#### Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii s 250 pacienty ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD-1526). Bezpečnostní profil dupilumabu u těchto pacientů sledovaný do 16. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou.

#### Děti od ve věku od 6 do 11 let

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii u 367 pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (AD-1652). Bezpečnostní profil dupilumabu při současném podávání TCS sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou.

#### Děti ve věku od 6 měsíců do 5 let

Bezpečnost dupilumabu při současném podávání TCS byla hodnocena ve studii u 161 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, která zahrnovala podskupinu 124 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou (AD-1539). Bezpečnostní profil dupilumabu při současném podávání TCS sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let s atopickou dermatitidou.

#### Atopická dermatitida na ruce a nohou

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 27 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na ruce a nohou (AD-1924). Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný do 16. týdne byl u těchto pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve studiích u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců se středně těžkou až těžkou AD.

### *Astma*

#### Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

Do 52týdenní studie QUEST bylo zařazeno celkem 107 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s astmatem. Bezpečnostní profil byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 89 dospívajících pacientů, kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené studie u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem (TRAVERSE). V této studii byli pacienti sledováni po dobu až 96 týdnů. Bezpečnostní profil dupilumabu ve studii

TRAVERSE odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích léčby astmatu v délce trvání až 52 týdnů.

#### Děti ve věku od 6 do 11 let

U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem (VOYAGE) byl další nežádoucí účinek enterobióza hlášen u 1,8 % (5 pacientů) ve skupinách s dupilumabem a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Všechny případy enterobiózy byly mírné až středně závažné a pacienti se uzdravili po léčbě antihelmintiky bez nutnosti přerušení léčby dupilumabem.

U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byla eozinofilie (počet eozinofilů v krvi  $\geq 3\ 000$  buněk/ $\mu$ l nebo považovaná zkoušejícím za nežádoucí účinek) hlášena u 6,6 % ve skupinách s dupilumabem a 0,7 % ve skupině s placebem. Většina případů eozinofilie byla mírná až středně závažná a nebyla spojena s klinickými příznaky. Tyto případy byly přechodné, s postupem času se snižovaly a nevedly k přerušení léčby dupilumabem.

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v otevřené prodloužené studii (EXCURSION) u dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem, které se dříve účastnily studie VOYAGE. Z 365 pacientů, kteří vstoupili do studie EXCURSION, 350 pacientů dokončilo 52 týdnů léčby a 228 pacientů dokončilo 104 týdnů kumulativní délky léčby (studie VOYAGE a EXCURSION). Dlouhodobý bezpečnostní profil dupilumabu ve studii EXCURSION odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotní studii léčby astmatu (VOYAGE) v délce trvání 52 týdnů.

#### *EoE*

#### *Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)*

Do studií TREET (část A a B) bylo zařazeno celkem 99 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE. Pozorovaný bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých.

#### *Děti ve věku od 1 roku do 11 let*

Bezpečnost dupilumabu byla hodnocena ve studii u 101 dětí ve věku od 1 roku do 11 let s EoE (EoE KIDS část A). Bezpečnostní profil dupilumabu u těchto pacientů odpovídal až do 16. týdne bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE.

Celkem 98 pacientům, kteří dokončili část A, byla poskytnuta možnost zařazení do prodloužené 36týdenní studie aktivní léčby (EoE-KIDS část B). Bezpečnostní profil dupilumabu pozorovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu.

#### Dlouhodobá bezpečnost

##### *Atopická dermatitida*

Bezpečnostní profil dupilumabu + TCS (CHRONOS) u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou sledovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu. Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v otevřené prodloužené studii u pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD-1434). Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studiích AD-1526, AD-1652 a AD-1539. Dlouhodobý bezpečnostní profil dupilumabu pozorovaný u dětí a dospívajících odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou.

V multicentrické otevřené prodloužené (OLE) studii fáze 3 (AD-1225) byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost opakovaných dávek dupilumabu u 2 677 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD exponovaných dávkou 300 mg týdně (99,7 %), včetně 179 pacientů, kteří ve studii dokončili léčbu v délce trvání alespoň 260 týdnů. Dlouhodobý bezpečnostní profil pozorovaný v této studii po dobu až

5 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dupilumabu pozorovanému v kontrolovaných studiích.

#### *Astma*

Bezpečnostní profil dupilumabu v 96týdenní dlouhodobé studii bezpečnosti (TRAVERSE) odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích léčby astmatu v délce trvání až 52 týdnů.

Bezpečnostní profil dupilumabu u dětí s astmatem ve věku od 6 do 11 let, které se zúčastnily 52týdenní dlouhodobé studie bezpečnosti (EXCURSION), odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotní studii léčby astmatu (VOYAGE) v délce trvání 52 týdnů.

#### *CRSwNP*

Bezpečnostní profil dupilumabu u dospělých pacientů s CRSwNP sledovaný do 52. týdne odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve 24. týdnu.

#### *Eozinofilní ezofagitida*

Bezpečnostní profil dupilumabu sledovaný do týdne 52 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let (TREET část C) a u dětí ve věku od 1 roku do 11 let (EoE KIDS část B) byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému ve 24. týdnu ve studii TREET část A a B a v 16. týdnu ve studii EoE KIDS část A.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky, látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH05.

#### Mechanismus účinku

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která inhibuje signální dráhu interleukinu-4 a interleukinu 13. Dupilumab inhibuje signální dráhu IL4 prostřednictvím receptoru typu I (IL4R $\alpha$ / $\gamma$ c) a signální dráhu IL-4 a IL-13 prostřednictvím receptoru typu II (IL-4R $\alpha$  / IL-13R $\alpha$ ). IL-4 a IL-13 představují hlavní hnací faktory zánětlivého onemocnění typu 2 u člověka, jako jsou atopická dermatitida, astma a EoE. Blokování dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede u pacientů k poklesu řady mediátorů zánětu typu 2.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích atopické dermatitidy byla léčba dupilumabem spojena s poklesem koncentrace biomarkerů imunity typu 2, jako jsou chemokin TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v séru a alergen specifického IgE v séru. Při léčbě dupilumabem byla u

dospělých a dospívajících s atopickou dermatitidou pozorována redukce laktátdehydrogenázy (LDH), což je biomarker spojený s aktivitou a závažností onemocnění u AD.

U dospělých a dospívajících pacientů s astmatem vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací eotaxinu-3, celkového IgE, alergen specifických IgE, TARC a periostinu, biomarkerů zánětu typu 2 hodnocených v klinických studiích. Tento pokles biomarkerů zánětu typu 2 byl u režimu 200 mg Q2W a 300 mg Q2W srovnatelný. U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací celkového IgE, alergen specifických IgE a TARC, biomarkerů zánětu typu 2 hodnocených v klinických studiích. Uvedené markery se po dvou týdnech léčby blížily maximální supresi, vyjma IgE, u nichž docházelo k pomalejšímu poklesu. Tyto účinky přetrvávaly po celou dobu léčby.

### Klinická účinnost a bezpečnost u atopické dermatitidy

#### *Dospívající s atopickou dermatitidou (ve věku od 12 do 17 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu v monoterapii u dospívajících pacientů byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1526) u 251 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD), definovanou celkovým skóre Investigator's Global Assessment (IGA – globální hodnocení lékařem)  $\geq 3$  v celkovém hodnocení lézí AD na stupnici závažnosti od 0 do 4, hodnotou skóre plochy a závažnosti ekzému EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  na stupnici od 0 do 72 a minimálním postižením povrchu těla (BSA)  $\geq 10$  %. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na lokální léky.

Pacienti dostávali subkutánní (s. c.) injekce dupilumabu podávané buď jako 1) úvodní dávku dupilumabu 400 mg (dvě injekce po 200 mg) v den 1, následovanou dávkou 200 mg jednou za dva týdny (Q2W) u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $<60$  kg nebo úvodní dávku 600 mg dupilumabu (dvě 300 mg injekce) v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q2W u pacientů s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg; nebo 2) úvodní dávku dupilumabu 600 mg (dvě injekce po 300 mg) v den 1, následovanou dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W) bez ohledu na výchozí tělesnou hmotnost; nebo 3) odpovídající placebo. Pokud bylo zapotřebí potlačit netolerovatelné symptomy atopické dermatitidy, bylo pacientům povoleno užívat záchranou léčbu podle uvážení zkoušejícího. Pacienti, kteří dostávali záchranou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

V této studii byl průměrný věk 14,5 let, průměrná tělesná hmotnost byla 59,4 kg, 41,0 % zařazených pacientů byly ženy, 62,5 % zařazených bylo bílé rasy, 15,1 % zařazených byli Asiaté a 12,0 % zařazených pacientů bylo černé pleti. 46,2 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 53,8 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD), průměrná hodnota BSA činila 56,5 % a 42,4 % pacientů již užívalo systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre plochy a závažnosti ekzému EASI činila 35,5, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS (Numerical Rating Scale) činilo 7,6, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 21,0 a průměrná výchozí hodnota Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) činila 13,6. Celkově mělo 92,0 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 65,6 % pacientů mělo alergickou rinitidu, 53,6 % pacientů mělo astma a 60,8 % pacientů mělo potravinovou alergii.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body, a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o nejméně 75 % (EASI-75) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou.

#### Klinická odpověď

Výsledky účinnosti v 16. týdnu ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou jsou uvedeny v tabulce 7.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týdnu ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou (FAS)**

	AD-1526(FAS) <sup>a</sup>	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) a 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
<b>Randomizovaní pacienti</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 nebo 1 <sup>b</sup> , % respondérů <sup>c</sup>	2,4 %	24,4 % <sup>d</sup>
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	12,9 %	61,0 % <sup>d</sup>
EASI-75, % respondérů <sup>c</sup>	8,2 %	41,5 % <sup>d</sup>
EASI-90, % respondérů <sup>c</sup>	2,4 %	23,2 % <sup>d</sup>
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % <sup>d</sup> (3,99)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % <sup>d</sup> (3,43)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů <sup>c</sup>	4,8 %	36,6 % <sup>d</sup>
CDLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	19,7 %	60,6 % <sup>e</sup>
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	9,5 %	63,4 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako subjekt s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u kterého došlo k redukcí o ≥ 2 body na stupnici 0-4 IGA.

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry (58,8 % resp. 20,7 % v rameni s placebem resp. v rameni s dupilumabem).

<sup>d</sup> Hodnota  $p < 0,0001$  (statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu)

<sup>e</sup> Nominální hodnota  $p < 0,0001$

Vyšší procento pacientů randomizovaných do skupiny s placebem potřebovalo záchrannou léčbu (lokální kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy nebo systémová nesteroidní imunosupresiva) než ve skupině s dupilumabem (58,8 %, resp. 20,7 %).

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 4. týdnu,  $p < 0,001$ ), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem než ve skupině s placebem, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval

Ve skupině s dupilumabem bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem, dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí celkového skóre POEM a CDLQI.

Dlouhodobá účinnost dupilumabu u dospívajících pacientů se středně těžkou až těžkou AD, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem, byla hodnocena v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvává až do 52. týdne.

#### *Pediatrická populace (ve věku od 6 do 11 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu u pediatrických pacientů se současným podáním TCS byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1652) u 367 subjektů ve věku od 6 do 11 let, s těžkou AD definovanou hodnotou skóre IGA 4 (na stupnici od 0 do 4), hodnotou skóre EASI ≥ 21 (na stupnici od 0 do 72) a minimálním postižením povrchu těla (BSA) ≥ 15 %. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na topické léčivé přípravky. Zařazení bylo stratifikováno podle výchozí tělesné hmotnosti (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q2W + TCS s výchozí tělesnou hmotností < 30 kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou dávkou 100 mg Q2W od 2. týdne do 14. týdne, a pacienti s výchozí tělesnou hmotností ≥ 30 kg dostávali úvodní dávku 400 mg v den 1, následovanou dávkou 200 mg Q2W od 2. týdne do 14. týdne. Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS dostávali úvodní dávku 600 mg v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne, bez ohledu na tělesnou hmotnost.

V této studii byl průměrný věk 8,5 roku, medián tělesné hmotnosti byl 29,8 kg, 50,1 % zařazených pacientů byly ženy, 69,2 % zařazených bylo bílé pleti, 16,9 % zařazených bylo černé pleti a 7,6 % zařazených byli Asiaté. Výchozí průměrné postižení BSA činilo 57,6 % a 16,9 % pacientů již užívalo systémová nesteroidní imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 37,9 a týdenní průměrné skóre závažnosti svědění činilo 7,8 na stupnici od 0 do 10, průměrná výchozí hodnota skóre SCORAD činila 73,6, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 20,9 a průměrná výchozí hodnota CDLQI činila 15,1. Celkově mělo 91,7 % subjektů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 64,4 % mělo potravinovou alergii, 62,7 % mělo jiné alergie, 60,2 % mělo alergickou rinitidu a 46,7 % mělo astma.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body a podíl pacientů se zlepšením EASI skóre o nejméně 75 % v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou.

### Klinická odpověď

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky podle výchozí tělesné hmotnosti pro schválené dávkovací režimy

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti dupilumabu při současném podávání TCS ve studii AD-1652 v 16. týdnu (FAS)<sup>a</sup>**

	Dupilumab 300 mg Q4W <sup>d</sup> + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2W <sup>e</sup> + TCS	Placebo + TCS
	(n=122)	(n=123)	(n=59)	(n=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 nebo 1 <sup>b</sup> , % respondérů <sup>c</sup>	32,8 % <sup>f</sup>	11,4 %	39,0 % <sup>h</sup>	9,7 %
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	91,0 % <sup>f</sup>	43,1 %	86,4 % <sup>g</sup>	43,5 %
EASI-75, % respondérů <sup>c</sup>	69,7 % <sup>f</sup>	26,8 %	74,6 % <sup>g</sup>	25,8 %
EASI-90, % respondérů <sup>c</sup>	41,8 % <sup>f</sup>	7,3 %	35,6 % <sup>h</sup>	8,1 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-82,1 % <sup>f</sup> (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % <sup>g</sup> (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-54,6 % <sup>f</sup> (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % <sup>g</sup> (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů <sup>c</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,3 %	61,4 % <sup>g</sup>	12,9 %
CDLQI, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-10,6 <sup>f</sup> (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 <sup>g</sup> (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	77,3 % <sup>g</sup>	38,8 %	80,8 % <sup>g</sup>	35,8 %
POEM, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-13,6 <sup>f</sup> (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 <sup>g</sup> (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	81,7 % <sup>g</sup>	32,0 %	79,3 % <sup>g</sup>	31,1 %

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže).

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

<sup>d</sup> V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2).

<sup>e</sup> V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí tělesná hmotnost  $\geq 30$  kg).

<sup>f</sup> Hodnota  $p < 0,0001$  (statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu)

<sup>g</sup> Nominální hodnota  $p < 0,0001$

<sup>h</sup> Nominální hodnota  $p = 0,0002$

Větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS dosáhl zlepšení maximálního skóre pruritu NRS ve srovnání s placebem + TCS (definovaným jako zlepšení o  $\geq 4$  body ve 4. týdnu).

Ve skupinách s dupilumabem bylo ve srovnání s placebem v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem, dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím, měřeno pomocí celkového skóre POEM a CDLQI v 16. týdnu ve srovnání s placebem.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem + TCS, byly hodnoceny v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvává až do 52. týdne. Někteří pacienti, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q4W + TCS vykazovali další klinický přínos při eskalaci na dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studiích AD-1526 a AD-1652.

#### *Pediatrická populace (ve věku od 6 měsíců do 5 let)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AD-1539) u 162 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou AD (populace ITT) definovanou hodnotou skóre IGA  $\geq 3$  (na stupnici od 0 do 4), hodnotou skóre EASI  $\geq 16$  (na stupnici od 0 až 72) a minimálním postižením BSA  $\geq 10$ . Ze 162 pacientů mělo 125 pacientů závažnou AD definovanou hodnotou skóre IGA 4. Pacienti vhodní pro zařazení do této studie měli předchozí nedostatečnou odpověď na topické léčivé přípravky. Zařazení bylo stratifikováno podle výchozí tělesné hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg a  $\geq 15$  až  $< 30$  kg).

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 5$  až  $< 15$  kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou 200 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne a pacienti s výchozí tělesnou hmotností  $\geq 15$  až  $< 30$  kg dostávali úvodní dávku 300 mg v den 1, následovanou 300 mg Q4W od 4. týdne do 12. týdne. Pacientům bylo dle uvážení zkoušejícího povoleno užívat záchrannou léčbu. Pacienti, kteří dostávali záchrannou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

Ve studii AD-1539 byl průměrný věk 3,8 roku, medián tělesné hmotnosti byl 16,5 kg, 38,9 % zařazených pacientů byly ženy, 68,5 % zařazených bylo bílé rasy, 18,5 % zařazených pacientů bylo černé pleti a 6,2 % byli Asijci. Výchozí průměrná hodnota BSA činila 58,4 % a 15,5 % pacientů již užívalo systémová nesteroidní imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 34,1 a týdenní průměrné skóre závažnosti svědění činilo 7,6 na stupnici od 0 do 10. Celkově mělo 81,4 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 68,3 % mělo potravinovou alergii, 52,8 % mělo jiné alergie, 44,1 % mělo alergickou rinitidu a 25,5 % mělo astma.

Tyto výchozí charakteristiky onemocnění byly srovnatelné mezi populacemi se středně těžkou až těžkou a těžkou AD.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže, se zlepšením minimálně o 2 body) a podíl pacientů, kteří dosáhli EASI-75 (zlepšení skóre EASI o nejméně 75 %) v 16. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 („čistá“) nebo 1 („téměř čistá“) v 16. týdnu.

#### Klinická odpověď

Výsledky účinnosti v 16. týdnu ve studii AD-1539 jsou uvedeny v tabulce 9.

**Tabulka 9: výsledky účinnosti dupilumabu se současným podáváním TCS ve studii AD-1539 v 16. týdnu (FAS)<sup>a</sup>**

	<b>Dupilumab 200 mg (5 až &lt; 15 kg) nebo 300 mg (15 až &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (populace ITT) (n=83)<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + TCS (populace ITT) (n=79)</b>	<b>Dupilumab 200 mg (5 až &lt; 15 kg) nebo 300 mg (15 až &lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS (populace s těžkou AD) (n=63)</b>	<b>Placebo + TCS (populace s těžkou AD) (n=62)</b>
IGA 0 nebo 1 <sup>b,c</sup>	27,7 % <sup>e</sup>	3,9 %	14,3 % <sup>f</sup>	1,7 %
EASI-50, % respondérů <sup>c</sup>	68,7 % <sup>e</sup>	20,2 %	60,3 % <sup>g</sup>	19,2 %
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0 % <sup>e</sup>	10,7 %	46,0 % <sup>g</sup>	7,2 %
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3 % <sup>e</sup>	2,8 %	15,9 % <sup>h</sup>	0 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-70,0 % <sup>e</sup> (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % <sup>g</sup> (5,01)	-10,3 % (5,16)
Nejhorší škrábání/svědění NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	-49,4 % <sup>e</sup> (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 <sup>g</sup> (5,35)	0,5 (5,40)
Nejhorší škrábání/svědění NRS (zlepšení o ≥4 body) <sup>e,*</sup>	48,1 % <sup>e</sup>	8,9 %	42,3 % <sup>i</sup>	8,8 %
Kvalita spánku pacienta NRS, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	2,0 <sup>e</sup> (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 <sup>g</sup> (0,25)	0,2 (0,25)
Bolest pacientovy kůže NRS, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)*	-3,9 <sup>e</sup> (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 <sup>g</sup> (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)*	-12,9 <sup>e</sup> (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 <sup>g</sup> (0,93)	-2,5 (0,95)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

<sup>b</sup> Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže).

