

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Dupilumab 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

### Dupilumab 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené injekčné pero na jednorazové použitie obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

Dupilumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa tvorí v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO, Chinese Hamster Ovary) technológiou rekombinantnej DNA.

### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg dávke (2 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý sterilný roztok, ktorý neobsahuje viditeľné častice, s pH približne 5,9.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Atopická dermatitída

##### *Dospelí a dospievajúci*

Dupixent je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

##### *Deti vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov*

Dupixent je indikovaný na liečbu závažnej atopickej dermatitídy u detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

#### Astma

##### *Dospelí a dospievajúci*

Dupixent je indikovaný dospelým a dospelievajúcim vo veku 12 rokov a starším ako doplnková udržiavacia liečba závažnej astmy so zápalom typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtom eozinofilov a/alebo zvýšenou frakciou vydychovaného oxidu dusnatého (FeNO), pozri časť 5.1, ktorí sú nedostatočne liečení vysokou dávkou inhalačných kortikosteroidov (ICS) a ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

#### *Deti vo veku od 6 do 11 rokov*

Dupixent je indikovaný deťom vo veku od 6 do 11 rokov ako doplnková udržiavacia liečba závažnej astmy so zápalom typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtom eozinofilov a/alebo zvýšenou frakciou vydychovaného oxidu dusnatého (FeNO), pozri časť 5.1, ktorí sú nedostatočne liečení vysokou dávkou inhalačných kortikosteroidov (ICS) a ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

#### Chronická rinosinuitída s nazálnou polypózou (CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis)

Dupixent je indikovaný s intranazálnymi kortikosteroidmi ako doplnková liečba u dospelých so závažnou CRSwNP, u ktorých liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo operácia neposkytuje primeranú kontrolu ochorenia.

#### Prurigo Nodularis (PN)

Dupixent je indikovaný dospelým na liečbu stredne závažného až závažného prurigo nodularis (PN), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

#### Eozinofilná ezofagitída (*eosinophilic esophagitis*, EoE)

Dupixent je indikovaný na liečbu eozinofilnej ezofagitídy dospelým, dospelievajúcim a deťom vo veku 1 roka a starším s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní konvenčnou medikamentóznou liečbou, netolerujú ju alebo nie sú kandidátmi na konvenčnú medikamentóznou liečbu (pozri časť 5.1).

#### Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Dupixent je indikovaný dospelým ako prídavná udržiavacia liečba pri nekontrolovanej chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (CHOCHP) charakterizovanej zvýšenou hladinou eozinofilov v krvi pri kombinácii inhalačného kortikosteroidu (*inhaled corticosteroid*, ICS), dlhodobo pôsobiaceho agonistu  $\beta_2$ -adrenoreceptora (*long-acting beta2-agonist*, LABA) a dlhodobo pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA) alebo pri kombinácii LABA a LAMA, ak ICS nie je vhodný (pozri časť 5.1).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou ochorení, pre ktoré je dupilumab indikovaný (pozri časť 4.1).

#### Dávkovanie

##### Atopická dermatitída

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka dupilumabu u dospelých pacientov je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje dávka 300 mg podávaná každý druhý týždeň formou subkutánnej injekcie.

##### *Dospelievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)*

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov je uvedená v Tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u dospelievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

*Deti vo veku od 6 do 11 rokov*

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 až 11 rokov je popísaná v Tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u detí vo veku 6 až 11 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg každé 4 týždne (Q4W)*, začína 4 týždne po podaní dávky na 15. deň |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie)                                                   | 300 mg každý druhý týždeň (Q2W)                                          |

\* na základe posúdenia lekára sa môže u pacientov s telesnou hmotnosťou 15 kg až menej ako 60 kg zvýšiť dávka na 200 mg Q2W

*Deti vo veku 6 mesiacov do 5 rokov*

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov je opísaná v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Dávka dupilumabu na subkutánne podávanie u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky           |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg každé 4 týždne (Q4W) |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg každé 4 týždne (Q4W) |

Dupilumab sa môže podávať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo bez nich. Môžu sa používať lokálne inhibítory kalcineurínu, majú sa však podávať iba na problémové miesta, napr. na tvár, krk, intertriginózne miesta a oblasť genitálií.

Ukončenie liečby je potrebné zvážiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázala žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby atopickej dermatitídy. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou na začiatku liečby môže následne dôjsť k zlepšeniu až po 16 týždňoch nepretržitej liečby. Ak sa prerušenie liečby dupilumabom stane nevyhnutným, pacienti môžu byť úspešne liečení znovu.

### Astma

#### Dospelí a dospelievajúci

Odporúčaná dávka dupilumabu u dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 rokov a starších) je:

- U pacientov so závažnou astmou, a ktorí sú liečení perorálnymi kortikosteroidmi alebo u pacientov so závažnou astmou a komorbidnou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, alebo u dospelých s chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou, je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje subkutánne podaná injekcia 300 mg každý druhý týždeň.

- U všetkých ostatných pacientov je úvodná dávka 400 mg (dve 200 mg injekcie), po ktorej nasleduje subkutánne podaná injekcia 200 mg každý druhý týždeň.

#### Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 až 11 rokov je popísaná v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou**

| Telesná hmotnosť         | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                        |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg    | 300 mg každé 4 týždne (Q4W)                                             |
| 30 kg až menej ako 60 kg | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W)<br>alebo<br>300 mg každé 4 týždne (Q4W) |
| 60 kg alebo viac         | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W)                                         |

U pediatrických pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou a komorbidnou závažnou atopickou dermatitídou, sa má podľa schválenej indikácie dodržiavať odporúčaná dávka uvedená v Tabuľke 2.

Pacienti, ktorí súbežne dostávajú perorálne kortikosteroidy môžu znížiť svoju dávku steroidov v prípade, že došlo ku klinickému zlepšeniu s dupilumabom (pozri časť 5.1). Zníženie dávky steroidov má byť postupné (pozri časť 4.4).

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovania v liečbe sa má zvažovať aspoň na ročnej báze, a to na základe miery kontroly astmy pacientom, ktorú určí lekár.

#### Chronická rinosinuitída s nazálnou polypózou (CRSwNP)

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelých pacientov je úvodná dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 300 mg každý druhý týždeň.

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu. U pacientov, u ktorých sa nepreukáže žiadna odpoveď po 24 týždňoch liečby CRSwNP je potrebné zvážiť prerušenie liečby. U niektorých pacientov s úvodnou čiastočnou odpoveďou môže pri pokračujúcej liečbe dlhšej ako 24 týždňov následne dôjsť k zlepšeniu.

#### Prurigo Nodularis (PN)

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelých pacientov je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje 300 mg podávaných každý druhý týždeň.

Dupilumab sa môže používať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo bez nich.

Údaje z klinického skúšania s PN sú dostupné pre pacientov liečených do 24 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nepreukázala žiadna odpoveď liečby PN po 24 týždňoch, sa má zvážiť prerušenie liečby.

#### Eozinofilná ezofagitída (EoE)

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelých, dospelievajúcich a deti vo veku 1 roka a staršie s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg je uvedená v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku 1 roka a starších s EoE**

| Telesná hmotnosť      | Dávka                           |
|-----------------------|---------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W) |
| 30 až menej ako 40 kg | 300 mg každý druhý týždeň (Q2W) |
| 40 kg alebo viac      | 300 mg každý týždeň (QW)        |

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu.

#### *Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)*

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelých pacientov je 300 mg podávaných každý druhý týždeň.

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu. Podávanie dlhšie ako 52 týždňov sa neskúmalo. U pacientov, u ktorých sa nepreukázala žiadna odpoveď liečby CHOCHP po 52 týždňoch, sa má zvážiť prerušenie liečby.

#### Vynechanie dávky

Ak sa vynechá týždenná dávka, podajte dávku čo najskôr a začnite novú schému podávania, ktorá sa bude aplikovať od tohto dátumu.

Ak sa vynechá dávka podávaná každý druhý týždeň, podajte injekciu do 7 dní od vynechania dávky a potom pokračujte v pôvodnej schéme podávania liečby pacienta. Ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte do nasledujúcej dávky podľa pôvodnej schémy podávania liečby.

Ak sa vynechá dávka podávaná každé 4 týždne, podajte injekciu do 7 dní od vynechania dávky a potom pokračujte v pôvodnej schéme podávania liečby pacienta. Ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, podajte dávku a začnite novú schému podávania liečby, ktorá sa bude aplikovať od tohto dátumu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene údaje nie sú k dispozícii (pozri časť 5.2).

##### *Telesná hmotnosť*

Neodporúča sa žiadna úprava dávky podľa telesnej hmotnosti u pacientov s astmou a EoE vo veku 12 rokov a starších alebo u dospelých s atopickou dermatitídou, CRSwNP, PN alebo CHOCHP (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s atopickou dermatitídou mladších ako 6 mesiacov nebola stanovená. Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s telesnou hmotnosťou  $< 5$  kg nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí so závažnou astmou mladších ako 6 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť u detí s CRSwNP mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s PN vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s EoE vo veku do 1 roka alebo s telesnou hmotnosťou < 15 kg neboli stanovené.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s CHOCHP vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### Spôsob podávania

#### Subkutánne podávanie

Dupilumab naplnený v injekčnom pere je určený na použitie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších. Dupilumab naplnený v injekčnej striekačke je určený na použitie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších.

Dupilumab naplnený v injekčnom pere nie je určený na použitie u detí vo veku do 2 rokov.

Dupilumab sa podáva subkutánnou injekciou do stehna alebo brucha, okrem 5 cm oblasti okolo pupka. V prípade aplikácie injekcie inou osobou, sa môže podať aj do ramena.

Každá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero je iba na jednorazové použitie.

Pri indikáciách, ktoré si vyžadujú úvodnú dávku 600 mg (pozri Dávkovanie v časti 4.2), sa majú podať dve 300 mg injekcie dupilumabu za sebou na rôzne miesta podania injekcie.

Pri každom podaní injekcie sa odporúča striedať miesta vpichu. Dupilumab sa nesmie podávať do kože, ktorá je citlivá, poškodená alebo na miesta, kde sú modriny alebo jazvy.

Dupilumab si môže podať aj sám pacient alebo mu ho môže podať jeho ošetrovateľ, ak zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné. Pacientom a/alebo ošetrovateľom sa musí pred podávaním dupilumabu poskytnúť školenie o jeho príprave a podávaní podľa Návodu na použitie (*Instructions for Use*, IFU), ktorý sa nachádza na konci písomnej informácie pre používateľa. U detí vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby dupilumab podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospelšej osoby. Deťom vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 rokov má dupilumab podávať ošetrovateľ.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Akútne exacerbácie astmy alebo CHOCHP

Dupilumab sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov ani pri akútnych zhoršeniach astmy alebo CHOCHP. Dupilumab sa nemá používať na liečbu akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus.