<sup>c</sup> Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu (62 % a 19 % v rameni s placebem a dupilumabem) nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

<sup>d</sup> V den 1 pacienti dostali 200 mg (5 až < 15 kg) nebo (15 až < 30 kg) dupilumabu.

<sup>e</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>f</sup> nominální hodnota  $p < 0,05$ ; <sup>g</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>h</sup> nominální hodnota  $p < 0,005$ ; <sup>i</sup> nominální hodnota  $p < 0,001$ .

\* Výsledky hlášené pečovatelem.

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre nejhoršího škrábání/svědění NRS (definovaného jako zlepšení o  $\geq 4$  body již ve 3. týdnu; nominální hodnota  $p < 0,005$ ), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS než ve skupině dostávající placebo + TCS, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval.

V této studii dupilumab významně zlepšil kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí CDLQI (u 85 pacientů ve věku od 4 do 5 let) a IDQOL (u 77 pacientů ve věku od 6 měsíců do 3 let). V populaci ITT byly pozorovány větší LS průměrné změny skóre CDLQI a IDQOL oproti výchozím hodnotám do 16. týdne ve skupině s dupilumabem + TCS (-10,0 a -10,9) ve srovnání se skupinou s placebem + TCS (-2,5 a -2,0), ( $p < 0,0001$ ). Podobná zlepšení skóre CDLQI i IDQOL byla pozorována u populace s těžkou AD.

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost dupilumabu + TCS u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, kteří se účastnili předchozích klinických studií s dupilumabem + TCS,



byly hodnoceny v otevřené prodloužené studii (AD-1434). Údaje o účinnosti z této studie naznačují, že klinický přínos zjištěný v 16. týdnu přetrvával do 52. týdne. Bezpečnostní profil dupilumabu u pacientů sledovaný do 52. týdne byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v 16. týdnu ve studii AD-1539.

### Atopická dermatitida na rukou a nohou (dospělí a dospívající)

Účinnost a bezpečnost dupilumabu byla hodnocena v 16týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelním uspořádáním skupin (AD-1924) u 133 dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou na rukou a nohou, definovanou hodnotou skóre IGA (ruka a noha)  $\geq 3$  (na stupnici od 0 do 4) a hodnotou skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou na stupnici Peak Pruritus Numeric Rating Scale (NRS)  $\geq 4$  (na stupnici od 0 do 10). Pacienti vhodní pro zařazení měli předchozí nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na léčbu dermatitidy na rukou a nohou lokálními léky.

Ve studii AD-1924 bylo 38 % pacientů mužského pohlaví, 80 % pacientů byli běloši, 72 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA (ruka a noha) 3 (středně těžká atopická dermatitida na rukou a nohou) a 28 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA (ruka a noha) 4 (těžká atopická dermatitida na rukou a nohou). Výchozí týdenní průměrné skóre pruritu na rukou a nohou na stupnici Peak Pruritus NRS bylo 7,1.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou skóre IGA ruka a noha 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“) v 16. týdnu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo snížení svědění měřené pomocí skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou dle Peak Pruritus NRS (zlepšení o  $\geq 4$  body). Mezi další výsledky hlášené pacientem patřilo hodnocení bolesti kůže na rukou a nohou dle NRS (na stupnici od 0 do 10), kvalita spánku dle NRS (na stupnici od 0 do 10), kvalita života měřená pomocí dotazníku Hand Eczema Questionnaire (QoLHEQ) (na stupnici od 0 do 117) a snížení produktivity práce (WPAI) (0-100 %).

Podíl pacientů s hodnotou IGA (ruka a noha) 0 až 1 v 16. týdnu byl 40,3 % u dupilumabu a 16,7 % u placeba (rozdíl v léčbě 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Podíl pacientů se zlepšením (snížením) týdenního průměrného skóre maximální intenzity pruritu na rukou a nohou dle Peak Pruritus NRS o  $\geq 4$  body v 16. týdnu byl 52,2 % u dupilumabu a 13,6 % u placeba (rozdíl v léčbě 38,6; 95% CI: 24,06; 53,15).

Větší zlepšení při bolesti kůže na rukou a nohou dle NRS, kvality spánku pacienta dle NRS, skóre QoLHEQ a celkového snížení produktivity práce WPAI a zhoršení běžné činnosti WPAI od výchozího stavu do 16. týdne bylo pozorováno ve skupině s dupilumabem ve srovnání se skupinou s placebem (průměrná změna LS dupilumab vs. placebo: - 4,66 vs -1,93 [ $p < 0,0001$ ]; 0,88 vs -0,00 [ $p < 0,05$ ]; -40,28 vs -16,18 [ $p < 0,0001$ ]; -38,57 % vs -22,83 % [nominální hodnota  $p < 0,001$ ] resp. -36,39 % vs. -21,26 % [nominální hodnota  $p < 0,001$ ]).

### *Dospělí s atopickou dermatitidou*

Klinické údaje u dospělých s atopickou dermatitidou naleznete v souhrnu o přípravku pro dupilumab 300 mg.

### Klinická účinnost a bezpečnost u astmatu

Součástí programu zaměřeného na vývoj astmatu byly tři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studie s paralelními skupinami (DRI12544, QUEST a VENTURE) o délce léčby 24 až 52 týdnů, do nichž bylo zařazeno celkem 2 888 pacientů (ve věku 12 let). Pacienti byli zařazeni bez požadavku na minimální výchozí počet eozinofilů v krvi nebo na hladinu jiného biomarkeru zánětu typu 2 (např. FENO nebo IgE). V doporučených postupech pro léčbu astmatu definují zánět typu 2 jako eozinofilii  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l a/nebo FENO  $\geq 20$  ppb. Ve studiích DRI12544 a QUEST analýzy předdefinovaných podskupin zahrnovaly hodnoty krevních eozinofilů  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l, FENO  $\geq 25$  and  $\geq 50$  ppb.

DRI12544 byla 24týdenní studie zkoumající dávkovací rozmezí, do níž bylo zařazeno 776 pacientů (ve věku od 18 let). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem, u dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících inhalační kortikosteroid ve střední až vysoké dávce a beta-agonistu s dlouhodobým účinkem. Primárním cílovým parametrem byla změna FEV<sub>1</sub> (l) od počátku do 12. týdne. Rovněž byla stanovena roční míra incidence těžkých exacerbací astmatu během 24týdenního placebem kontrolovaného léčebného období. Výsledky byly hodnoceny u celkové populace (bez omezení minimálním výchozím počtem eozinofilů či hladinou jiných biomarkerů zánětu typu 2) a u podskupin podle výchozího počtu eozinofilů v krvi.

QUEST byla 52týdenní potvrzovací studie, do níž bylo zařazeno 1 902 pacientů (ve věku od 12 let). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u 107 dospívajících a 1 795 dospělých pacientů s perzistentním astmatem užívajících inhalační kortikosteroid (IKS) ve střední až vysoké dávce a druhý léčivý přípravek pro zajištění kontroly. V tomto klinickém hodnocení byla povolena účast pacientů vyžadujících třetí přípravek pro zajištění kontroly. Primárními cílovými parametry byla roční míra incidence těžkých exacerbací během 52týdenního placebem kontrolovaného období a změna FEV<sub>1</sub> od výchozí hodnoty před užitím bronchodilatancia do 12. týdne u celkové populace (bez omezení minimálním výchozím počtem eozinofilů či hladinou jiných biomarkerů zánětu typu 2) a podskupin na základě výchozího počtu eozinofilů v krvi a FENO.

VENTURE byla 24týdenní studie se snižováním dávky perorálních kortikosteroidů u 210 pacientů s astmatem bez omezení minimální výchozí hladinou biomarkerů zánětu typu 2, kteří kromě pravidelného používání inhalačních kortikosteroidů ve vysokých dávkách spolu s dalším přípravkem pro zajištění kontroly vyžadovali každodenní užívání perorálních kortikosteroidů. Dávky perorálních kortikosteroidů (PKS) byly optimalizovány během screeningového období. Pacienti během studie i nadále pokračovali ve stávající léčbě astmatu, ovšem jejich dávka PKS se během fáze snižování PKS (týden 4–20) snižovala vždy jednou za 4 týdny, pokud byla zachována kontrola astmatu. Primárním cílovým parametrem byl procentuální pokles dávky perorálních kortikosteroidů u celkové populace (na základě porovnání dávky perorálních kortikosteroidů v týdnech 20 až 24), která udržovala kontrolu astmatu, s dříve optimalizovanou dávkou perorálních kortikosteroidů (výchozí).

Demografické a výchozí charakteristiky těchto tří studií jsou uvedeny níže v tabulce 10.

**Tabulka 10: Demografické a výchozí charakteristiky v klinických hodnoceních týkajících se astmatu**

Parametr	DRI12544 (n=776)	QUEST (n=1 902)	VENTURE (n=210)
Průměrný věk (roky) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žen	63,1	62,9	60,5
% bělochů	78,2	82,9	93,8
Doba trvání astmatu (roky), průměr ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nekuřáci (kteří nikdy nekouřili) (%)	77,4	80,7	80,5
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Užívání IKS ve vysokých dávkách (%)	49,5	51,5	88,6
FEV <sub>1</sub> (l) před podáním léčiva na počátku ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV <sub>1</sub> na počátku (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilita (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Průměrné skóre ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)

Průměrné skóre AQLQ ( $\pm$ SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (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)
Průměrná hodnota FENO ppb ( $\pm$ SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientů s FENO ppb $\geq 25$ $\geq 50$	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Průměrná celková hladina IgE IU/ml ( $\pm$ SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Průměrný počet eozinofilů na počátku ( $\pm$ SD) buněk/ $\mu$ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientů s EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalční kortikosteroid; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-5 = dotazník Asthma Control Questionnaire-5 (Pětibodový dotazník kontroly astmatu); AQLQ = dotazník Asthma Quality of Life Questionnaire (Dotazník kvality života při astmatu); AD = atopická dermatitida; NP = nosní polypóza; AR = alergická rinitida; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu; EOS = počet eozinofilů v krvi  
<sup>a</sup> Populace s astmatem ve studiích s dupilumabem zahrnovala pacienty se středními a vysokými dávkami IKS. Střední dávka IKS byla definována jako rovná 500 ug flutikasonu nebo ekvivalentu denně.

### Exacerbace

V celkové populaci vykazovaly subjekty ve studii DRI12544 a QUEST dostávající dupilumab v dávce 200 nebo 300 mg každý druhý týden významné snížení výskytu exacerbací těžkého astmatu v porovnání s placebem. Došlo k většímu snížení výskytu exacerbací u pacientů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako je počet eozinofilů v krvi nebo FENO (tabulka 11 a 12).

**Tabulka 11: Výskyt těžkých exacerbací ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l)**

Léčba	Výchozí počet EOS v krvi							
	$\geq 150$ buněk/ $\mu$ l				% snížení	$\geq 300$ buněk/ $\mu$ l		
	n	Exacerbace za rok		%		Exacerbace za rok		% snížení
Výskyt (95% CI)		Poměr výskytu (95% CI)	n		Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)		
<b>Všechny těžké exacerbace</b>								
<b>Studie DRI12544</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
<b>Studie QUEST</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (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 <sup>e</sup> (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23; 0,45)	67 %

Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		
---------	-----	----------------------	--	--	-----	----------------------	--	--

<sup>a</sup> Hodnota p = 0,0003; <sup>b</sup> hodnota p = 0,0001; <sup>c</sup> hodnota p = 0,0116; <sup>d</sup> hodnota p = 0,0024; <sup>e</sup> hodnota p < 0,0001 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>f</sup> nominální hodnota p < 0,0001

**Tabulka 12: Výskyt těžkých exacerbací ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO podskupin**

Léčba	Exacerbace za rok			% snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)	
<b>FENO ≥ 25 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
<b>FENO ≥ 50 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

<sup>a</sup> Nominální hodnota p < 0,0001

Podle sdružené analýzy studií DRI12544 a QUEST došlo ke snížení výskytu těžkých exacerbací vedoucích k hospitalizaci a/nebo návštěvě pohotovosti o 25,5 %, resp. 46,9 % při podávání dupilumabu v dávce 200, resp. 300 mg každý druhý týden.

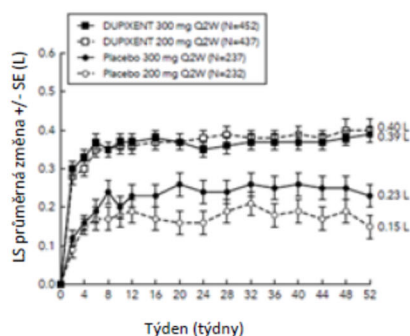
#### Funkce plic

Ve 12. týdnu byl ve studiích DRI12544 a QUEST pozorován klinicky významný nárůst hodnot FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia. U subjektů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako jsou eozinofily v krvi nebo FENO, bylo pozorováno větší zlepšení FEV<sub>1</sub> (tabulka 13 a tabulka 14).

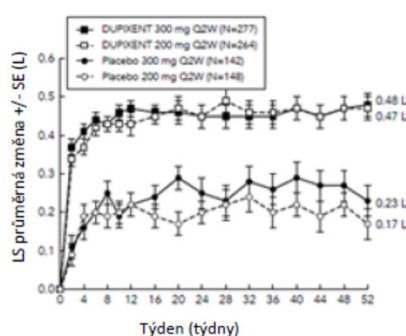
Významné zlepšení FEV<sub>1</sub> bylo pozorováno již během 2. týdne po první dávce dupilumabu jak pro dávku 200 mg, tak pro dávku 300 mg a udrželo se do 24. týdne (DRI12544) a 52. týdne ve studii QUEST (viz obr. 1).

**Obrázek 1: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> (l) před podáním bronchodilatancia v průběhu času (výchozí počet eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/μl a FENO ≥ 25 ppb) ve studii QUEST**

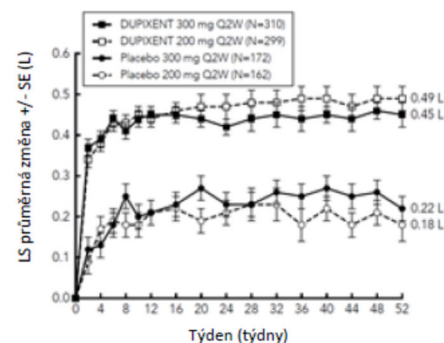
QUEST: počet eozinofilů v krvi  
≥ 150 buněk/μl



QUEST: počet eozinofilů v krvi  
≥ 300 buněk/μl



QUEST: FENO ≥ 25 ppb



**Tabulka 13: Průměrná změna výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia oproti hodnotám ve 12. týdnu ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí počet eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/μl)**

Léčba	Výchozí počet EOS v krvi					
	≥ 150 buněk/μl			≥ 300 buněk/μl		
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
<b>Studie DRI12544</b>						
Dupilumab2 00 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11; 0,40)
Dupilumab3 00 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Studie QUEST</b>						
Dupilumab2 00 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab3 00 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup> Hodnota p < 0,0001, <sup>b</sup> hodnota p = 0,0004, <sup>c</sup> hodnota p = 0,0008, <sup>d</sup> hodnota p = 0,0063, <sup>e</sup> hodnota p < 0,0001 (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>f</sup> nominální hodnota p < 0,0001

**Tabulka 14: Průměrná změna oproti výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia ve 12. týdnu a v 52. týdnu ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO u podskupin**

Léčba	n	Ve 12. týdnu		V 52. týdnu	
		Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
<b>FENO ≥ 25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
<b>FENO ≥ 50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) <sup>a</sup>	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) <sup>a</sup>
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) <sup>a</sup>	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) <sup>a</sup>
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

<sup>a</sup> Nominální hodnota p < 0,0001

Předem specifikovaný sekundární cílový parametr ACQ-5 a AQLQ(S) a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rate) se analyzovaly po 24 týdnech (studie DRI12544 a VENTURE) a po 52 týdnech (studie QUEST, tabulka 15). Výskyt odpovědi byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více (na stupnici 0-6 v případě ACQ-5 a 1-7 v případě AQLQ(S)). Zlepšení ACQ-5 a AQLQ(S) byla pozorována již od 2. týdne a udržela se po dobu 24 týdnů v případě studie DRI12544 a 52 týdnů v případě studie QUEST. Podobné výsledky byly pozorovány u studie VENTURE.

**Tabulka 15: Výskyt odpovědi ACQ-5 and AQLQ(S) v 52. týdnu ve studii QUEST**

PRO	Léčba	EOS ≥150 buněk/μl		EOS ≥300 buněk/μl		FENO ≥25 ppb	
		n	Výskyt odpovědi %	n	Výskyt odpovědi (%)	n	Výskyt odpovědi (%)
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

*Studie snižování dávky perorálních kortikosteroidů (VENTURE)*

Ve studii VENTURE se hodnotil účinek dupilumabu na snížení dávky udržovací léčby perorálními kortikosteroidy. Výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 9. Všichni pacienti užívali perorální kortikosteroidy alespoň 6 měsíců před zahájením studie. Výchozí průměrná dávka perorálních kortikosteroidů činila 11,75 mg ve skupině s placebem a 10,75 mg ve skupině s dupilumabem.

V tomto 24týdenním klinickém hodnocení byl výskyt exacerbací astmatu (definovaných jako dočasné zvýšení dávky perorálních kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů) snížen o 59 % ve skupině s dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (roční výskyt 0,65, resp. 1,60 ve skupině s dupilumabem, resp. s placebem; poměr výskytu 0,41 [95% CI 0,26, 0,63]), a zlepšení hodnoty FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 24. týdne bylo vyšší u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo [průměrný rozdíl hodnoty LS pro dupilumab vs placebo 0,22 l (95% CI: 0,09 až 0,34 l)]. Účinky na funkci plic, na dávku perorálních kortikosteroidů a snížení výskytu exacerbací byly podobné bez ohledu na výchozí hladiny biomarkerů zánětu typu 2 (např. počet eozinofilů v krvi, FENO). Ve studii VENTURE se rovněž hodnotily výsledky ACQ-5 a AQLQ(S), které vykazaly podobné zlepšení jako ve studii QUEST.

Výsledky ve studii VENTURE podle výchozích hladin biomarkerů jsou uvedeny v tabulce 16.

**Tabulka 16. Účinek dupilumabu na snížení dávky PKS, studie VENTURE (výchozí počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu\text{l}$  a  $\geq 300$  buněk/ $\mu\text{l}$  a FENO  $\geq 25$  ppb)**

	Výchozí počet EOS v krvi $\geq 150$ buněk/ $\mu\text{l}$		Výchozí počet EOS v krvi $\geq 300$ buněk/ $\mu\text{l}$		FENO $\geq 25$ 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
<b>Primární cílový parametr (24. týden)</b>						
<b>Procentuální snížení PKS oproti výchozím hodnotám</b>						
Průměrné celkové procentuální snížení oproti výchozímu stavu (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Rozdíl (% [95% CI]) (Dupilumab vs placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67; 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94; 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08; 49,97)	
Medián % snížení denní dávky PKS oproti výchozímu stavu	100	50	100	50	100	50
Procentuální snížení oproti výchozímu stavu						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez snížení či zvýšení dávky PKS nebo ukončení účasti ve studii	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
<b>Sekundární cílový parametr (24. týden)<sup>a</sup></b>						
Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení dávky PKS na $<5$ mg/den	77	44	84	40	79	34
Poměr šancí (95% CI)	4,29 <sup>c</sup> (2,04; 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71; 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69; 19,28)	

<sup>a</sup> Modelové odhady na základě logistické regrese, <sup>b</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>c</sup> nominální hodnota  $p = 0,0001$ ; <sup>d</sup> nominální hodnota  $p = 0,0002$

#### *Dlouhodobá prodloužená studie (TRAVERSE)*

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 2 193 dospělých a 89 dospívajících se středně těžkým až těžkým astmatem, včetně 185 dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem (DRI12544, QUEST a VENTURE), v otevřené dlouhodobé studii (TRAVERSE). (viz bod 4.8). Účinnost byla měřena jako sekundární cílový parametr, byla podobná výsledkům pozorovaným v pivotních studiích a přetrvávala po dobu až 96 týdnů. U dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech došlo k trvalému snižování výskytu exacerbací a zlepšení plicních funkcí po dobu až 96 týdnů navzdory snižování dávky nebo přerušení podávání perorálních kortikosteroidů.

#### *Pediatriká studie (věk 6 až 11 let; VOYAGE)*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu u pediatrických pacientů byly hodnoceny v 52týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (VOYAGE) u 408 pacientů ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících IKS ve střední až vysoké dávce a jeden léčivý přípravek pro zajištění kontroly nebo samotný IKS ve vysoké dávce. Pacienti byli randomizováni k podávání dupilumabu ( $n=273$ ) nebo odpovídajícího placeba ( $n=135$ ) každý druhý týden na základě tělesné hmotnosti  $\leq 30$  kg, resp.  $> 30$  kg. Účinnost byla hodnocena v

populacích se zánětem typu 2 definovaným jako počet eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra incidence těžkých exacerbací astmatu během 52týdenního placebem kontrolovaného období a klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne. Doplnující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu oproti výchozím hodnotám a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu ve skóre ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA. Demografické a výchozí charakteristiky studie VOYAGE jsou uvedeny níže v tabulce 17.

**Tabulka 17. Demografické a výchozí charakteristiky studie VOYAGE**

Parametr	EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l nebo FENO $\geq 20$ ppb (n=350)	EOS $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l (n=259)
Průměrný věk (roky) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% žen	34,3	32,8
% bělochů	88,6	87,3
Průměrná tělesná hmotnost (kg)	36,09	35,94
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce ( $\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dávka IKS (%)		
Střední	55,7	54,4
Vysoká	43,4	44,4
FEV <sub>1</sub> (l) před podáním léčiva na počátku $\pm$ SD	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV <sub>1</sub> (%) ( $\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Průměrná % reverzibilita ( $\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Průměrné skóre ACQ-7-IA ( $\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Průměrné skóre PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Medián celkového IgE IU/ml ( $\pm$ SD)	905,52 (1 140,41)	1 077,00 (1 230,83)
Průměrná hodnota FENO ppb ( $\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacientů s FENO $\geq 20$ ppb	58	64,1
Průměrný počet eozinofilů na počátku ( $\pm$ SD) buněk/ $\mu$ l	570 (380)	710 (360)
% pacientů s EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l	94,6 74	0 100

IKS = inhalační kortikosteroid; FEV<sub>1</sub> = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-7-IA = dotazník Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered (sedmibodový dotazník kontroly astmatu); PAQLQ(S)-IA = dotazník Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered (dotazník kvality života při dětském astmatu se standardizovanými činnostmi); AD = atopická dermatitida; AR = alergická rinitida; EOS = počet eozinofilů v krvi; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu

Dupilumab významně snížil roční míru incidence těžkých exacerbací astmatu během 52týdenního léčebného období ve srovnání s placebem v populaci se zánětem typu 2 a v populaci definované



výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l nebo výchozí hodnotou FENO  $\geq 20$  ppb. Ve 12. týdnu byla pozorována klinicky významná zlepšení FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia. Zlepšení byla pozorována také u ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA ve 24. týdnu a přetrvávala v 52. týdnu. V případě ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA byl ve 24. týdnu pozorován vyšší výskyt pacientů odpovídajících na léčbu ve srovnání s placebem. Výsledky účinnosti ve studii VOYAGE jsou uvedeny v tabulce 18.

V populaci se zánětem typu 2 činila LS průměrná změna FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne 0,22 l ve skupině s dupilumabem a 0,12 l ve skupině s placebem, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo 0,10 l (95 % CI: 0,04; 0,16). Účinek léčby přetrvával po dobu 52 týdnů léčby, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo v 52. týdnu 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

V populaci definované výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l činila LS průměrná změna FEV<sub>1</sub> před užitím bronchodilatancia od počátku do 12. týdne 0,22 l ve skupině s dupilumabem a 0,12 l ve skupině s placebem, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Účinek léčby přetrvával po dobu 52 týdnů, s průměrným rozdílem hodnoty LS vs placebo v 52. týdnu 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

V obou populacích s primární účinností došlo k rychlému zlepšení FEF<sub>25-75</sub> % a FEV<sub>1</sub>/FVC (nástup rozdílu byl pozorován již ve 2. týdnu) a přetrvávalo po dobu 52 týdnů léčby, viz tabulka 18.

**Tabulka 18: Míra výskytu těžkých exacerbací, průměrná změna hodnoty FEV<sub>1</sub> oproti výchozím hodnotám, míra výskytu odpovědi ACQ-7-IA and PAQLQ(S)-IA ve studii VOYAGE**

Léčba	EOS $\geq 150$ buněk/ $\mu$ l nebo FENO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ buněk/ $\mu$ l			FENO $\geq 20$ ppb		
<b>Roční míra výskytu těžkých exacerbací během 52 týdnů</b>									
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W ( $<30$ kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 <sup>b</sup> (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 <sup>b</sup> (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 <sup>c</sup> (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)	
<b>Průměrná změna FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty od počátku do 12. týdne</b>									
	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W ( $<30$ kg)/ 200 mg Q2W ( $\geq 30$ kg)	229	10,53	5,21 <sup>c</sup> (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 <sup>d</sup> (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 <sup>d</sup> (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>Průměrná změna FEF 25-75% v % predikované hodnoty od počátku do 12. týdne</b>									
	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)		Průměrná hodnota LS $\Delta$ oproti výchozím hodnotám	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W ( $<30$ kg)/	229	16,70	11,93 <sup>e</sup> (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 <sup>e</sup> (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 <sup>e</sup> (8,30; 19,65)

200 mg Q2W (≥30 kg)									
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
<b>Průměrná změna FEV<sub>1</sub>/FVC % od počátku do 12. týdne</b>									
	<b>n</b>	<b>Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám</b>	<b>Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám</b>	<b>Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám</b>	<b>Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)</b>
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
<b>ACQ-7-IA ve 24. týdnu<sup>a</sup></b>									
	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA ve 24. týdnu<sup>a</sup></b>									
	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>Výskyt odpovědi %</b>	<b>OR vs placebo (95% CI)</b>
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	

<sup>a</sup> Výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rate) byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více (na stupnici 0-6 v případě ACQ-7-IA a 1-7 v případě PAQLQ(S))

<sup>b</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>c</sup> hodnota  $p < 0,001$ ; <sup>d</sup> hodnota  $p < 0,01$  (všechny statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu); <sup>e</sup> nominální hodnota  $p < 0,0001$ ; <sup>f</sup> nominální hodnota  $p < 0,01$ ; <sup>g</sup> nominální hodnota  $p < 0,05$

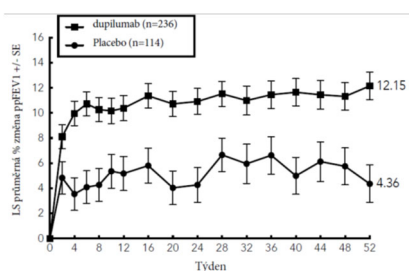
Ve studii VOYAGE byla pozorována významná zlepšení FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty již ve 2. týdnu a tato zlepšení se udržela až do 52. týdne.

Zlepšení FEV<sub>1</sub> v procentech predikované hodnoty v průběhu času ve studii VOYAGE jsou uvedena na obrázku 2.

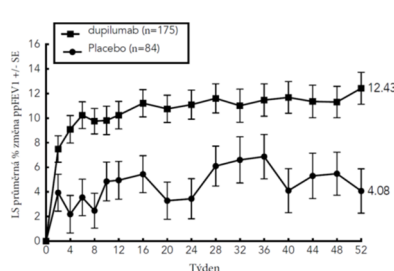
**Obrázek 2: Průměrná změna FEV<sub>1</sub> (l) v procentech predikované hodnoty před užitím bronchodilatancia v průběhu času oproti výchozímu stavu ve studii VOYAGE (výchozí počet**

**eozinofilů  $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb, výchozí počet eozinofilů  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l nebo FENO  $\geq 20$  ppb)**

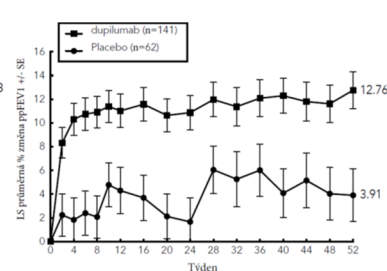
**Výchozí počet eozinofilů v krvi  
 $\geq 150$  buněk/ $\mu$ l nebo FeNO  $\geq 20$  ppb**



**Výchozí počet eozinofilů v krvi  
 $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l**



**Výchozí hodnota  
FENO  $\geq 20$  ppb**



Ve studii VOYAGE se v populaci se zánětem typu 2 snížil průměrný celkový roční počet cyklů léčby astmatu systémovými kortikosteroidy o 59,3 % vs placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] vs. 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). V populaci definované výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l se snížil průměrný celkový roční počet cyklů léčby astmatu systémovými kortikosteroidy o 66,0 % vs placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] vs 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab zlepšil celkový zdravotní stav hodnocený v 52. týdnu pomocí dotazníku European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) jak v populaci se zánětem typu 2, tak i v populaci s výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l; LS průměrný rozdíl vs placebo činil 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) resp. 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab snížil dopad astmatu pediatrických pacientů na kvalitu života pečujících osob, měřeno na základě dotazníku Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PACQLQ), jak v populaci se zánětem typu 2, tak i v populaci s výchozím počtem eozinofilů v krvi  $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l v 52. týdnu; LS průměrný rozdíl vs placebo činil 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72) resp. 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79)

#### *Dlouhodobá prodloužená studie (EXCURSION)*

Účinnost dupilumabu, měřená jako sekundární cílový parametr, byla hodnocena u 365 pediatrických pacientů s astmatem (ve věku od 6 do 11 let) v dlouhodobé prodloužené studii (EXCURSION). Došlo k trvalému snižování výskytu exacerbací vyžadujících hospitalizaci a/nebo návštěv pohotovosti a ke snížení expozice systémovým perorálním kortikosteroidům. Trvalé zlepšení plicních funkcí bylo pozorováno ve více parametrech včetně procenta předpokládaného FEV<sub>1</sub>, procenta předpokládané FVC, poměru FEV<sub>1</sub>/FVC a procenta předpokládaného FEF 25-75 %. Kromě toho 75 % pacientů dosáhlo a/nebo si udrželo normální funkci plic s předpokládanou hodnotou FEV<sub>1</sub> > 80 % před užitím bronchodilatancia na konci studie EXCURSION. Účinnost přetrvávala po dobu až 104 týdnů kumulativní délky léčby (VOYAGE a EXCURSION).

#### Klinická účinnost a bezpečnost u eozinofilní ezofagitidy

##### *Pediatrickí pacienti ve věku od 1 roku do 11 let s EoE*

Účinnost a bezpečnost dupilumabu byly hodnoceny u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE ve studii sestávající ze dvou částí trvajících až 52 týdnů (EoE KIDS část A a část B). U všech zařazených pacientů musela selhat konvenční terapie (inhibitory protonové pumpy), 77,5 % bylo před zařazením léčeno jinou konvenční terapií (polykané topické kortikosteroidy) a u 53,5 % pacientů nebylo onemocnění dostatečně kontrolováno, léčba nebyla tolerována nebo u nich bylo kontraindikováno použití polykaných topických kortikosteroidů. Vhodní pacienti museli dosáhnout počtu  $\geq 15$  intraepiteliálních eozinofilů na zorné pole při velkém zvětšení (eos/hpf) navzdory léčbě inhibitory protonové pumpy (PPI) buď před nebo během období screeningu a v anamnéze museli mít známky a příznaky EoE. Část A byla 16týdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická,

placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami. Část B byla prodloužením aktivního období léčby hodnotící režimy dupilumabu na dalších 36 týdnů.

Část A hodnotila dupilumab versus odpovídající placebo v dávkovacích režimech na základě tělesné hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W) Doporučený dávkovací režim dupilumabu byl zvolen pro pediatrické pacienty ve věku od 1 roku do 11 let s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg (300 mg QW) na základě simulací s populačním farmakokinetickým modelem, který odpovídá expozicím dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let s EoE, dostávajících 300 mg QW, u nichž byla pozorována histologická a symptomatická účinnost (viz bod 5.1 a bod 5.2).

Do části A bylo zařazeno celkem 71 pacientů. Průměrný věk byl 7 let (rozmezí 1 rok až 11 let), medián tělesné hmotnosti byl 24,8 kg, 74,6 % pacientů bylo mužského pohlaví, 87,3 % bylo bílé pleti, 9,9 % bylo černé pleti a 1,4 % zařazených byli Asijci. V části B pokračovalo celkem 55 pacientů z části A.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v části A byl podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise definované jako maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $\leq 6$  eos/hpf v 16. týdnu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů dosahujících maximálního počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů  $< 15$  eos/hpf a změnu oproti výchozím hodnotám v následujících bodech: maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů (eos/hpf), absolutní změna průměrného skóre závažnosti podle histologického skórovacího systému (EoEHSS), absolutní změna průměrného skóre rozsahu podle EoEHSS a absolutní změna endoskopického referenčního skóre (EoE-EREFS). Vliv na známky EoE byl hodnocen dle výsledků hlášených pozorovatelem; dotazník Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C) hodnotil podíl dnů s jednou nebo více známkami EoE a dotazník Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) hodnotil frekvenci a závažnost známek EoE.

Výsledky účinnosti pro část A jsou uvedeny v tabulce 19 a níže.

**Tabulka 19: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týdnu u subjektů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE (EoE KIDS část A)**

	Dupilumab <sup>a</sup> n=37	Placebo n=34	Rozdíl vs placebo (95% CI)
<b>Primární cílový paramet</b>			
Podíl pacientů, kteří dosáhli histologické remise (maximální počet eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů $\leq 6$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
<b>Sekundární cílové parametry</b>			
Podíl pacientů, kteří dosáhli maximálního počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů $< 15$ eos/hpf, n (%) <sup>b</sup>	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Procentuální změna počtu eozofageálních intraepiteliálních eozinofilů oproti výchozím hodnotám, LS průměr (SE) <sup>c</sup>	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Absolutní změna průměrného skóre závažnosti Histology Scoring System (EoEHSS) oproti výchozím hodnotám(0-3 <sup>d</sup> ), LS průměr (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Absolutní změna průměrného skóre rozsahu EoEHSS oproti výchozím hodnotám (0-3 <sup>d</sup> ), LS průměr (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,048)	-0,883 (-1,01; -0,76)

	Dupilumab <sup>a</sup> n=37	Placebo n=34	Rozdíl vs placebo (95% CI)
Absolutní změna endoskopického referenčního skóre (EoE-EREFS) proti výchozímu stavu (0-18 <sup>c</sup> ), LS průměr (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

<sup>a</sup> Přípravek DUPIXENT byl hodnocen v odstupňovaných dávkovacích režimech na základě tělesné hmotnosti:  $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W).

<sup>b</sup> Pro histologickou remisi je rozdíl v procentech odhadnut pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody s úpravou pro výchozí hmotnostní skupinu ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg).

<sup>c</sup> Rozdíl v absolutní změně nebo procentuální změně se odhaduje pomocí modelu ANCOVA s výchozím měřením jako kovariátou a léčbou, výchozími hmotnostními skupinami ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg) jako fixními faktory.

<sup>d</sup> Skóre EoEHSS se pohybuje v rozmezí od 0 do 3; vyšší skóre znamená větší závažnost a rozsah histologických abnormalit.

<sup>e</sup> Celkové skóre EoE-EREFS se pohybuje v rozmezí od 0 do 18; vyšší skóre naznačuje horší endoskopický zánětlivý a remodelační nález.

V části A dosáhl větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem histologické remise (maximální počet intraepiteliálních eosinofilů jícnu  $\leq 6$  eos/hpf) ve srovnání s placebem. Podíl subjektů s histologickou remisí pozorovanou po 16 týdnech léčby v části A se v části B udržel po dobu 52 týdnů.

Numerické zlepšení podílu dnů s 1 nebo více známkami EoE (PESQ-C) bylo pozorováno po 16 týdnech léčby dupilumabem v části A a v části B se udrželo po dobu 52 týdnů.

Nominálně významné zlepšení frekvence a závažnosti známek EoE (PEESS-Caregiver) bylo pozorováno po 16 týdnech léčby v části A. PEESS-Caregiver nebyl v části B měřen.