## Kortikosteroidy

Systémové, topické alebo inhalačné kortikosteroidy sa nemajú prestať užívať náhle po začatí liečby dupilumabom. Ak je to vhodné, dávka kortikosteroidov sa má znižovať postupne a pod dohľadom lekára. Zníženie dávky kortikosteroidov môže byť sprevádzané systémovými príznakmi vysadenia a/alebo odkryje stav, ktorý bol predtým potlačený liečbou systémovými kortikosteroidmi.

Zápalové biomarkery typu 2 môžu byť potlačené použitím systémových kortikosteroidov. Toto je potrebné vziať do úvahy pri stanovení statusu typu 2 u pacientov užívajúcich perorálne kortikosteroidy (pozri časť 5.1).

## Precitlivenosť

Ak sa objaví systémová hypersenzitívna reakcia (okamžitá alebo oneskorená), podávanie dupilumabu sa musí ihneď ukončiť a musí sa začať s príslušnou liečbou. Boli hlásené prípady anafylaktickej reakcie, angioedému a sérovej choroby/reakcií podobných sérovej chorobe. Anafylaktické reakcie a angioedém sa vyskytli v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po injekcii dupilumabu (pozri časť 4.8).

## Eozinofilné stavy

U dospelých pacientov liečených dupilumabom, ktorí sa zúčastnili vývojového programu pre astmu, boli hlásené prípady eozinofilovej pneumónie a prípady vaskulitídy konzistentné s eozinofilovou granulomatózou s polyangiitídou (EGPA). U dospelých pacientov s komorbidnou astmou, liečených dupilumabom alebo placebom v CRSwNP vývojovom programe, boli hlásené prípady vaskulitídy konzistentné s EGPA. U pacientov s eozinofiliou majú lekári venovať pozornosť vaskulitickej vyrážke, zhoršeniu pľúcnych symptómov, kardiálnym komplikáciám a/alebo neuropatii. Pacienti liečení na astmu môžu mať závažnú systémovú eozinofiliu, niekedy sprevádzanú klinickými príznakmi eozinofilovej pneumónie alebo vaskulitídy konzistentnej s eozinofilovou granulomatózou s polyangiitídou, ochoreniami ktoré sú často liečené systémovými kortikosteroidmi. Tieto udalosti môžu byť zvyčajne, nie však vždy, spájané so znížením dávky perorálnych kortikosteroidov.

## Nákaza helmintami

Pacienti so známou nákazou helmintami boli z účasti v klinických štúdiách vylúčení. Dupilumab môže ovplyvňovať imunitnú odpoveď voči nákaze helmintami inhibíciou signálnych dráh IL-4/IL-13. Pacienti s už prítomnou nákazou helmintami sa musia liečiť ešte pred začiatkom liečby dupilumabom. Ak sa pacienti nakazia počas liečby dupilumabom a nereagujú na antihelmintickú liečbu, liečba dupilumabom sa musí prerušiť až do vymiznutia infekcie. Prípady enterobiózy boli hlásené u detí vo veku 6 až 11 rokov, ktoré sa zúčastnili na programe rozvoja detskej astmy (pozri časť 4.8).

## Udalosti súvisiace s konjunktivitídou a keratitídou

V súvislosti s dupilumabom boli hlásené prípady konjunktivitídy a keratitídy, prevažne u pacientov s atopickou dermatitídou. U niektorých pacientov boli hlásené poruchy videnia (napr. rozmazané videnie) spojené s konjunktivitídou alebo keratitídou (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby nové príznaky porúch videnia alebo ich zhoršenie, hlásili svojmu lekárovi. Pacienti liečení dupilumabom, u ktorých sa vyskytla konjunktivitída, ktorá neustupuje po štandardnej liečbe, alebo prejavy a príznaky naznačujúce keratitídu, majú podľa potreby podstúpiť oftalmologické vyšetrenie (pozri časť 4.8).

## Pacienti s komorbidnou astmou

Pacienti liečení dupilumabom, ktorí majú zároveň komorbidnú astmu, si nesmú upravovať alebo ukončiť svoju liečbu astmy bez konzultácie so svojím lekárom. Pacienti s komorbidnou astmou musia byť po ukončení liečby dupilumabom starostlivo sledovaní.

#### Očkovania

Súbežnému použitiu živých a živých atenuovaných očkovacích látok s dupilumabom sa treba vyhnúť, pretože klinická bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené. Odporúča sa, aby boli pacienti zaočkovaní živou alebo živou atenuovanou očkovacou látkou v súlade s aktuálnymi očkovacími odporúčaniami pred začatím liečby dupilumabom. U pacientov liečených dupilumabom nie sú dostupné klinické údaje na podporu konkrétnejšieho usmernenia na podávanie živých alebo živých atenuovaných očkovacích látok. Imunitné odpovede na očkovaciu látku Tdap a meningokokovú polysacharidovú očkovaciu látku boli hodnotené (pozri časť 4.5).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 300 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Polysorbát 80 (E433)

Tento liek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg dávke (2 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Imunitná odpoveď na očkovanie sa hodnotila v štúdiu, v ktorej boli pacienti s atopickou dermatitídou liečení 300 mg dávkou dupilumabu jedenkrát za týždeň po dobu 16 týždňov. Po 12 týždňoch podávania dupilumabu boli pacienti zaočkovaní vakcínou Tdap (dependentná od T-buniek) a meningokokovou polysacharidovou vakcínou (independentná od T-buniek), pričom sa imunitná odpoveď hodnotila po 4 týždňoch. Odpoveď protilátok na očkovaciu látku proti tetanu i na meningokokovú polysacharidovú vakcínu bola podobná u pacientov liečených dupilumabom, ako i u pacientov, ktorí dostávali placebo. Žiadne nežiaduce interakcie medzi oboma neživými vakcínami a dupilumabom neboli počas štúdie zaznamenané.

Vzhľadom k tomu môžu byť pacienti liečení dupilumabom súbežne zaočkovaní inaktívnymi alebo neživými očkovacími látkami. Pre informácie o živých očkovacích látkach pozri časť 4.4.

V klinickej štúdiu sa u pacientov s atopickou dermatitídou hodnotil účinok dupilumabu na farmakokinetiku (FK) substrátov CYP. Údaje zozbierané z tejto štúdie nepoukazujú na klinicky významný účinok dupilumabu na aktivitu CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2C9.

Účinok dupilumabu na FK súbežne podávaných liekov sa neočakáva. Z populačnej analýzy vyplýva, že súbežne užívané zvyčajné lieky nemajú vplyv na farmakokinetiku dupilumabu pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

O podávaní dupilumabu tehotným ženám je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Dupilumab sa môže podávať počas tehotenstva iba v tom prípade, ak jeho potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa dupilumab vylučuje do ľudského materského mlieka alebo či sa po užití systematicky vstrebáva. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu dupilumabom, pričom sa musí zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali zhoršenie (poškodenie) fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Dupilumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pri atopickej dermatitíde, astme a CRSwNP sú reakcie v mieste podania injekcie (vrátane erytému, edému, pruritu, bolesti a opuchu), konjunktivitída, alergická konjunktivitída, artralgia, herpes na ústach a eozinofília. Pri EoE a CHOCHP sa v mieste podania injekcie hlásila ďalšia nežiaduca reakcia tvorba modrín. Pri CHOCHP boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie stvrdnutie v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie a dermatitída v mieste podania injekcie. Boli hlásené zriedkavé prípady sérovej choroby/reakcie podobné sérovej chorobe, anafylaktickej reakcie a ulceratívnej keratitídy (pozri časť 4.4).

#### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje o bezpečnosti dupilumabu uvedené v tabuľke 6 boli prevažne odvodené z 12 randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré zahŕňali pacientov s atopickou dermatitídou, astmou a CRSwNP. Tieto štúdie zahŕňali 4 206 pacientov, ktorí dostávali dupilumab a 2 326 pacientov, ktorí dostávali placebo počas kontrolovaného obdobia, predstavujú celkový bezpečnostný profil dupilumabu.

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických skúšaníach pre atopickú dermatitídu, astmu a CRSwNP a/alebo po uvedení na trh, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 6: Zoznam nežiaducich reakcií**

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Frekvencia</b>        | <b>Nežiaduca reakcia</b>                                                                             |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcie a nákazy</i>                                | Časté                    | Konjunktivitída*<br>Herpes na ústach*                                                                |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>              | Časté                    | Eozinofília                                                                                          |
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                       | Menej časté<br>Zriedkavé | Angioedém <sup>#</sup><br>Anafylaktická reakcia<br>Sérová choroba<br>Reakcie podobné sérovej chorobe |

|                                                                   |                                       |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | Menej časté                           | Vyrážka na tvári                                                                                                         |
| <i>Poruchy oka</i>                                                | Časté<br>Menej časté<br><br>Zriedkavé | Alergická konjunktivitída*<br>Keratitída*#<br>Blefaritída*†<br>Svrbenie očí *†<br>Suché oko*†<br>Ulcerózna keratitída*†# |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | Menej časté                           | Vyrážka na tvári#                                                                                                        |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | Časté                                 | Artralgia#                                                                                                               |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 | Časté                                 | Reakcie v mieste podania injekcie (zahŕňa erytém, edém, pruritus, bolesť, opuch a tvorba modrín)                         |

\*poruchy oka a perorálny herpes sa vyskytovali prevažne v štúdiách atopickej dermatitídy

†v štúdiách atopickej dermatitídy boli frekvencie výskytu svrbenia očí, blefaritídy a suchého oka časté a pri ulceratívnej keratitíde menej časté

#z hlásení po uvedení na trh

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Precitlivenosť*

Po podaní dupilumabu boli hlásené prípady anafylaktickej reakcie, angioedému a sérovej choroby/reakcií podobných sérovej chorobe (pozri časť 4.4).