### *Dospělí a dospívající s eozinofilní ezofagitidou*

Klinické údaje u dospělých a dospívajících s eozinofilní ezofagitidou naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro dupilumab 300 mg.

### Pediatrická populace

#### *Atopická dermatitida*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu byly stanoveny u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců a starších s atopickou dermatitidou. Použití dupilumabu v této věkové skupině je podpořeno výsledky studie AD-1526, která zahrnovala 251 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, studie AD-1652, která zahrnovala 367 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou a studie AD-1539, z toho bylo 162 pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (z nichž 125 mělo těžkou atopickou dermatitidu). Dlouhodobé použití je podpořeno výsledky studie AD-1434, která zahrnovala 823 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let, to zahrnovalo 275 dospívajících, 368 dětí ve věku od 6 do 11 let a 180 dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let. Bezpečnost a účinnost byly obecně konzistentní u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let, ve věku od 6 do 11 let, dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) a dospělých pacientů s atopickou dermatitidou (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku  $< 6$  měsíců s atopickou dermatitidou nebyly stanoveny.

#### *Astma*

Do studie QUEST bylo celkem zařazeno 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem, kteří dostávali dupilumab v dávce 200 mg (n=21) nebo 300 mg (n=18) [nebo placebo odpovídající dávce 200 mg (n=34) nebo 300 mg (n=34)] každý druhý týden. U dospívajících i dospělých pacientů byla sledována účinnost z hlediska exacerbací těžkého astmatu a funkce plic. V dávce 200 mg a 300 mg každý druhý týden bylo pozorováno významné zlepšení FEV<sub>1</sub> (průměrná změna LS oproti výchozím hodnotám ve 12. týdnu) (0,36 l resp. 0,27 l). U dávky 200 mg každý druhý

týden došlo u pacientů ke snížení výskytu těžkých exacerbací, které bylo konzistentní s dospělými. Bezpečnostní profil u dospívajících byl obecně podobný jako u dospělých.

Do otevřené dlouhodobé studie (TRAVERSE) bylo zařazeno celkem 89 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem. V této studii byla měřena účinnost jako sekundární cílový parametr, který byl podobný výsledkům pozorovaným v pivotních studiích a přetrvával po dobu až 96 týdnů.

Do studie VOYAGE, která hodnotila dávky 100 mg Q2W a 200 mg Q2W, bylo zařazeno celkem 408 dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem. Účinnost dupilumabu 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let je extrapolována z účinnosti dávky 100 mg a 200 mg Q2W ve studii VOYAGE a 200 mg a 300 mg Q2W u dospělých a dospívajících (QUEST). Pacienti, kteří dokončili období léčby ve studii VOYAGE, se mohli zúčastnit otevřené rozšířené studie (EXCURSION). Osmnáct pacientů ( $\geq 15$  kg až  $< 30$  kg) z 365 pacientů bylo v této studii exponováno dávkou 300 mg Q4W a bezpečnostní profil byl podobný jako ve studii VOYAGE. Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku  $< 6$  let s astmatem nebyly stanoveny.

### *Eozinofilní ezofagitida*

Bezpečnost a účinnost dupilumabu při léčbě EoE byly stanoveny u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 17 let. Použití dupilumabu u této populace je podpořeno adekvátními a dobře kontrolovanými studiemi a dalšími farmakokinetickými údaji. Celkem 72 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let dostávalo dupilumab 300 mg QW nebo placebo po dobu 24 týdnů (TREET část A a B). Z toho bylo 37 pacientů léčených dupilumabem v částech A a B; 34 pokračovalo v léčbě 300 mg QW po dobu dalších 28 týdnů (část C studie TREET). Celkem 71 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let dostávalo dupilumab 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W nebo placebo po dobu 16 týdnů (EoE KIDS část A). Z toho bylo 37 pacientů léčených dupilumabem v části A, z nichž všichni pokračovali v léčbě těmito dávkami dupilumabu dalších 36 týdnů (EoE KIDS část B). Použití dupilumabu 300 mg QW u pacientů ve věku od 1 roku do 11 let s EoE s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg podporuje také populační farmakokinetická analýza. [viz bod 5.1]. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dospělých a pediatrických pacientů byly podobné [viz bod 4.8 a bod 5.1].

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dupilumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s astmatem (informace o použití u pediatrické populace – viz bod 4.2). Povinnosti týkající se plánů pediatrických studií u atopické dermatitidy a EoE byly splněny.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika dupilumabu je u pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem a EoE podobná.

### Absorpce

Po podání jednorázové subkutánní (s. c.) dávky 75-600 mg dupilumabu dospělým pacientům činil medián doby do dosažení maximální sérové koncentrace ( $t_{max}$ ) 3 až 7 dní. Absolutní biologická dostupnost dupilumabu po s. c. podání je u pacientů s AD a s astmatem podobná a pohybuje se v rozmezí 61 až 64 %, jak bylo stanoveno analýzou populační farmakokinetiky (PK).

Koncentrace v ustáleném stavu bylo dosaženo do 16 týdnů po podání zahajovací dávky 600 mg a dávky 300 mg každé 2 týdny. V rámci klinických hodnocení se průměrná minimální koncentrace dupilumabu  $\pm$ SD v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 69,2 $\pm$ 36,9  $\mu$ g/ml do 80,2 $\pm$ 35,3  $\mu$ g/ml při dávce 300 mg a od 29,2 $\pm$ 18,7  $\mu$ g/ml do 36,5 $\pm$ 22,2  $\mu$ g/ml při dávce 200 mg podávané každý druhý týden dospělým pacientům.

### Distribuce

Distribuční objem dupilumabu stanovený pomocí populační PK analýzy činí přibližně 4,6 l, což naznačuje, že dupilumab je distribuován primárně do cévního systému.

## Biotransformace

Specifické metabolické studie nebyly provedeny, protože dupilumab je protein. Očekává se, že se dupilumab rozloží na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

## Eliminace

Eliminace dupilumabu je zprostředkována paralelními lineárními a nelineárními drahami. Při vyšších koncentracích probíhá eliminace dupilumabu primárně přes nesaturovatelnou proteolytickou dráhu, zatímco při nižších koncentracích převládá nelineární saturovatelná eliminace zprostředkovaná cílovým místem (target-mediated) IL-4R $\alpha$ . Po poslední dávce 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W nebo 200 mg Q4W dupilumabu v ustáleném stavu se medián doby poklesu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, pohyboval v rozmezí od 9–13 týdnů u dospělých a dospívajících a byl přibližně 1,5krát až 2,5krát delší u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 11 let a u pediatrických pacientů mladších 6 let, v uvedeném pořadí.

## Linearita/nelinearita

Vzhledem k nelineární clearance se expozice dupilumabu, měřená podle plochy pod křivkou koncentrace-čas, zvyšuje více než proporcionálně po jednorázových s. c. dávkách od 75 do 600 mg.

## Zvláštní populace

### *Pohlaví*

Nebyla zjištěna souvislost mezi pohlavím a jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

### *Starší pacienti*

Z celkového počtu 1 539 pacientů s atopickou dermatitidou, včetně pacientů s atopickou dermatitidou na ruce a nohou, kteří byli exponováni dupilumabu ve studii fáze 2 pro stanovení rozsahu dávek nebo v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, bylo celkem 71 pacientů starších 65 let. Ačkoli nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u starších a mladších dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, počet pacientů ve věku od 65 let a starších není dostatečný k určení, zda starší pacienti odpovídají odlišně od mladších pacientů.

Nebyla zjištěna souvislost mezi věkem a s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy. V této analýze však bylo zařazeno pouze 61 pacientů starších 65 let.

Z 1 977 pacientů s astmatem, kteří byli exponováni dupilumabu, bylo celkem 240 pacientů ve věku 65 let a starších a 39 pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Účinnost a bezpečnost u této věkové skupiny byla podobná jako u celkové populace ve studii.

### *Rasa*

Nebyla zjištěna souvislost mezi rasou a jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

### *Porucha funkce jater*

Dupilumab je monoklonální protilátka, proto se neočekává významná hepatální eliminace. Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dupilumabu.

### *Porucha funkce ledvin*

Dupilumab je monoklonální protilátka, proto se neočekává významná renální eliminace. Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by hodnotily vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dupilumabu. Populační PK analýza neidentifikovala lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce

ledvin jako klinicky významný vliv na systémovou expozici dupilumabu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje.

#### *Tělesná hmotnost*

Hladiny minimální koncentrace dupilumabu byly nižší u subjektů s vyšší tělesnou hmotností, a to bez významného vlivu na účinnost.

#### *Pediatriká populace*

##### Atopická dermatitida

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměl věk vliv na clearance dupilumabu u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let. U pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let se clearance zvyšuje s věkem, ale odpovídá doporučenému dávkování.

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk < 6 měsíců) nebo tělesnou hmotností < 5 kg s atopickou dermatitidou nebyla studována.

U dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou, kteří dostávali buď 200 mg (< 60 kg) nebo 300 mg (≥ 60 kg) každý druhý týden, dosahovala průměrná minimální koncentrace dupilumabu ±SD v ustáleném stavu 54,5±27,0 µg/ml.

U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou, které ve studii AD-1652 dostávaly 300 mg (≥ 15 kg) každé čtyři týdny (Q4W), se průměrná ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 76,3±37,2 µg/ml. V 16. týdnu ve studii AD-1434 u dětí ve věku od 6 do 11 let, u kterých bylo podávání zahájeno dávkou 300 mg (≥ 15 kg) každé čtyři týdny (Q4W) a jejichž dávka byla zvýšena na 200 mg (≥ 15 až < 60 kg) nebo 300 mg (≥ 60 kg) každý druhý týden (Q2W), se průměrná ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 108±53,8 µg/ml. U dětí ve věku od 6 do 11 let, které dostávaly 300 mg Q4W, vyvolávají počáteční dávky 300 mg v den 1 a v den 15 podobnou expozici v ustáleném stavu jako úvodní dávka 600 mg v den 1, na základě farmakokinetických simulací.

U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou, které dostávaly buď 300 mg každé čtyři týdny (Q4W) (≥ 15 až < 30 kg) nebo 200 mg (≥ 5 až < 15 kg) se průměrná ± SD minimální koncentrace v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 110±42,8 µg/ml resp. od 109±50,8 µg/ml.

##### Astma

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (ve věku < 6 let) s astmatem nebyla studována.

Do studie QUEST bylo zařazeno celkem 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let. Průměrná minimální koncentrace dupilumabu ±SD v ustáleném stavu dosahovala 107±51,6 µg/ml, resp. 46,7±26,9 µg/ml při dávce 300 mg, resp. 200 mg podávané každé 2 týdny. U dospívajících pacientů nebyl po korekci na tělesnou hmotnost pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice související s věkem.

Ve studii VOYAGE byla farmakokinetika dupilumabu zkoumána u 270 pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem po subkutánním podání buď 100 mg Q2W (u 91 dětí s tělesnou hmotností < 30 kg) nebo 200 mg Q2W (u 179 dětí s tělesnou hmotností ≥ 30 kg). Distribuční objem dupilumabu stanovený pomocí populační PK analýzy činí přibližně 3,7 l. Koncentrace v ustáleném stavu bylo dosaženo do týdne 12. Průměrná ± SD minimální koncentrace v ustáleném stavu se pohybovala v rozmezí od 58,4±28,0 µg/ml resp. od 85,1±44,9 µg/ml. Simulace subkutánní dávky 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let s tělesnou hmotností ≥ 15 kg až < 30 kg a ≥ 30 kg až < 60 kg vedla k předpokládaným minimálním koncentracím v ustáleném stavu podobným jako pozorované minimální koncentrace u 200 mg Q2W (≥ 30 kg) resp. 100 mg Q2W (< 30 kg). Simulace subkutánní dávky 300 mg Q4W u dětí ve věku od 6 do 11 let s tělesnou hmotností ≥ 15 kg až < 60 kg navíc vedla k předpokládaným minimálním koncentracím v ustáleném stavu podobným těm, které byly prokázány jako účinné u dospělých a dospívajících. Po poslední dávce v ustáleném stavu činil medián doby



poklesu koncentrací dupilumabu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, 14–18 týdnů pro režim 100 mg Q2W, 200 mg Q2W nebo 300 mg Q4W.

### *Eozinofilní ezofagitida*

V klinické studii (EoE KIDS Part A) byla farmakokinetika dupilumabu zkoumána u 36 dětí ve věku od 1 roku do 11 let s EoE, které dostávaly dupilumab [ $\geq 5$  až  $<15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $<30$  kg (200 mg Q2W) a  $\geq 30$  až  $<60$  kg (300 mg Q2W)], průměrná  $\pm$  SD minimální koncentrace dupilumabu v ustáleném stavu se pohybovala v rozmezí  $163 \pm 60,8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Simulace u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 11 let byly provedeny s populačním farmakokinetickým modelem k predikci minimálních koncentrací dupilumabu v ustáleném stavu takto:  $\geq 15$  až  $<30$  kg při podávání 200 mg Q2W ( $170 \pm 78$   $\mu\text{g/ml}$ );  $\geq 30$  až  $<40$  kg při podávání 300 mg Q2W ( $158 \pm 63$   $\mu\text{g/ml}$ ) nebo  $\geq 40$  kg při podávání 300 mg QW ( $276 \pm 99$   $\mu\text{g/ml}$ ). Minimální koncentrace v ustáleném stavu byly rovněž simulovány u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let a u pacientů o tělesnou hmotnosti  $\geq 30$  až  $<40$  kg, kteří dostávali 300 mg Q2W ( $159 \pm 61$   $\mu\text{g/ml}$ ).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání (včetně farmakologických primárních cílových parametrů pro hodnocení bezpečnosti) a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mutagenní potenciál dupilumabu nebyl hodnocen; nicméně se neočekává, že by monoklonální protilátky vyvolávaly změnu DNA nebo chromozomů.

Studie kancerogenity nebyly u dupilumabu provedeny. Hodnocení dostupných důkazů týkajících se inhibice IL-4R $\alpha$  a toxikologických údajů ze studií na zvířatech se zástupnými protilátkami nenaznačují zvýšený kancerogenní potenciál dupilumabu.

Během reprodukční toxikologické studie prováděné u opic s použitím zástupné protilátky specifické pro opičí IL-4R $\alpha$  nebyly pozorovány žádné fetální abnormality při dávkách, které nasycují IL-4R $\alpha$ .

Rozšířené prenatální a postnatální vývojové studie neprokázaly žádné nežádoucí účinky u matek nebo potomků po dobu až 6 měsíců po porodu/narození.

Studie fertility provedené u samců a samic myši při použití zástupné protilátky proti IL-4R $\alpha$  neprokázaly žádné poškození fertility (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 80 (E 433)  
Trihydrát natrium-acetátu  
Ledová kyselina octová (E 260)  
Sacharosa  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

V případě potřeby lze předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabici. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1,14 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce z čírého silikonizovaného skla třídy I s ochranným krytem jehly opatřené vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm.

Velikost balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka
- 2 předplněné injekční stříkačky
- Vícečetné balení obsahující 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

### Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru

1,14 ml roztoku v injekční stříkačce z čírého silikonizovaného skla třídy I v předplněném peru, opatřeným vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm.

K dispozici je buď předplněné pero s kulatým víčkem a oválným kontrolním okénkem orámovaným šipkou nebo se čtvercovým víčkem s vroubkou a oválným kontrolním okénkem bez šipky.

Velikost balení:

- 1 předplněné pero
- 2 předplněná pera
- 6 předplněných per
- Vícečetné balení obsahující 6 předplněných per (2 balení po 3)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Úplný návod k podání přípravku Dupixent v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru je uveden na konci příbalové informace.

Roztok má být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, nemá se použít.

Po vyjmutí 200mg předplněné stříkačky nebo předplněného pera z chladničky je třeba předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vytemperovat na teplotu do 25 °C ponecháním při pokojové teplotě po dobu 30 minut před podáním přípravku Dupixent.

Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero nesmí být vystaveny teplu nebo přímému slunečnímu záření a nesmí se protřepávat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po použití vložte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero do nádoby (kontejneru), kterou nelze propíchnout, a zlikvidujte v souladu s místními předpisy. Tato nádoba se nesmí recyklovat.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. září 2017  
Datum posledního prodloužení registrace: 2. září 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologických léčivých látek

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.  
81 Columbia Turnpike  
RENSSELAER  
NEW YORK 12144  
Spojené státy americké

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

Genzyme Flanders  
Cipalstraat 8  
B-2440 Geel  
Belgie

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüeningstrasse 50  
Industriepark Höchst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Německo

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

#### **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/005 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/17/1229/006 2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (S BLUE BOXEM)  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/008 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN

NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/008 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA**  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dupixent 300 mg injekce  
dupilumab  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

300 mg/2 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA  
Předplněné pero 300 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
2 předplněná pera  
6 předplněných per

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/017 1 předplněné pero  
EU/1/17/1229/018 2 předplněná pera  
EU/1/17/1229/020 6 předplněných per  
EU/1/17/1229/026 1 předplněné pero  
EU/1/17/1229/027 2 předplněná pera

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABIČKA  
Předplněné pero 300 mg – Vícečetné balení (obsahuje Blue Box)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 předplněných per (2 balení po 3)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/028 6 předplněných per (2 balení po 3)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN

NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNITŘNÍ KRABÍČKA  
Předplněné pero 300 mg – Vícečetné balení (bez Blue Boxu)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

3 předplněná pera  
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/028 6 předplněných per (2 balení po 3)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA  
Předplněné pero 300 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dupixent 300 mg injekce  
dupilumab  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

300 mg/2 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/009 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/17/1229/010 2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/012 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN

NN



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)  
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/012 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA**  
**Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dupixent 200 mg injekce  
dupilumab  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

200 mg/1,14 ml

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA  
Předplněné pero 200 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

1 předplněné pero  
2 předplněná pera  
6 předplněných per

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/013 1 předplněné pero  
EU/1/17/1229/014 2 předplněná pera  
EU/1/17/1229/016 6 předplněných per  
EU/1/17/1229/023 1 předplněné pero  
EU/1/17/1229/024 2 předplněná pera

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNĚJŠÍ KRABÍČKA  
Předplněné pero 200 mg – Vícečetné balení (obsahuje Blue Box)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 předplněných per (2 balení po 3)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/025 6 předplněných per (2 balení po 3)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN



NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VNITŘNÍ KRABÍČKA  
Předplněné pero 200 mg – Vícečetné balení (bez Blue Boxu)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru  
dupilumab

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedno předplněné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

3 předplněná pera  
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze pro jednorázové použití  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání  
Netřepat  
Otevřít zde  
[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Dupixent lze uchovávat při pokojové teplotě maximálně do 25 °C po dobu až 14 dnů, pokud je chráněn před světlem.

Spotřebujte do 14 dnů po vyjmutí z chladničky nebo zlikvidujte.