#### *Udalosti súvisiace s konjunktivitídou a keratitídou*

V štúdiách sa konjunktivitída a keratitída vyskytovali častejšie u pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí používali dupilumab v porovnaní s pacientmi s atopickou dermatitídou, ktorí používali placebo. U väčšiny pacientov s konjunktivitídou alebo keratitídou, konjunktivitída alebo keratitída odozneli alebo odoznievali počas trvania liečby. V dlhodobej OLE štúdii (AD-1225) atopickej dermatitídy bola príslušná miera výskytu konjunktivitídy a keratitídy počas 5 rokov podobná tým, ktoré boli v skupine s dupilumabom v placebom kontrolovaných štúdiách atopickej dermatitídy. Frekvencia konjunktivitídy a keratitídy u pacientov s astmou a CHOCHP bola nízka a bola podobná frekvencii výskytu konjunktivitídy medzi dupilumabom a placebom. U pacientov s CRSwNP a PN bola frekvencia konjunktivitídy vyššia v skupine s dupilumabom ako s placebom, ale bola nižšia v porovnaní s frekvenciou pozorovanou u pacientov s atopickou dermatitídou. Vo vývojových programoch CRSwNP alebo PN neboli hlásené žiadne prípady keratitídy. U pacientov s EoE bola frekvencia konjunktivitídy nízka a podobná medzi skupinami s dupilumabom a placebom. Vo vývojovom programe EoE sa nevyskytli žiadne prípady keratitídy (pozri časť 4.4).

#### *Herpetický ekzém*

V 16-týždňových štúdiách atopickej dermatitídy u dospelých s monoterapiou bol herpetický ekzém hlásený u < 1 % v skupine pacientov, ktorí dostávali dupilumab a u < 1 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. V 52-týždňovej štúdii atopickej dermatitídy u dospelých, dupilumab + TCS, bol herpetický ekzém hlásený u 0,2 % v skupine pacientov, ktorým sa podával dupilumab + TCS a u 1,9 % v skupine pacientov placebo + TCS. Tieto miery výskytu ostávali stabilné počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225).

#### *Eozinofília*

Pacienti liečení dupilumabom mali výraznejšie priemerné úvodné zvýšenie počtu eozinofilov oproti východiskovému stavu v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení placebom pri indikáciách atopickej dermatitídy, astmy, CRSwNP a CHOCHP. Počet eozinofilov počas liečby v štúdii klesol takmer

na východiskové hodnoty a počas otvorenej rozšírenej štúdie bezpečnosti (TRAVERSE) u pacientov s astmou sa vrátil na východiskovú hodnotu. Priemerná hladina eozinofilov v krvi klesla na dolnú východiskovú hodnotu v 20. týždni a udržiavala sa počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225). V porovnaní s placebom sa pri PN (štúdia PRIME a PRIME2) nepozorovalo žiadne zvýšenie priemerného počtu eozinofilov v krvi. Počas podávania skúmanej liečby pri EoE a CHOCHP (štúdie BOREAS a NOTUS) klesli priemerné počty a medián počtov eozinofilov v krvi takmer na východiskovú hodnotu alebo zostali pod východiskovými hladinami.

Eozinofília vyžadujúca si liečbu ( $\geq 5\,000$  buniek/ $\mu\text{l}$ ) bola hlásená u  $< 3\%$  pacientov liečených dupilumabom a u  $< 0,5\%$  pacientov liečených placebom (štúdie SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST a VOYAGE; SINUS-24 a SINUS-52, PRIME a PRIME2; TREET časti A a B; štúdie BOREAS a NOTUS).

Eozinofília vyžadujúca si liečbu ( $\geq 5\,000$  buniek/ $\mu\text{l}$ ) sa hlásila u  $8,4\%$  pacientov liečených dupilumabom a u  $0\%$  pacientov liečených placebom v štúdii AD-1539, s mediánom poklesu počtu eozinofilov pod východiskovú hodnotu na konci obdobia liečby.

### *Infekcie*

V 16-týždňových klinických štúdiách atopickej dermatitídy u dospelých s monoterapiou boli závažné infekcie hlásené u  $1,0\%$  pacientov, ktorí dostávali placebo a u  $0,5\%$  pacientov liečených dupilumabom. V 52-týždňovej štúdii atopickej dermatitídy CHRONOS u dospelých boli závažné infekcie hlásené u  $0,6\%$  pacientov, ktorým bolo podávané placebo a u  $0,2\%$  pacientov liečených dupilumabom. Miera výskytu závažných infekcií bola počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225) stabilná.

V bezpečnostných súhrnoch klinických štúdií pre astmu nebolo pozorované žiadne zvýšenie celkovej incidencie infekcií s dupilumabom v porovnaní s placebom. V 24-týždňovom bezpečnostnom súhrne boli hlásené závažné infekcie u  $1,0\%$  pacientov liečených dupilumabom a u  $1,1\%$  pacientov liečených placebom. V 52-týždňovej QUEST štúdii boli hlásené závažné infekcie u  $1,3\%$  pacientov liečených dupilumabom a u  $1,4\%$  pacientov liečených s placebom.

V bezpečnostných súhrnoch klinických štúdií pre CRSwNP nebolo pozorované žiadne zvýšenie celkovej incidencie infekcií s dupilumabom v porovnaní s placebom. V 52-týždňovej štúdii SINUS-52 boli zaznamenané závažné infekcie u  $1,3\%$  pacientov liečených s dupilumabom a u  $1,3\%$  pacientov liečených s placebom.

V bezpečnostnom súhrne klinických štúdií pre PN sa po podaní dupilumabu v porovnaní s placebom nepozorovalo žiadne zvýšenie celkového výskytu infekcií. V bezpečnostnom súhrne sa závažné infekcie hlásili u  $1,3\%$  pacientov liečených dupilumabom a  $1,3\%$  pacientov liečených placebom.