Datum vyjmutí z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1229/025 6 předplněných per (2 balení po 3)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg pero

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ETIKETA**  
Předplněné pero 200 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dupixent 200 mg injekce  
dupilumab  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

[Bude vložen QR kód]  
dupixent.eu

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

200 mg/1,14 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce dupilumab

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Dupixent**

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek bílkovin nazývaných interleukiny (IL)-4 a IL-13. Obě tyto bílkoviny hrají zásadní roli při vzniku známek a příznaků atopické dermatitidy, astmatu, chronické rinosinusitidy s nosními polypy (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eozinofilní ezofagitidy (EoE) a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

##### **K čemu se přípravek Dupixent používá**

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let, u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků (např. kortikosteroidů).

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky jako udržovací léčba CRSwNP u dospělých, u nichž onemocnění není kontrolováno pomocí stávajících léků. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit potřebu chirurgického zákroku a nutnost systémového užívání kortikosteroidů.

Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dospělých se středně těžkým až těžkým prurigo nodularis (PN), známým také jako chronické nodulární prurigo (CNPG). Přípravek Dupixent se může používat společně s léky na PN, které si aplikujete na kůži, nebo se může používat samostatně.

Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg k léčbě eozinofilní ezofagitidy (EoE).

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k udržovací léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých, u nichž není CHOPN pod kontrolou.

### **Jak přípravek Dupixent účinkuje**

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet středně těžkým nebo těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) CHOPN a může zlepšit dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci zlepšit celkové příznaky CHOPN.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat**

### **Nepoužívejte přípravek Dupixent**

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu nebo CHOPN.

Pokaždé, když dostanete nové balení přípravku Dupixent, je důležité, abyste si poznamenali název přípravku, datum podání a číslo šarže (které je uvedeno na krabici za „Č. šarže“) a uschovali tyto informace na bezpečném místě.

### Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedému. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

### Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.

- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

#### Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydrací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, poraďte se se svým lékařem.

#### Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

#### Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

#### **Děti a dospívající**

- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 měsíců s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s průduškovým astmatem dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CRSwNP dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s PN nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí s EoE mladších 1 roku nebo s tělesnou hmotností < 15 kg nejsou dosud známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CHOPN nejsou známy.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Dupixent**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

#### **Další léčivé přípravky k léčbě astmatu**

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez porady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

#### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.



## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### Přípravek Dupixent obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 300mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Přípravek Dupixent obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (2 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

## 3. Jak se přípravek Dupixent používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Jaké množství přípravku Dupixent se podává

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

#### Doporučená dávka pro dospělé s atopickou dermatitidou

Pro pacienty s atopickou dermatitidou je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

#### Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky (každý druhý týden)
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg <b>každé 4 týdny*</b> , počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg <b>každý druhý týden</b>

\* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky</b>
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg <b>každé 4 týdny</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg <b>každé 4 týdny</b>

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let)

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro všechny ostatní pacienty s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka pro děti s astmatem

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka a následné dávky</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg <b>každé 4 týdny</b>
30 kg až méně než 60 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b> nebo 300 mg <b>každé 4 týdny</b>
60 kg nebo více	200 mg <b>každý druhý týden</b>

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s astmatem a souběžnou závažnou atopickou dermatitidou lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Dupixent je ně vhodná.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (CRSwNP) Pro CRSwNP je doporučená úvodní dávka přípravku Dupixent pro dospělé pacienty 300 mg, následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden formou subkutánní (podkožní) injekce.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s prurigo nodularis (PN)

U pacientů s prurigo nodularis je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku od 1 roku) s eozinofilní ezofagitidou (EoE)

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Dávka</b>
≥ 15 až < 30 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 30 až < 40 kg	300 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 40 kg	300 mg <b>každý týden</b>

Pro EoE je doporučená dávka přípravku Dupixent 300 mg podávaná každý týden injekcí pod kůži (pro pacienty s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší).

### Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Pro CHOPN je doporučená dávka přípravku Dupixent 300 mg podávaná každý druhý týden injekcí pod kůži.

### **Injekce přípravku Dupixent**

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra se společně rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekci přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečující osoba, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (300 mg). Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtěte „Návod k použití“, který je uveden na konci příbalové informace.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent**

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Navíc,

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent co nejdříve a začněte s novým dávkovacím schématem každý týden ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý druhý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, počkejte s podáním injekce přípravku Dupixent do další plánované dávky.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každé 4 týdny** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, začněte s novým dávkovacím schématem každé 4 týdny ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent**

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktickou reakci, reakci sérové nemoci, reakci podobnou sérové nemoci; příznaky mohou zahrnovat:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poraďte se svým lékařem.

#### Další nežádoucí účinky

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (např. lokalizované zarudnutí, otok, svědění a bolest, modřina)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- bolest kloubů (artrálgie)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- závažné alergické (hypersenzitivní) reakce
- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

#### Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem

**Časté:** onemocnění způsobené roupy (enterobióza)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Dupixent uchovávat**

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby lze předplněnou injekční stříkačku vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabičce. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Dupixent obsahuje**

- Léčivou látkou je dupilumab.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

### **Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce s krytem jehly.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 300mg předplněných injekčních stříkaček v balení obsahujícím 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky nebo ve vícečetném balení obsahujícím 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### **Výrobce**

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

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

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi 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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

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 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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

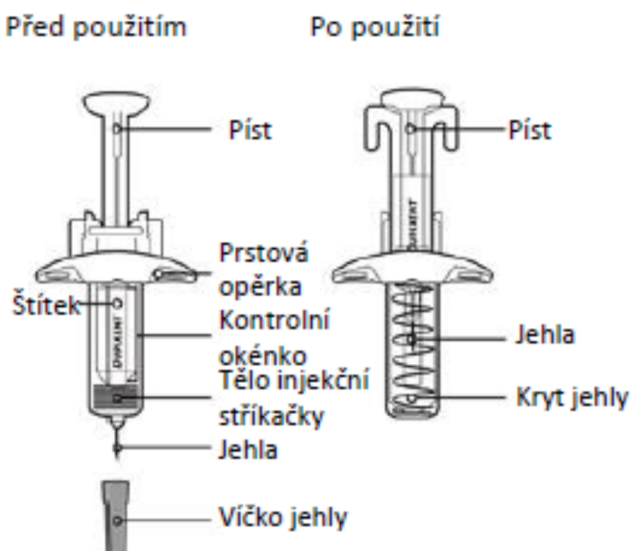
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněné injekční stříkačky s krytem jehly Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití, která obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležitě zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být přípravek Dupixent podáván pečující osobou.

- Před použitím injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Požádejte svého lékaře, aby Vám ukázal správný způsob použití injekční stříkačky před prvním podáním injekce.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud ji upustíte na tvrdou plochu nebo pokud dojde k jejímu poškození.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud chybí víčko jehly nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Nedotýkejte se** pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- Pro zamezení náhodnému poranění jehlou je každá předplněná injekční stříkačka opatřena ochranným krytem, který se automaticky aktivuje tak, aby zakryl jehlu po podání injekce.
- **Nikdy** nevytahujte píst.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dosah dětí.
- Nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.



- **Neuchovávejte** přípravek Dupixent při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- Injekční stříkačku **neohřívajte**.
- **Chraňte** injekční stříkačku před mrazem.
- **Nevystavujte** injekční stříkačku přímému slunečnímu světlu.

### Krok 1: Vyjmutí

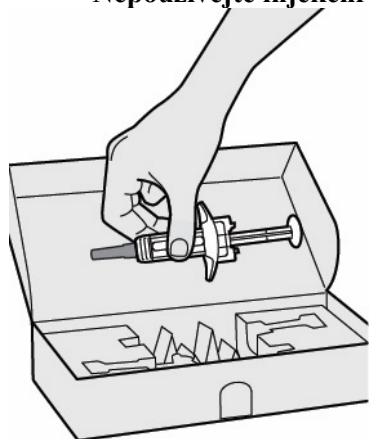
Uchopte injekční stříkačku opatrně za střed těla a vyjměte ji z obalu.



**Nesundávejte víčko jehly, dokud nebudete připraven(a) na aplikaci injekce.**



**Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch nebo je poškozená.**



### Krok 2: Příprava

Zkontrolujte si, zda máte následující:

- Dupixent předplněná injekční stříkačka
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- Nádobu na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok 12)

*\*Položky, které nejsou součástí balení.*

Podívejte se na štítek:

- Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP).
- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



**Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud má prošlou dobu použitelnosti.**



**Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**



Doba použitelnosti

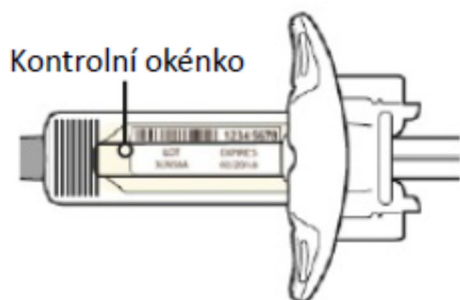
### Krok 3: Kontrola

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na injekční stříkačce:

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.




*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*

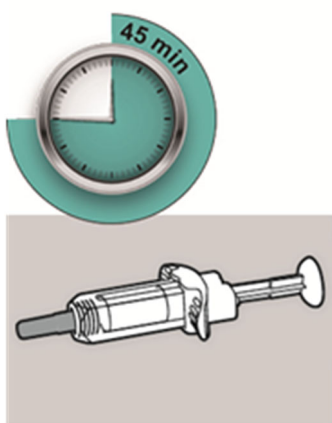
-  **Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.**



### Krok 4: Počkejte 45 minut

Položte injekční stříkačku na rovný povrch a nechte ji vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu po dobu nejméně 45 minut.

-  **Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.**
-  **Nenechávejte injekční stříkačku na přímém slunci.**
-  **Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**



### Krok 5: Volba místa vpichu

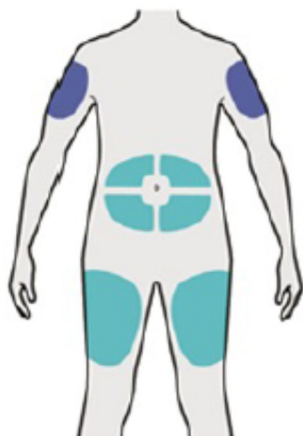
Zvolte místo vpichu.



- Injekci můžete aplikovat do stehna nebo do břišní krajiny – s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, můžete zvolit také horní část paže.

- Každou injekci aplikujte do jiného místa.



**Neaplikujte injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.**



-  - Injekce aplikovaná samostatně pacientem nebo pečovatelem
-  - Injekce aplikovaná pouze pečovatelem

### **Krok 6: Očista**

Umyjte si ruce.

Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.

Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.




**Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



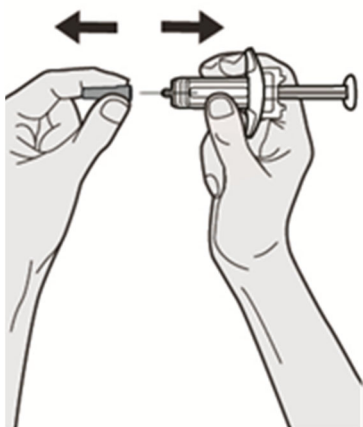
### **Krok 7: Sejmutí víčka**

Uchopte stříkačku za střed těla jehlou směrem od sebe a sejměte víčko jehly.

 **Nenasazujte víčko jehly zpět.**

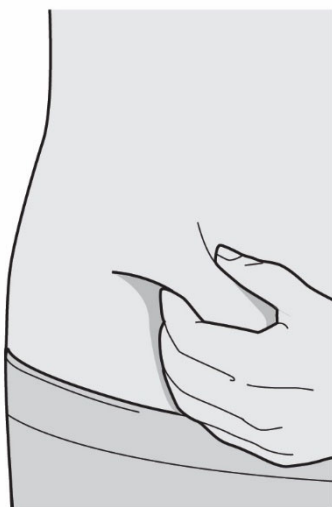
 **Nedotýkejte se jehly.**

Ihned po sejmutí víčka jehly aplikujte injekci.



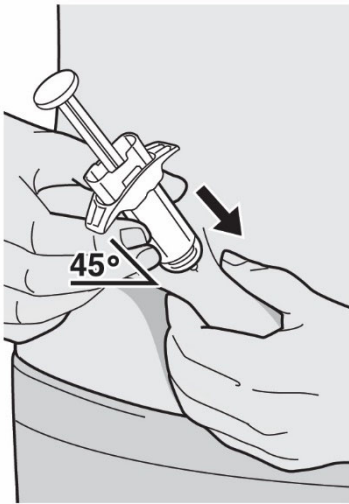
### **Krok 8: Vytvoření kožní řasy**

Vytvořte kožní řasu ve zvoleném místě vpichu podle následujícího obrázku.



### **Krok 9: Zavedení jehly**

Zaveďte celou jehlu do kožní řasy zhruba pod úhlem 45°.

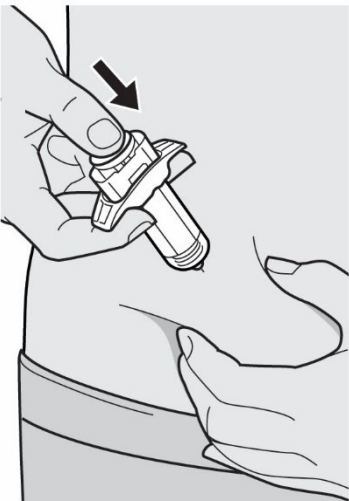


### **Krok 10: Stlačení pístu injekční stříkačky**

Uvolněte kožní řasu.

Pomalou a rovnoměrně stlačujte píst až nadoraz, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

*Poznámka: Během aplikace budete cítit určitý odpor. To je normální.*



### **Krok 11: Uvolnění a vytažení jehly**

Zvedněte palec z pístu, dokud nedojde k zatažení jehly do ochranného krytu, poté stříkačku odejměte z místa vpichu.

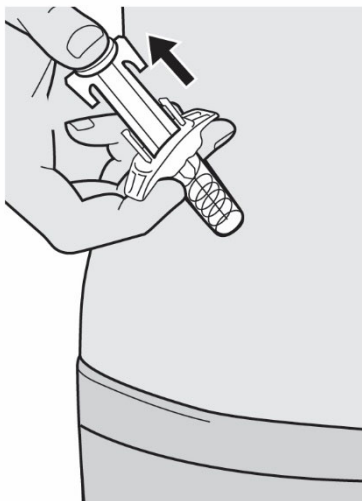
Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.



**Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.**




**Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**



### Krok 12: Likvidace

Použitou injekční stříkačku a víčko vložte do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

 **Nenasazujte zpět víčko jehly.**

Nádobu na odpad uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Dupixent**

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek bílkovin nazývaných interleukiny (IL)-4 a IL-13. Obě tyto bílkoviny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevů atopické dermatitidy, astmatu, chronické rinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP), prurigo nodularis (PN), eozinofilní ezofagitidy (EoE) a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

##### **K čemu se přípravek Dupixent používá**

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (viz bod Děti a dospívající). Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let, u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků (např. kortikosteroidů).

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky jako udržovací léčba CRSwNP u dospělých, u nichž onemocnění není kontrolováno pomocí stávajících léků. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit potřebu chirurgického zákroku a nutnost systémového užívání kortikosteroidů.

Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dospělých se středně těžkým až těžkým prurigo nodularis (PN), známým také jako chronické nodulární prurigo (CNPG). Přípravek Dupixent se může používat společně s léky na PN, které si aplikujete na kůži, nebo se může používat samostatně.

Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg k léčbě eozinofilní ezofagitidy (EoE).

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k udržovací léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých, u nichž není CHOPN pod kontrolou.

### **Jak přípravek Dupixent účinkuje**

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet středně těžkým nebo těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) CHOPN a může zlepšit dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci zlepšit celkové příznaky CHOPN.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat**

### **Nepoužívejte přípravek Dupixent**

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu nebo CHOPN.

Pokaždé, když dostanete nové balení přípravku Dupixent, je důležité, abyste si poznamenali název přípravku, datum podání a číslo šarže (které je uvedeno na krabici za „Č. šarže“) a uschovali tyto informace na bezpečném místě.

### Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

### Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.



- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

#### Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydratací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, poraďte se se svým lékařem.

#### Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

#### Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

#### **Děti a dospívající**

- Předplněné pero Dupixent není určeno k použití u **děti mladších 2 let**.
- V případě dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše vhodnou předplněnou injekční stříkačku přípravku Dupixent.
- U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let má být dupilumab podáván pečující osobou.
- U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl dupilumab podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 měsíců s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s průduškovým astmatem dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CRSwNP dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s PN nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí s EoE mladších 1 roku nebo s tělesnou hmotností < 15 kg nejsou dosud známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CHOPN nejsou známy.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Dupixent**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

#### **Další léčivé přípravku k léčbě astmatu**

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez rady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

#### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných

žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.

- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Dupixent obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 300mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **Přípravek Dupixent obsahuje**

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v jedné 300mg dávce (2 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

## **3. Jak se přípravek Dupixent používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství přípravku Dupixent se podává**

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

#### Doporučená dávka pro dospělé s atopickou dermatitidou

Pro pacienty s atopickou dermatitidou je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

#### Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky (každý druhý týden)</b>
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky</b>
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg <b>každé 4 týdny*</b> , počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg <b>každý druhý týden</b>

\* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky</b>
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg <b>každé 4 týdny</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg <b>každé 4 týdny</b>

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let)

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro všechny ostatní pacienty s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka pro děti s astmatem

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka a následné dávky</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg <b>každé 4 týdny</b>
30 kg až méně než 60 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b> nebo 300 mg <b>každé 4 týdny</b>
60 kg nebo více	200 mg <b>každý druhý týden</b>

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s astmatem a souběžnou závažnou atopickou dermatitidou lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Dupixent je pro ně vhodná.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy (CRSwNP)  
Pro CRSwNP je doporučená úvodní dávka přípravku Dupixent pro dospělé pacienty 300 mg, následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden formou subkutánní (podkožní) injekce.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s prurigo nodularis (PN)

U pacientů s prurigo nodularis je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku od 1 roku) s eozinofilní ezofagitidou (EoE)

Tělesná hmotnost	Dávka
≥ 15 až < 30 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 30 až < 40 kg	300 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 40 kg	300 mg <b>každý týden</b>

Pro EoE je doporučená dávka přípravku Dupixent 300 mg podávaná každý týden injekcí pod kůži (pro pacienty s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší).

Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

Pro CHOPN je doporučená dávka přípravku Dupixent 300 mg podávaná každý druhý týden injekcí pod kůži.

**Injekce přípravku Dupixent**

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra se společně rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekci přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečující osoba, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedno předplněné pero obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (300 mg). Předplněným perem netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“, který je uveden na konci příbalové informace.

**Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

**Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent**

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Navíc,

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent co nejdříve a začněte s novým dávkovacím schématem každý týden ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý druhý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, počkejte s podáním injekce přípravku Dupixent do další plánované dávky.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každé 4 týdny** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, začněte s novým dávkovacím schématem každé 4 týdny ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent**

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktickou reakci, reakci sérové nemoci, reakci podobnou sérové nemoci; příznaky mohou zahrnovat:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poradte se svým lékařem.

### Další nežádoucí účinky

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (např. lokalizované zarudnutí, otok, svědění, bolest, modřina)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- bolest kloubů (artralgie)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličejí nebo zarudnutí

- suchost očí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- závažné alergické (hypersenzitivní) reakce
- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem

**Časté:** onemocnění způsobené roupy (enterobióza)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Dupixent uchovávat**

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby lze předplněné injekční pero vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabičce. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Dupixent obsahuje**

- Léčivou látkou je dupilumab.  
Jedno předplněné pero obsahuje 300 mg dupilumabu ve 2 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

### **Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný v předplněném peru.

Předplněné pero může mít buď kulaté víčko a oválné kontrolní okénko orámované šipkou nebo může mít čtvercové víčko s vroubkou a oválné kontrolní okénko bez šipky. Přestože existují drobné rozdíly ve vzhledu dvou předplněných per, obě fungují stejně.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 300mg předplněných per v balení obsahujícím 1, 2 nebo 6 předplněných per nebo v balení obsahujícím 6 předplněných per (2 balení po 3).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**Výrobce**

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

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

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi 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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
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

**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  
Tel: +371 6 616 47 50

**Polska**

Sanofi 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: +44 (0) 800 035 2525

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---



## Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležitá zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být Dupixent podáván pečující osobou. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí zelené víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku žlutého krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** zelené víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.

## A: Příprava

### A1. Připravte si pomůcky

Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok D)

\*Položky, které nejsou součástí balení.

### A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



### A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.

**⚠** Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



### A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.



#### A5: Počkejte 45 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 45 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



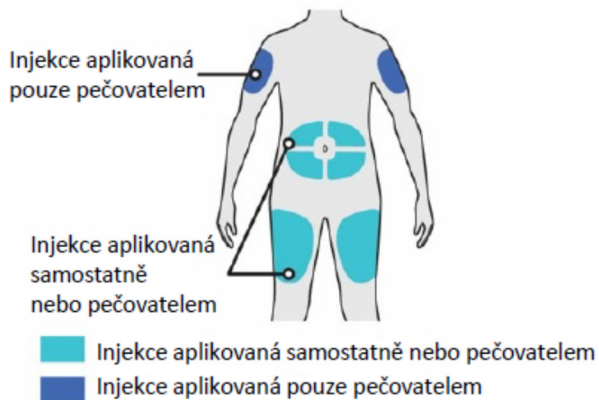
#### B. Volba místa vpichu

##### B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



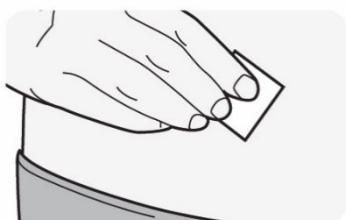
## B2. Umyjte si ruce



## B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.

**⚠ Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



## C. Podání injekce

### C1. Sejměte zelené víčko.

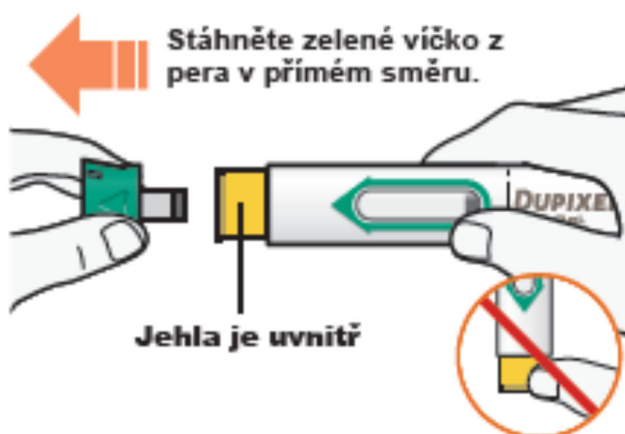
Stáhněte zelené víčko.

**Neotáčejte** zeleným víčkem.

**Nesundávejte** zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

**Nestlačujte** žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

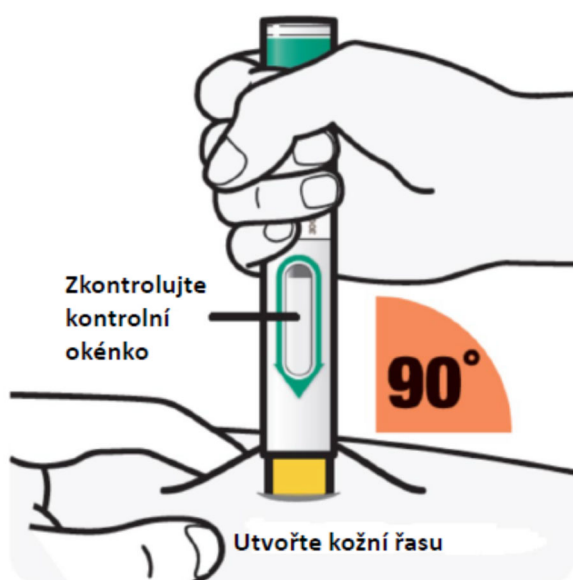
**⚠ Jakmile zelené víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.**



## C2. Utvořte kožní řasu a přiložte pero

- Před a během aplikace injekce utvořte kožní řasu.
- U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.
- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

**⚠ Nestlačujte žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.**

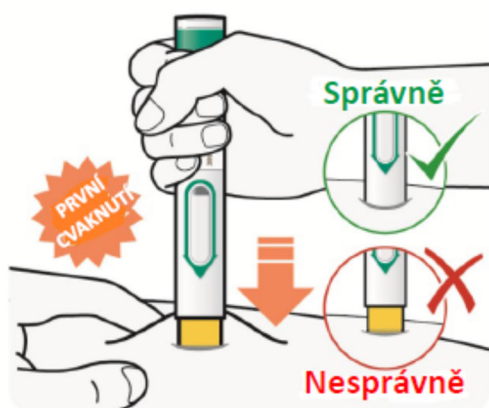


## C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude žlutý kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.
- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 20 sekund.



U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

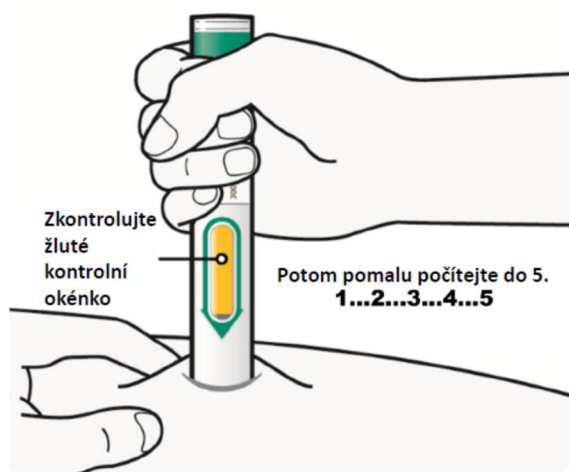
#### C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržujte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému zdravotnickému pracovníkovi.

**⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým zdravotnickým pracovníkem.**



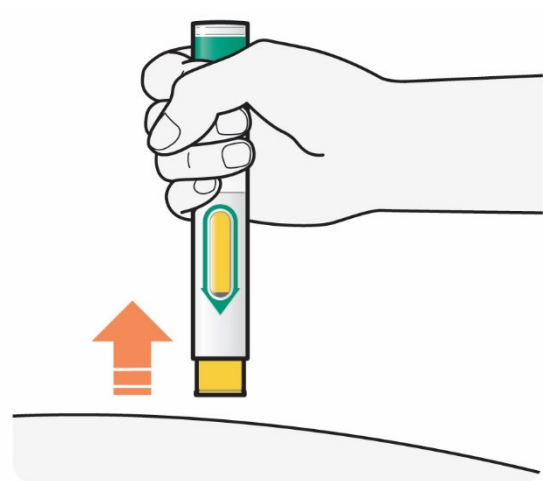
U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

#### C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a okamžitě zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.

- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

**⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**

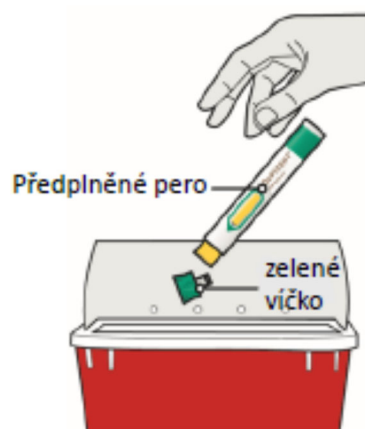


#### D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a zelené víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

**Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a zelená víčka do domácího odpadu.**

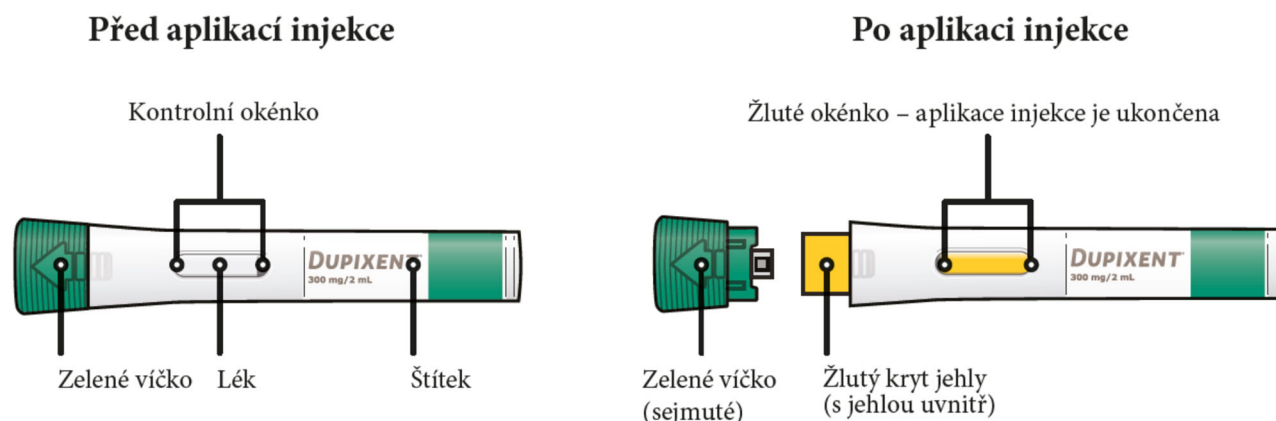
**⚠ Nenasazujte zpět zelené víčko.**



## Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být Dupixent podáván pečující osobou. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí zelené víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku žlutého krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** zelené víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.



## A: Příprava

### A1. Připravte si pomůcky

Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok D)

*\*Položky, které nejsou součástí balení.*

### A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.

#### Zkontrolujte údaje na štítku



### A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).



**Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.**



**Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**

#### Datum použitelnosti



### A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*



**Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.**



**Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.**



### A5: Počkejte 45 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 45 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



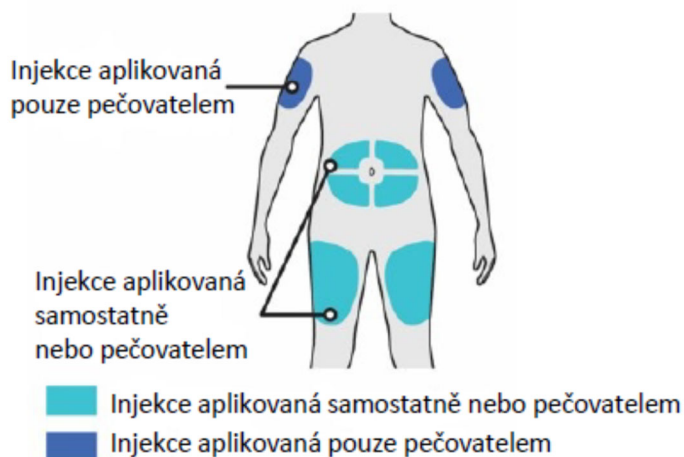
### B. Volba místa vpichu

#### B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



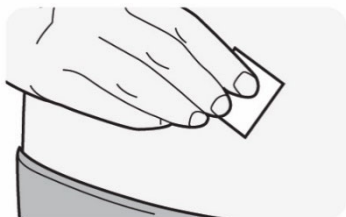
## B2. Umyjte si ruce



## B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.

**⚠ Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



## C. Podání injekce

### C1. Sejměte zelené víčko.

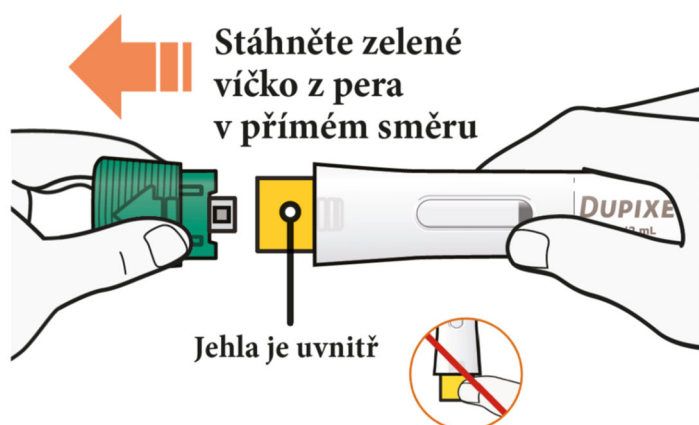
Stáhněte zelené víčko.

**Neotáčejte** zeleným víčkem.

**Nesundávejte** zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

**Nestlačujte** žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

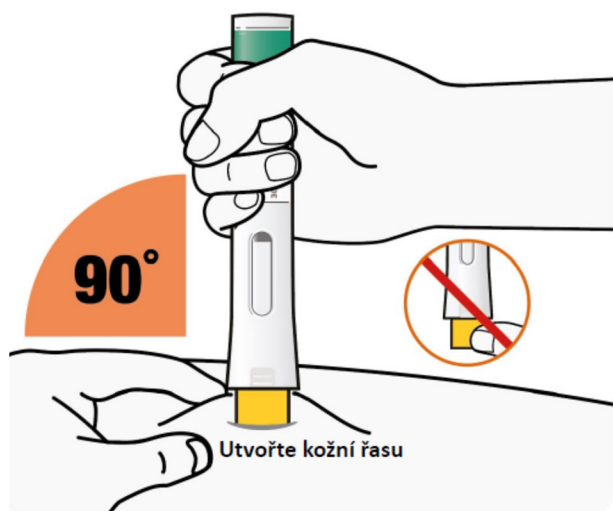
**⚠ Jakmile zelené víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.**



### C2. Utvořte kožní řasu a přiložte pero

- Před a během aplikace injekce utvořte kožní řasu.
- U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.
- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

**⚠ Nestlačujte žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.**

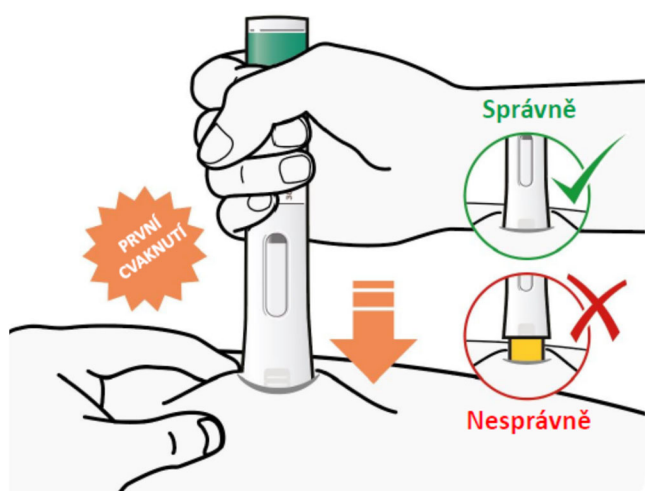


### C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude žlutý kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.
- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 15 sekund.



U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

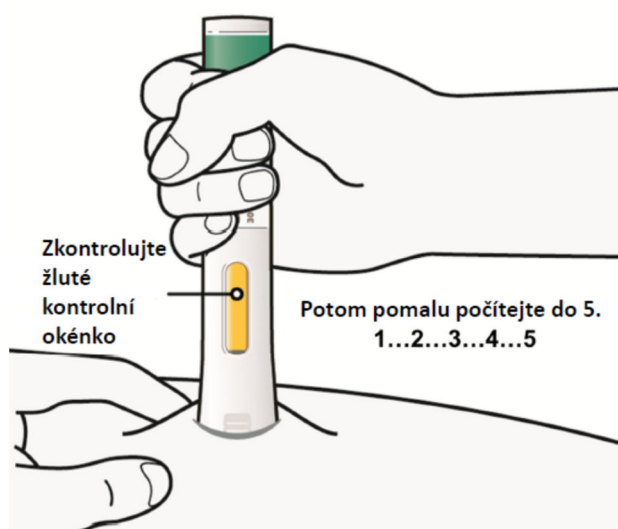
#### C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržujte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému zdravotnickému pracovníkovi.

**⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým zdravotnickým pracovníkem.**

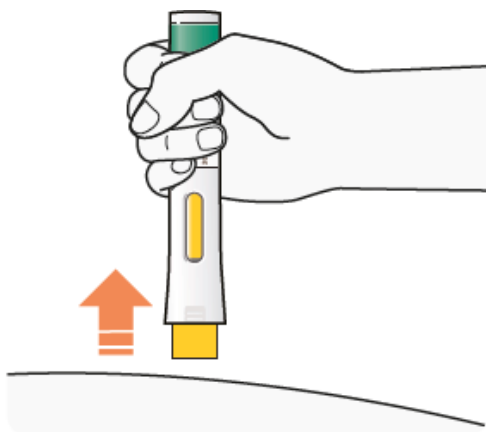


U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

## C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a okamžitě zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.
- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

**⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**

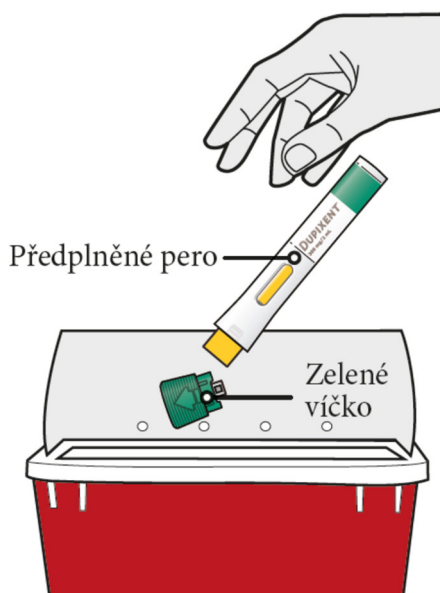


## D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a zelené víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

**Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a zelená víčka do domácího odpadu.**

**⚠ Nenasazujte zpět zelené víčko.**



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce** dupilumab

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Dupixent**

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek bílkovin nazývaných interleukiny (IL)-4 a IL-13. Obě tyto bílkoviny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevu atopické dermatitidy a astmatu.