V bezpečnostnom súhrne štúdií TREET (časti A a B) pre EoE bol celkový výskyt infekcií numericky vyšší pri dupilumabe ( $32,0\%$ ) v porovnaní s placebom ( $24,8\%$ ) v 24. týždni. V štúdii EoE KIDS (časť A) bol celkový výskyt infekcií numericky vyšší pri placebe ( $41,2\%$ ) v porovnaní s dupilumabom ( $35,8\%$ ). V 24-týždňovom bezpečnostnom súhrne štúdií EoE TREET (časti A a B) sa závažné infekcie hlásili u  $0,5\%$  pacientov liečených dupilumabom a u  $0\%$  pacientov liečených placebom. V štúdii EoE KIDS (časť A) sa nehlásili žiadne závažné infekcie. Infekcie horných dýchacích ciest pozostávajúce z niekoľkých pojmov vrátane, no nie výlučne, COVID-19, sinusitída a infekcia horných dýchacích ciest boli numericky vyššie pri dupilumabe ( $17,2\%$ ) v porovnaní s placebom ( $10,3\%$ ) v štúdiách EoE TREET (časť A a B) a s dupilumabom ( $26,9\%$ ) v porovnaní s placebom ( $20,6\%$ ) v štúdii EoE KIDS (časť A).

V bezpečnostnom súhrne klinických štúdií pre CHOCHP sa po podaní dupilumabu v porovnaní s placebom nepozorovalo žiadne zvýšenie celkového výskytu infekcií. Závažné infekcie sa hlásili u  $4,9\%$  pacientov liečených dupilumabom a  $4,8\%$  pacientov liečených placebom.

### *Imunogenita*

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenity pri dupilumabe.

Odpovede na protilátky proti lieku (*Antidrug-Antibodies*, ADA) vo všeobecnosti nesúviseli s vplyvom na expozíciu, bezpečnosť a účinnosť dupilumabu.

Približne u 5 % pacientov s atopickou dermatitídou, astmou alebo CRSwNP, ktorí užívali dupilumab 300 mg Q2W počas 52 týždňov sa objavili ADA proti dupilumabu; približne 2 % vykazovali pretrvávajúce ADA odpovede a približne 2 % mali neutralizujúce protilátky. Podobné výsledky sa pozorovali u dospelých pacientov s PN, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg Q2W počas 24 týždňov, u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 11 rokov) s atopickou dermatitídou, ktorí dostávali buď dupilumab v dávke 200 mg Q2W, 200 mg Q4W alebo 300 mg Q4W počas 16 týždňov a pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou, ktorí dostávali dupilumab 100 mg Q2W alebo 200 mg Q2W počas 52 týždňov. Podobné ADA odpovede boli pozorované u dospelých pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí boli liečení dupilumabom počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225).

Približne u 16 % dospievajúcich pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí dostávali dupilumab 300 mg alebo 200 mg Q2W počas 16 týždňov, sa vyvinuli protilátky na dupilumab; približne 3 % vykazovali perzistentné ADA odpovede a približne 5 % malo neutralizujúce protilátky.

Približne u 9 % pacientov s astmou, ktorí užívali dupilumab 200 mg Q2W počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; približne 4 % vykazovali pretrvávajúce ADA odpovede a približne 4 % mali neutralizujúce protilátky.

Približne u 1 % pacientov vo veku 1 roka a starších s EoE, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  až  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  až  $< 30$  kg) alebo 100 mg Q2W ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg) počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; odpovede na ADA neboli ani pretrvávajúce, ani neutralizujúce.

Približne u 8 % pacientov s CHOCHP, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg Q2W počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; približne 3 % vykazovali pretrvávajúce odpovede na ADA a približne 3 % mali neutralizujúce protilátky.

Bez ohľadu na vek alebo populáciu, bolo v skupine s placebom až 7 % pacientov pozitívnych na protilátky proti dupilumabu; až 3 % vykazovali pretrvávajúcu odpoveď na ADA a až 2 % mali neutralizujúce protilátky.

U menej ako u 1 % pacientov, ktorí dostávali dupilumab v schválenom dávkovacom režime, sa objavil vysoký titer ADA odpovedí, ktorý mal súvislosť so zníženou expozíciou a účinnosťou. Okrem toho sa u jedného pacienta zaznamenala sérová choroba a u jedného pacienta reakcia podobná sérovej chorobe ( $< 0,1$  %), ktoré súviseli s vysokým titrom ADA (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### *Atopická dermatitída*

##### *Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)*

Bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená v štúdii s 250 pacientmi vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD-1526). Bezpečnostný profil dupilumabu u týchto pacientov počas sledovaného 16. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu v štúdiách u dospelých s atopickou dermatitídou.

##### *Deti vo veku 6 až 11 rokov*

Bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v štúdií s 367 pacientmi vo veku 6 až 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou (AD-1652). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu so súbežným TCS do 16. týždňa podobný bezpečnostnému profilu zo štúdií s dospelými a dospievajúcimi s atopickou dermatitídou.

#### Deti vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Bezpečnosť dupilumabu so súbežným TCS sa hodnotila v štúdií so 161 pacientmi vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, ktorá zahŕňala podskupinu 124 pacientov so závažnou atopickou dermatitídou (AD-1539). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu so súbežným TCS do 16. týždňa podobný bezpečnostnému profilu zo štúdií s dospelými a pediatrickými pacientmi s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 17 rokov.