##### **K čemu se přípravek Dupixent používá**

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících od 12 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let, u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků (např. kortikosteroidů).

Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku s tělesnou hmotností alespoň 15 kg k léčbě eozinofilní ezofagitidy (EoE).

##### **Jak přípravek Dupixent účinkuje**

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

### Nepoužívejte přípravek Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Pokaždé, když dostanete nové balení přípravku Dupixent, je důležité, abyste si poznamenali název přípravku, datum podání a číslo šarže (které je uvedeno na krabici za „Č. šarže“) a uschovali tyto informace na bezpečném místě.

### Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

### Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

### Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydrací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, poraďte se se svým lékařem.

### Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poraďte se se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.



### Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

### **Děti a dospívající**

- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 měsíců s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s průduškovým astmatem dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí s EoE mladších 1 roku nebo s tělesnou hmotností < 15 kg nejsou dosud známy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Dupixent**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

### **Další léčivé přípravku k léčbě astmatu**

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez porady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Dupixent obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **Přípravek Dupixent obsahuje polysorbát**

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v jedné 200mg dávce (1,14 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

## **3. Jak se přípravek Dupixent používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství přípravku Dupixent se podává**

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

### Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky (každý druhý týden)</b>
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky</b>
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg <b>každé 4 týdny*</b> , počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg <b>každý druhý týden</b>

\* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka</b>	<b>Následné dávky</b>
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg <b>každé 4 týdny</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg <b>každé 4 týdny</b>

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let)

Pro většinu pacientů s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo u pacientů s těžkým astmatem a současně středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.

Doporučená dávka pro děti s astmatem

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka a následné dávky</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg <b>každé 4 týdny</b>
30 kg až méně než 60 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b> nebo 300 mg <b>každé 4 týdny</b>
60 kg nebo více	200 mg <b>každý druhý týden</b>

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s astmatem a souběžnou závažnou atopickou dermatidou lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Dupixent je pro ně vhodná.

Doporučená dávka u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku od 1 roku) s eozinofilní ezofagitidou (EoE)

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Dávka</b>
≥ 15 až < 30 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 30 až < 40 kg	300 mg <b>každý druhý týden</b>
≥ 40 kg	300 mg <b>každý týden</b>

### **Injekce přípravku Dupixent**

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra si rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekci přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečující osoba, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (200 mg). Přeplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“, který je uveden na konci příbalové informace.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent**

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Navíc,

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent co nejdříve a začněte s novým dávkovacím schématem každý týden ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý druhý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, počkejte s podáním injekce přípravku Dupixent do další plánované dávky.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každé 4 týdny** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, začněte s novým dávkovacím schématem každé 4 týdny ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent**

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktickou reakci, reakci sérové nemoci, reakci podobnou sérové nemoci; příznaky mohou zahrnovat:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poraďte se svým lékařem.

### Další nežádoucí účinky

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (např. lokalizované zarudnutí, otok, svědění, bolest, modřina)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- bolest kloubů (artrálgie)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- závažné alergické (hypersenzitivní) reakce
- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem

**Časté:** onemocnění způsobené rousy (enterobióza)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Dupixent uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby lze předplněnou injekční stříkačku vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabičce. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Dupixent obsahuje**

- Léčivou látkou je dupilumab.  
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

### **Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce s krytem jehly.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 200mg předplněných stříkaček v balení obsahujícím 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky nebo ve vícečetném balení obsahujícím 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**Výrobce**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel  
76580 LE TRAIT  
Francie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

SwiXX Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi 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

**Lietuva**

SwiXX Biopharma UAB  
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 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

**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

**Κόπος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

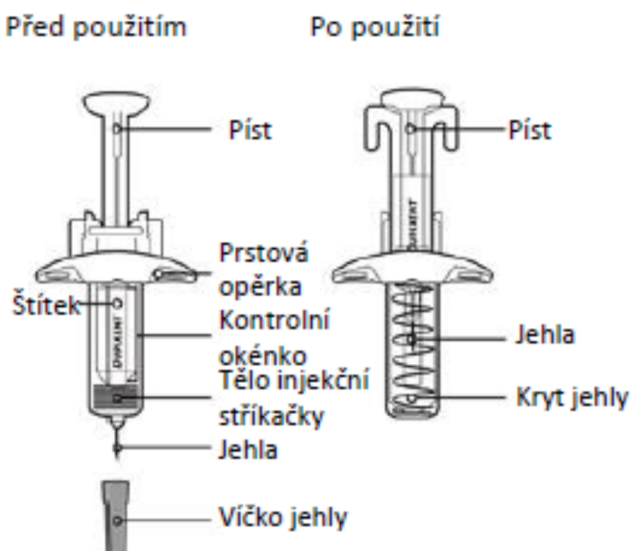
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněné injekční stříkačky s krytem jehly Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití, která obsahuje 200 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležitě zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být přípravek Dupixent podáván pečující osobou.

- Před použitím injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Požádejte svého lékaře, aby Vám ukázal správný způsob použití injekční stříkačky před prvním podáním injekce.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud ji upustíte na tvrdou plochu nebo pokud dojde k jejímu poškození.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud chybí víčko jehly nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Nedotýkejte se** pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- Pro zamezení náhodnému poranění jehlou je každá předplněná injekční stříkačka opatřena ochranným krytem, který se automaticky aktivuje tak, aby zakryl jehlu po podání injekce.
- **Nikdy** nevytahujte píst.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dosah dětí.
- Nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.



- **Neuchovávejte** přípravek Dupixent při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- Injekční stříkačku **neohřívajte**.
- **Chraňte** injekční stříkačku před mrazem.
- **Nevystavujte** injekční stříkačku přímému slunečnímu světlu.

### Krok 1: Vyjmutí

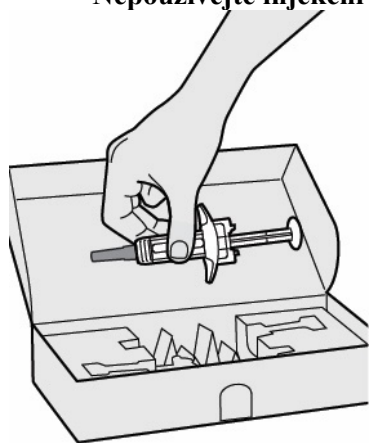
Uchopte injekční stříkačku opatrně za střed těla a vyjměte ji z obalu.



**Nesundávejte víčko jehly, dokud nebudete připraven(a) na aplikaci injekce.**



**Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch nebo je poškozená.**



### Krok 2: Příprava

Zkontrolujte si, zda máte následující:

- Dupixent předplněná injekční stříkačka
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- Nádobu na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok 12)

*\*Položky, které nejsou součástí balení.*

Podívejte se na štítek:

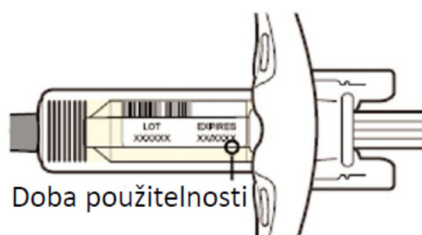
- Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP).
- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



**Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud má prošlou dobu použitelnosti.**



**Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**



### Krok 3: Kontrola

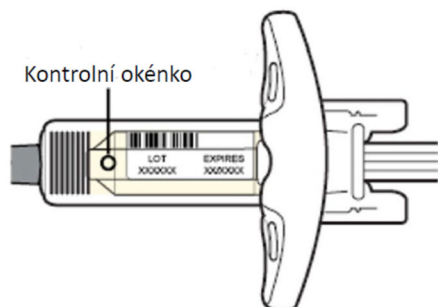
Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na injekční stříkačce:

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*



**Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.**



### Krok 4: Počkejte 30 minut

Položte injekční stříkačku na rovný povrch a nechte ji vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu po dobu nejméně 30 minut.



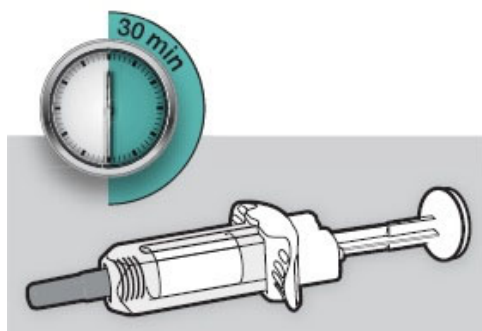
**Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.**



**Nenechávejte injekční stříkačku na přímém slunci.**



**Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**



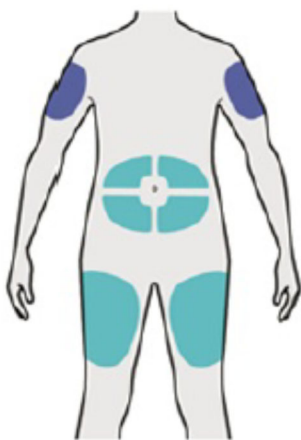
### Krok 5: Volba místa vpichu

Zvolte místo vpichu.

- Injekci můžete aplikovat do stehna nebo do břišní krajiny – s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, můžete zvolit také horní část paže.
- Každou injekci aplikujte do jiného místa.



**Neaplikujte injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.**



- Injekce aplikovaná samostatně pacientem nebo pečovatelem
- Injekce aplikovaná pouze pečovatelem

### **Krok 6: Očista**

Umyjte si ruce.

Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.

Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.



**Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



### **Krok 7: Sejmutí víčka**

Uchopte stříkačku za střed těla jehlou směrem od sebe a sejměte víčko jehly.

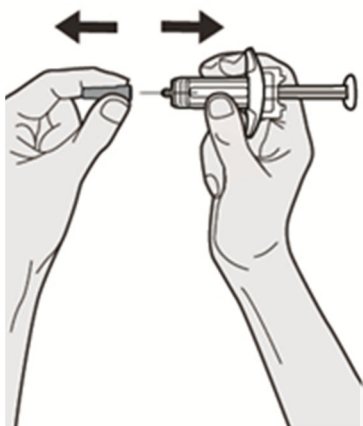


**Nenasazujte víčko jehly zpět.**



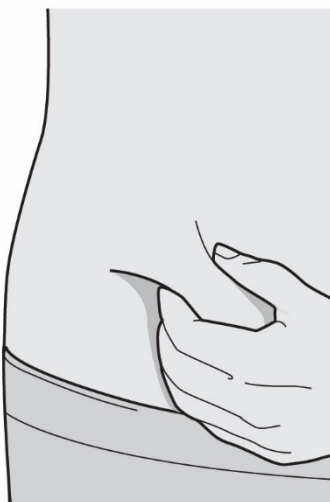
**Nedotýkejte se jehly.**

Ihned po sejmutí víčka jehly aplikujte injekci.



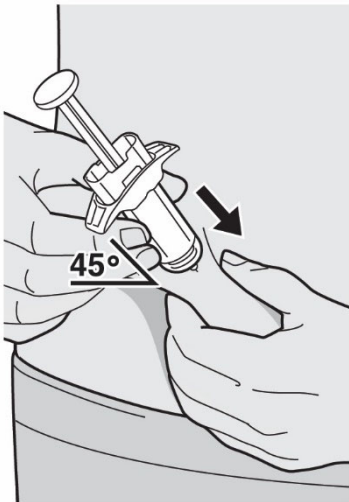
### **Krok 8: Vytvoření kožní řasy**

Vytvořte kožní řasu ve zvoleném místě vpichu podle následujícího obrázku.



### **Krok 9: Zavedení jehly**

Zaveďte celou jehlu do kožní řasy zhruba pod úhlem 45°.



### **Krok 10: Stlačení pístu injekční stříkačky**

Uvolněte kožní řasu.

Pomalou a rovnoměrně stlačujte píst až nadoraz, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

*Poznámka: Během aplikace budete cítit určitý odpor. To je normální.*



### **Krok 11: Uvolnění a vytažení jehly**

Zvedněte palec z pístu, dokud nedojde k zatažení jehly do ochranného krytu, poté stříkačku odejměte z místa vpichu.

Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.



**Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.**



**Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**



### **Krok 12: Likvidace**

Použitou injekční stříkačku a víčko vložte do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.



**Nenasazujte zpět víčko jehly.**

Nádobu na odpad uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Dupixent**

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek bílkovin nazývaných interleukiny (IL)-4 a IL-13. Obě tyto bílkoviny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevu atopické dermatitidy a astmatu.

##### **K čemu se přípravek Dupixent používá**

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících od 12 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 měsíců do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (viz bod Děti a dospívající). Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let, u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků (např. kortikosteroidů).

##### **Jak přípravek Dupixent účinkuje**

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální kortikosteroidy (užívané ústy), a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

### Nepoužívejte přípravek Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Pokaždé, když dostanete nové balení přípravku Dupixent, je důležité, abyste si poznamenali název přípravku, datum podání a číslo šarže (které je uvedeno na krabici za „Č. šarže“) a uschovali tyto informace na bezpečném místě.

### Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

### Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

### Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obratě se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydrací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, poraďte se se svým lékařem.

### Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poraďte se se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

### Oční potíže

Poraďte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.



### **Děti a dospívající**

- Předplněné pero Dupixent není určeno k použití u **děti mladších 2 let**.
- V případě dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše vhodnou předplněnou injekční stříkačku přípravku Dupixent.
- U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let má být dupilumab podáván pečující osobou.
- U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl dupilumab podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 měsíců s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s průduškovým astmatem dosud nejsou známy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Dupixent**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

### **Další léčivé přípravku k léčbě astmatu**

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez porady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako *kortikosteroidy*) se musí vysazovat postupně.
- To má být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Dupixent obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **Přípravek Dupixent obsahuje polysorbát**

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v jedné 200mg dávce (1,14 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

## **3. Jak se přípravek Dupixent používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaké množství přípravku Dupixent se podává**

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

#### Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky (každý druhý týden)
méně než 60 kg	400 mg (dvě injekce po 200 mg)	200 mg
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
15 kg až méně než 60 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg) v den 1, následovaná dávkou 300 mg v den 15	300 mg <b>každé 4 týdny*</b> , počínaje 4 týdny po dávce v den 15
60 kg nebo více	600 mg (dvě injekce po 300 mg)	300 mg <b>každý druhý týden</b>

\* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

#### Doporučená dávka pro děti ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka dupilumabu u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní dávka	Následné dávky
5 kg až méně než 15 kg	200 mg (jedna injekce po 200 mg)	200 mg <b>každé 4 týdny</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg (jedna injekce po 300 mg)	300 mg <b>každé 4 týdny</b>

#### Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let)

Pro většinu pacientů s těžkým astmatem je doporučena dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučena dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

#### Doporučená dávka pro děti s astmatem

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem vychází z tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní dávka a následné dávky</b>
15 kg až méně než 30 kg	300 mg <b>každé 4 týdny</b>
30 kg až méně než 60 kg	200 mg <b>každý druhý týden</b> nebo 300 mg <b>každé 4 týdny</b>
60 kg nebo více	200 mg <b>každý druhý týden</b>

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s astmatem a souběžnou závažnou atopickou dermatitidou lékař rozhodne, jaká dávka přípravku Dupixent je pro ně vhodná.

### **Injekce přípravku Dupixent**

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra se společně rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekci přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečující osoba, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedno předplněné pero obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (200 mg). Předplněným perem netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtěte „Návod k použití“, který je uveden na konci příbalové informace.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent**

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Navíc,

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent co nejdříve a začněte s novým dávkovacím schématem každý týden ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každý druhý týden** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, počkejte s podáním injekce přípravku Dupixent do další plánované dávky.

pokud je Vaše dávkovací schéma **každé 4 týdny** a dávku přípravku Dupixent vynecháte:

- podejte injekci přípravku Dupixent do 7 dnů od vynechané dávky, poté pokračujte podle Vašeho původního dávkovacího schématu;
- pokud není vynechaná dávka podána do 7 dnů, začněte s novým dávkovacím schématem každé 4 týdny ode dne, kdy si vzpomenete, že si máte injekci přípravku Dupixent aplikovat.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent**

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktickou reakci, reakci sérové nemoci, reakci podobnou sérové nemoci; příznaky mohou zahrnovat:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poradte se svým lékařem.

#### Další nežádoucí účinky

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (např. lokalizované zarudnutí, otok, svědění, bolest, modřina)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- bolest kloubů (artralgie)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- závažné alergické (hypersenzitivní) reakce
- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

#### Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 do 11 let s astmatem

**Časté:** onemocnění způsobené roupy (enterobióza)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Dupixent uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. V případě potřeby lze předplněné injekční pero vyjmout z chladničky a uchovávat v balení po dobu až 14 dnů při pokojové teplotě až do 25 °C a současně chránit před světlem. Datum vyjmutí z chladničky má být zapsáno na vyhrazeném místě na vnější krabičce. Balení musí být zlikvidováno, pokud bylo ponecháno mimo chladničku déle než 14 dní nebo pokud uplynula doba použitelnosti.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Dupixent obsahuje

- Léčivou látkou je dupilumab.  
Jedno předplněné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E 260), sacharosa, voda pro injekci.

### Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný v předplněném peru.

Předplněné pero může mít buď kulaté víčko a oválné kontrolní okénko orámované šipkou nebo může mít čtvercové víčko s vroubkou a oválné kontrolní okénko bez šipky. Přestože existují drobné rozdíly ve vzhledu dvou předplněných per, obě fungují stejně.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 200mg předplněného pera, v balení obsahujícím 1, 2 nebo 6 předplněných per nebo v balení obsahujícím 6 předplněných per (2 balení po 3).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### Výrobce

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi 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**

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
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 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 S.r.l.  
Tel: 800 536389

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

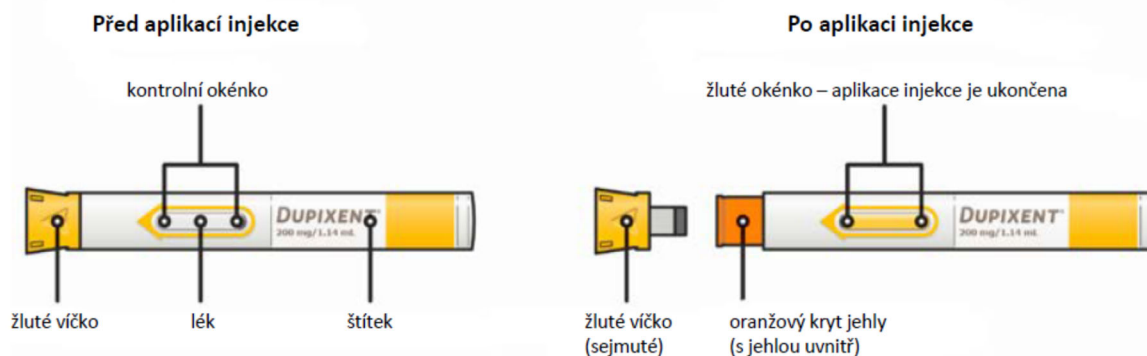
**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 200 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležitě zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být Dupixent podáván pečující osobou. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtete všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí žluté víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku oranžového krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** žluté víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.



## A: Příprava

### A1. Připravte si pomůcky

Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok D)

\*Položky, které nejsou součástí balení.

### A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



### A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).

- ⚠ **Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.**
- ⚠ **Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.**



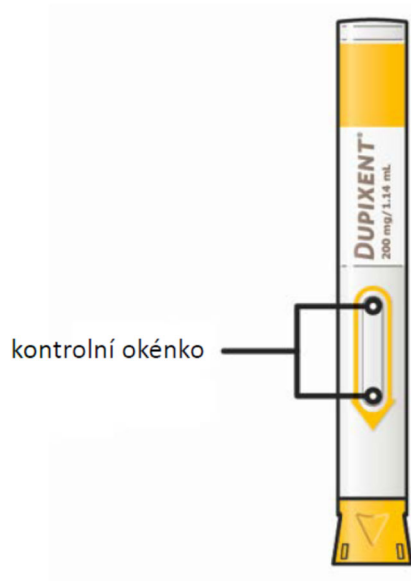
### A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*

- ⚠ **Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.**
- ⚠ **Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.**



#### A5: Počkejte 30 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 30 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě ani na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



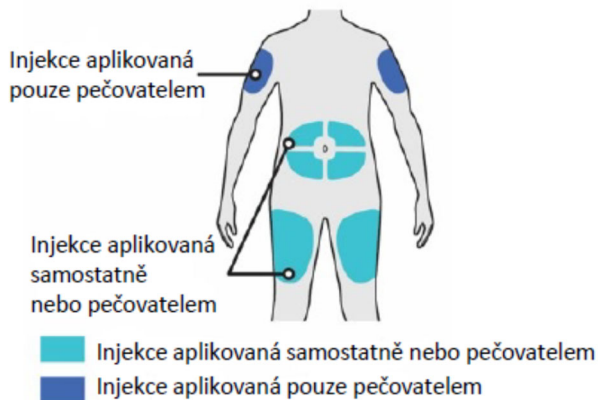
#### B. Volba místa vpichu

##### B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



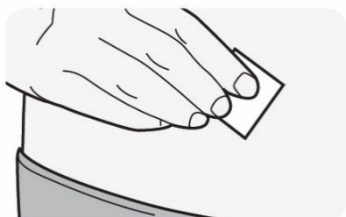
## B2. Umyjte si ruce



## B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.

**⚠ Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



## C. Podání injekce

### C1. Sejměte žluté víčko.

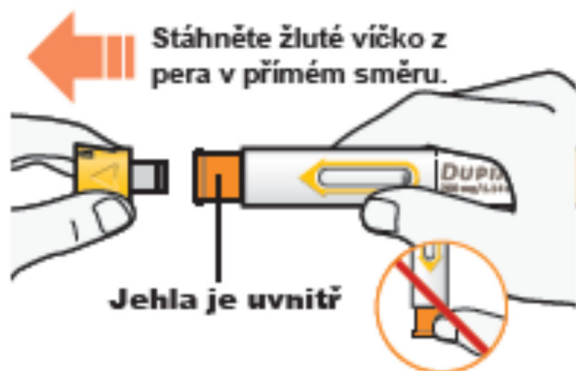
Stáhněte žluté víčko.

**Neotáčejte** žlutým víčkem.

**Nesundávejte** žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

**Nestlačujte** oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

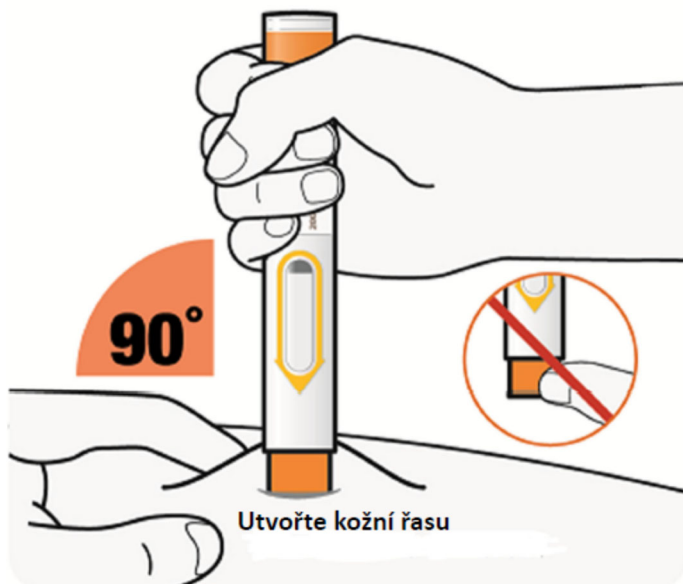
**⚠ Jakmile žluté víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.**



### C2. Utvořte kožní řasu a přiložte pero

- Před a během aplikace injekce utvořte kožní řasu.
- U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.
- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

**⚠ Nestlačujte oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.**

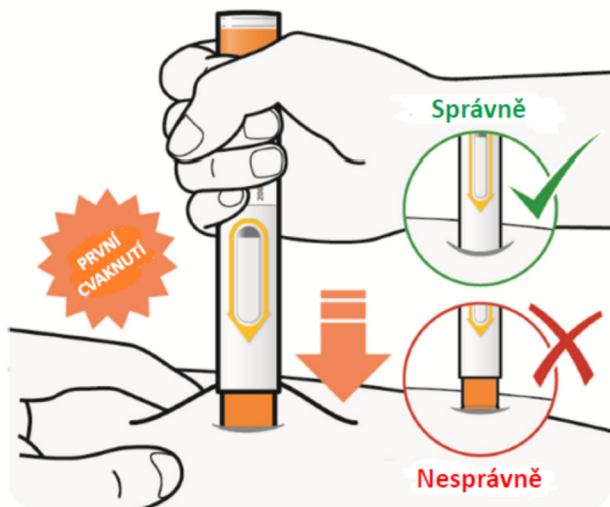


### C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude oranžový kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.
- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 20 sekund.



U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

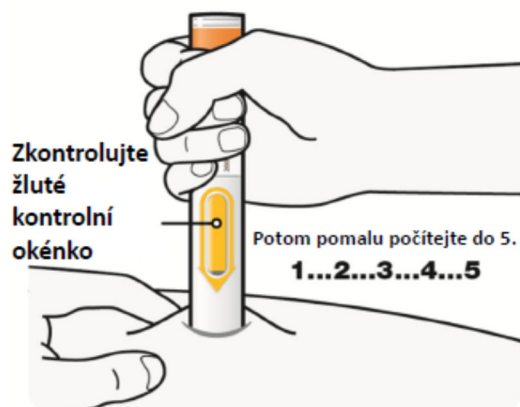
#### C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržíte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému zdravotnickému pracovníkovi.

**⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým zdravotnickým pracovníkem.**

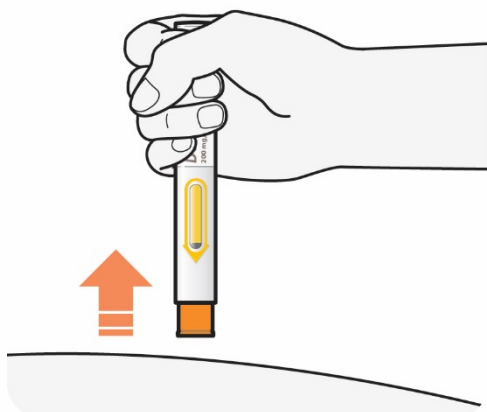


U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

## C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a ihned zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.
- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

**⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**

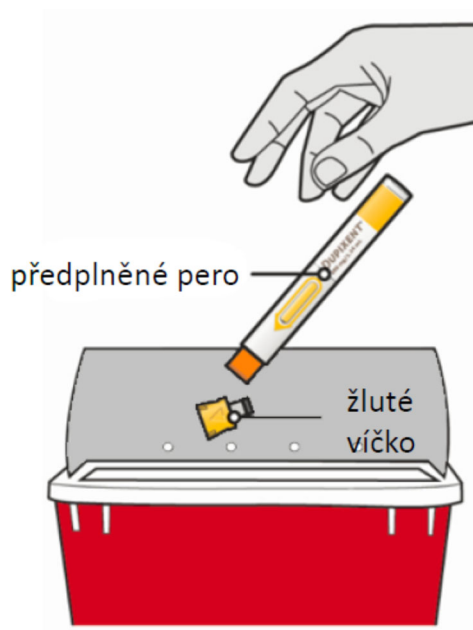


## D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a žluté víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

**Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a žlutá víčka do domácího odpadu.**

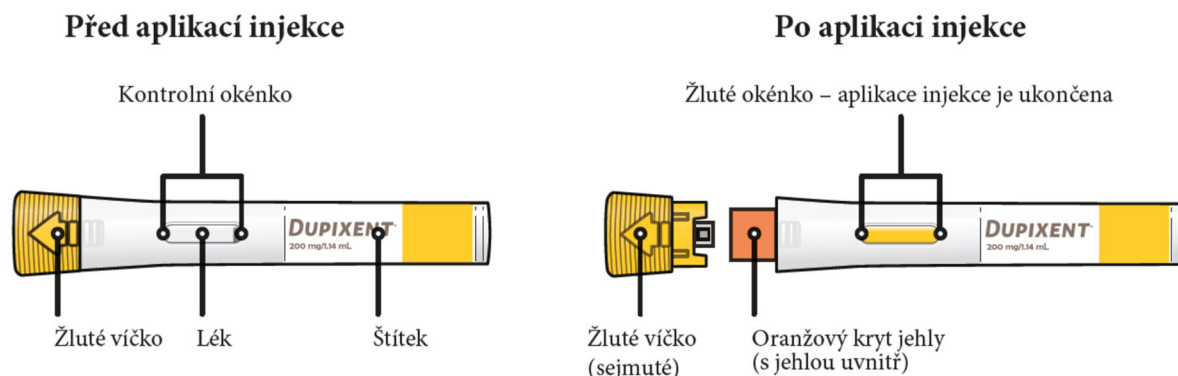
**⚠ Nenasazujte zpět žluté víčko.**



## Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumab

### Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



### Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 200 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležitě zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku od 12 let se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být Dupixent podáván pečující osobou. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí žluté víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku oranžového krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** žluté víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

### Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.

## A: Příprava

### A1. Připravte si pomůcky

Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu\*
- 1 vatový tampon nebo gáza\*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout\* (viz krok D)

*\*Položky, které nejsou součástí balení.*

### A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.

#### Zkontrolujte údaje na štítku



### A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.

**⚠** Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.

#### Datum použitelnosti



### A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

*Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.*

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.

**⚠** Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.





#### A5: Počkejte 30 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 30 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě ani na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



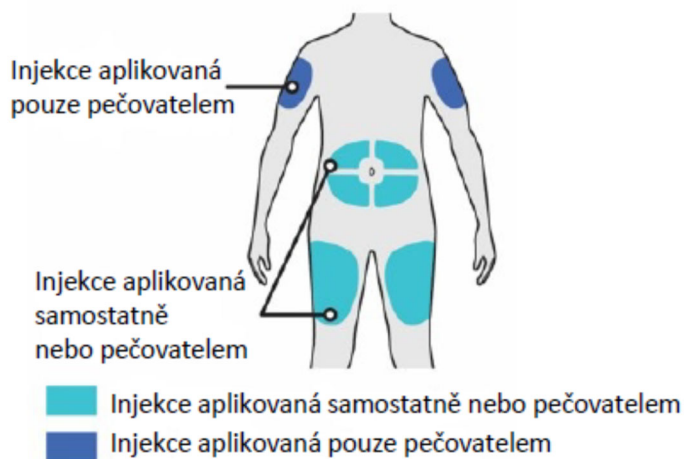
#### B. Volba místa vpichu

##### B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



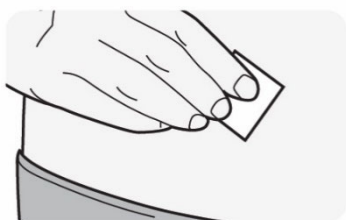
## B2. Umyjte si ruce



## B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.

**⚠ Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.**



## C. Podání injekce

### C1. Sejměte žluté víčko.

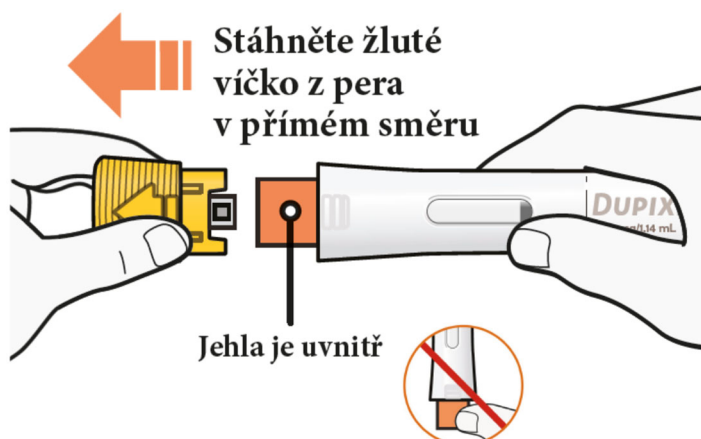
Stáhněte žluté víčko.

**Neotáčejte** žlutým víčkem.

**Nesundávejte** žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

**Nestlačujte** oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

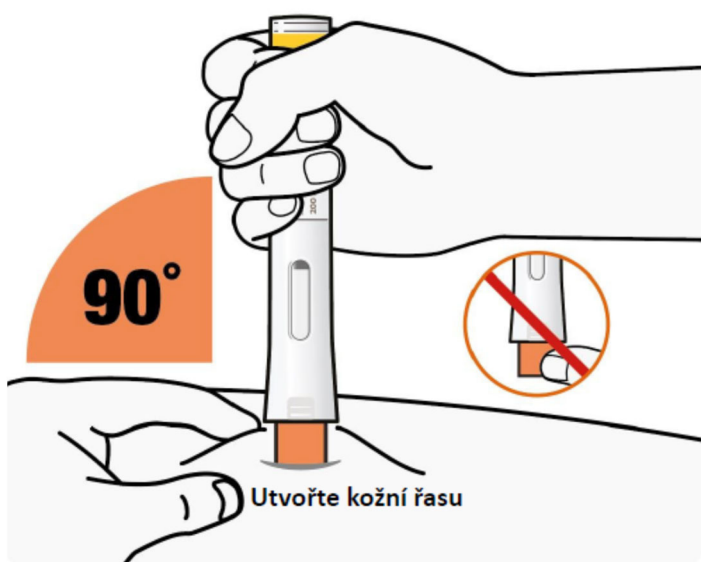
**⚠ Jakmile žluté víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.**



### C2. Utvořte kožní řasu a přiložte pero

- Před a během aplikace injekce utvořte kožní řasu.
- U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.
- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

**⚠ Nestlačujte oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.**



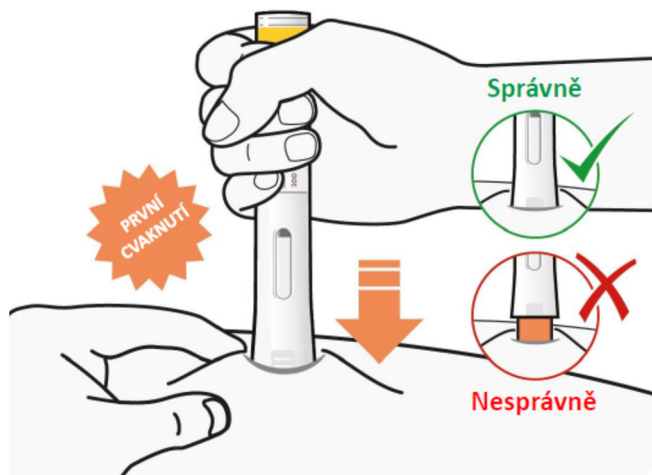
### C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude oranžový kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.

- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 15 sekund.



U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

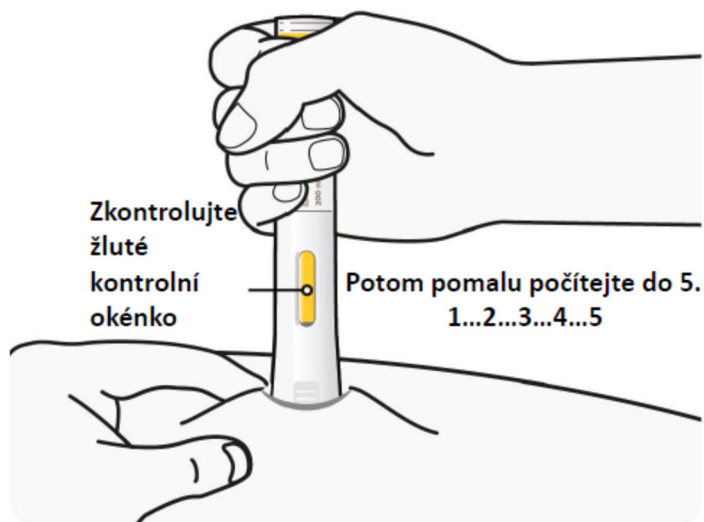
#### C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržujte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému zdravotnickému pracovníkovi.

**⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým zdravotnickým pracovníkem.**

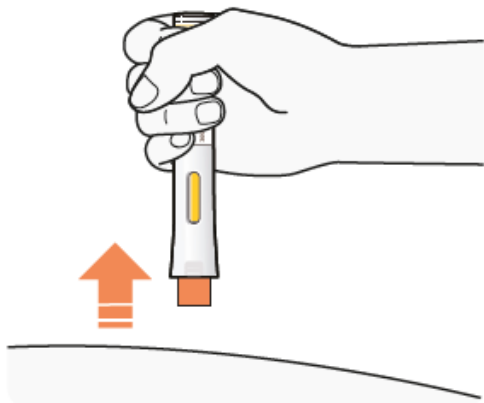


U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let není nutné utvářet kožní řasu.

### C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a ihned zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.
- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

**⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.**



### D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a žluté víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

**Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a žlutá víčka do domácího odpadu.**

**⚠ Nenasazujte zpět žluté víčko.**