#### Atopická dermatitída rúk a nôh

Bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená u 27 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou rúk a nôh (AD-1924). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu do 16. týždňa konzistentný s bezpečnostným profilom zo štúdií s dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku od 6 mesiacov a starších so stredne závažnou až závažnou AD.

#### *Astma*

#### Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Do 52-týždňovej štúdie QUEST bolo zaradených celkovo 107 dospievajúcich s astmou vo veku 12 až 17 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelých.

Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená u 89 dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou zaradených do otvorenej rozšírenej štúdie (TRAVERSE). V tejto štúdií boli pacienti sledovaní až do 96 týždňov. Bezpečnostný profil dupilumabu v TRAVERSE bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách astmy s dĺžkou liečby až do 52 týždňov.

#### Deti vo veku 6 až 11 rokov

U detí vo veku od 6 do 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou (VOYAGE) bola dodatočná nežiaduca reakcia enterobióza hlásená u 1,8 % (5 pacientov) v skupinách s dupilumabom a u žiadneho pacienta v skupine s placebom. Všetky prípady enterobiózy boli mierne až stredne závažné a pacienti sa zotavili pomocou antihelmintickej liečby bez prerušenia liečby dupilumabom.

U detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou bola eozinofília (eozinofily v krvi  $\geq 3\,000$  buniek/ml alebo považovaná skúšajúcim za nežiaducu udalosť) hlásená v 6,6 % skupín s dupilumabom a 0,7 % v skupine s placebom. Väčšina prípadov eozinofílie bola mierna až stredne závažná a nesúvisela s klinickými príznakmi. Tieto prípady boli prechodné, časom sa znížili a neviedli k prerušeniu liečby dupilumabom.

Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v otvorenej predĺženej štúdií (EXCURSION) u detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou, ktoré sa predtým zúčastnili štúdie VOYAGE. Z 365 pacientov, ktorí vstúpili do štúdie EXCURSION, 350 ukončilo 52 týždňov liečby a 228 pacientov ukončilo kumulatívnu dĺžku liečby 104 týždňov (štúdia VOYAGE a EXCURSION). Dlhodobý bezpečnostný profil dupilumabu v štúdií EXCURSION bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotnej štúdií s astmou (VOYAGE) počas 52 týždňov liečby.

#### *EoE*

#### Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Do štúdií TREET (časti A a B) bolo zaradených celkovo 99 dospelých s EoE vo veku 12 až 17 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelých.

#### Deti vo veku 1 až 11 rokov

Bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v klinickom skúšaní so 101 deťmi vo veku 1 až 11 rokov s EoE (štúdia EoE KIDS časť A). Bezpečnostný profil dupilumabu u týchto pacientov bol do 16. týždňa podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov s EoE.

Celkovo bola 98 pacientom, ktorí ukončili časť A, poskytnutá možnosť zaradenia do 36-týždňového obdobia predĺženia aktívnej liečby (štúdia EoE-KIDS časť B). Bezpečnostný profil dupilumabu bol do 52. týždňa podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni.

#### Dlhodobá bezpečnosť

##### *Atopická dermatitída*

Bezpečnostný profil dupilumabu + TCS (CHRONOS) u dospelých pacientov s atopickou dermatitídou počas 52. týždňa bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 16. týždni. Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdii pacientov vo veku 6 mesiacov až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD-1434). Bezpečnostný profil dupilumabu u pacientov sledovaný počas 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdiách AD-1526, AD-1652 a AD-1539. Dlhodobý bezpečnostný profil dupilumabu pozorovaný u detí a dospievajúcich bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých s atopickou dermatitídou.

Vo fáze 3, multicentrickej otvorenej rozšírenej (OLE, open label extension) štúdii (AD-1225) bola hodnotená dlhodobá bezpečnosť opakovaných dávok dupilumabu u 2 677 dospelých so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou vystavených dávke 300 mg za týždeň (99,7 %) vrátane 179 dospelých, ktorí ukončili aspoň 260 týždňov v štúdii. Dlhodobý bezpečnostný profil pozorovaný v tejto štúdii do 5 rokov bol vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostným profilom dupilumabu pozorovaným v kontrolovaných štúdiách.

##### *Astma*

Bezpečnostný profil dupilumabu v 96-týždňovej štúdii dlhodobej bezpečnosti (TRAVERESE) bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách astmy počas 52 týždňov liečby.

Bezpečnostný profil dupilumabu u detí s astmou vo veku 6 až 11 rokov, ktoré sa zúčastnili 52-týždňovej dlhodobej bezpečnostnej štúdie (EXCURSION), bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotnej štúdii s astmou (VOYAGE) počas 52 týždňov liečby.

##### *CRSwNP*

Bezpečnostný profil dupilumabu u dospelých s CRSwNP počas 52. týždňa bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 24. týždni.

##### *Eozinofilná ezofagitída*

Bezpečnostný profil dupilumabu do 52. týždňa u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších (štúdia TREET časť C) a u detí vo veku 1 až 11 rokov (štúdia EoE KIDS časť B) bol vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 24. týždni v štúdiách TREET časť A a B a v 16. týždni v štúdii EoE KIDS časť A.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie dupilumabom neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a ihneď začať príslušnú symptomatickú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov  
ATC kód: D11AH05

#### Mechanizmus účinku

Dupilumab je rekombinantná humánna monoklonálna protilátka IgG4, ktorá inhibuje signálne dráhy interleukínu 4 a interleukínu 13. Dupilumab inhibuje signálne dráhy IL-4 prostredníctvom receptora typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) a signalizáciu obidvoch IL-4 a IL-13 prostredníctvom receptora typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 a IL-13 sú hlavnými príčinami zápalového ochorenia typu 2 u ľudí, akým je napr. atopická dermatitída, astma, CRSwNP, PN, EoE a CHOCHP. Tým, že dupilumab blokuje dráhu IL-4/IL-13, klesá u pacientov veľa markerov súvisiacich so zápalom typu 2.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou, liečba dupilumabom súvisela s poklesom koncentrácie biomarkerov imunity typu 2, napr. chemokínu TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v sére a alergén špecifického IgE v sére oproti východiskovej hodnote. Počas liečby dupilumabom u dospelých a dospievajúcich s atopickou dermatitídou sa zaznamenalo zníženie hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), biomarkera, ktorý súvisí s aktivitou a závažnosťou atopickej dermatitídy.

U dospelých a dospievajúcich pacientov s astmou liečba dupilumabom v porovnaní s placebom výrazne znížila FeNO a cirkulujúce koncentrácie eotaxínu-3, celkového IgE, alergénovo špecifického IgE, TARC a perióstínu, biomarkerov typu 2 hodnotených v klinických štúdiách. Tieto zníženia u zápalových biomarkerov typu 2 boli pre 200 mg Q2W a 300 mg Q2W režimy porovnateľné. U pediatrických pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou liečba dupilumabom v porovnaní s placebom výrazne znížila FeNO a cirkulujúce koncentrácie celkového IgE, alergénovo špecifického IgE a TARC, biomarkerov typu 2, hodnotených v klinických štúdiách. Tieto markery boli blízko maximálnej supresie po 2 týždňoch liečby, okrem IgE, ktorý klesal pomalšie. Tieto účinky pretrvávali počas celej doby liečby.

U pacientov s CHOCHP liečba dupilumabom znížila biomarkery typu 2 vrátane FeNO a celkového IgE v porovnaní s placebom. Poklesy FeNO sa pozorovali od 4. týždňa. Tieto účinky na biomarkery typu 2 pretrvávali počas celej doby liečby dupilumabom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri atopickej dermatitíde

##### *Dospelí s atopickou dermatitídou*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu ako monoterapie a súbežného podávania lokálnych kortikosteroidov bola hodnotená v troch kľúčových, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS) u 2 119 pacientov vo veku 18 rokov a starších, so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD) definovanou skóre IGA

(Investigator's Global Assessment)  $\geq 3$ , skóre indexom EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  a minimálnou hodnotou zahrnutia BSA (Body surface area)  $\geq 10$  %. Vhodní pacienti zahrnutí do týchto troch štúdií absolvovali už predchádzajúcu lokálnu liečbu bez primeranej odpovede.

Vo všetkých troch štúdiách pacienti dostali dupilumab podaný subkutánnymi (s.c.) injekciami ako 1) úvodnú dávku dupilumabu 600 mg (dve 300 mg injekcie) v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 300 mg každý druhý týždeň (Q2W), alebo 2) úvodnú dávku dupilumabu 600 mg v 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 300 mg raz za týždeň (QW), alebo 3) zodpovedajúce placebo. V prípadoch, keď bolo potrebné zvládnuť nezniesiteľné príznaky atopickej dermatitídy, pacienti mohli na základe zváženia skúšajúceho lekára dostať záchrannú liečbu (ktorá zahŕňala lokálne steroidy vyššej sily alebo systémové imunosupresíva). Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, boli považovaní za non-respondérov.

#### Koncové ukazovatele

Vo všetkých troch kľúčových štúdiách boli spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi podiel pacientov s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o  $\geq 2$  body podľa (štvorbodovej) 0 -4 IGA škály a podiel pacientov so zlepšením v indexe EASI (EASI-75) najmenej o 75 %. Kľúčové sekundárne a ďalšie klinicky významné sekundárne koncové ukazovatele sú uvedené v tabuľke 7.

#### Charakteristika východiskového stavu

V štúdiách s monoterapiou (SOLO 1 a SOLO 2) bol vo všetkých liečebných skupinách priemerný vek 38,3 roka, priemerná hmotnosť 76,9 kg, 42,1 % bolo žien, 68,1 % bielej rasy, 21,8 % ázijskej rasy a 6,8 % čiernej rasy. V týchto štúdiách malo východiskové skóre IGA 3 (stredne závažná AD) 51,6 % pacientov, 48,3 % pacientov malo východiskové IGA 4 (závažná AD) a 32,4 % pacientov užívalo už predtým systémové imunosupresíva. Východiskové priemerné skóre indexu EASI bolo 33,0, východisková priemerná týždňová hodnota svrbenia podľa numerickej číselnej škály (*Numerical Rating Scale*, NRS) bola 7,4, východiskové priemerné skóre POEM bolo 20,5, východiskové priemerné DLQI bolo 15,0 a východiskové priemerné celkové skóre HADS bolo 13,3.

V štúdiu so súbežným podávaním TCS (CHRONOS) bol vo všetkých liečebných skupinách priemerný vek 37,1 roka, priemerná hmotnosť 74,5 kg, 39,7 % bolo žien, 66,2 % bielej rasy, 27,2 % ázijskej rasy a 4,6 % čiernej rasy. V tejto štúdiu malo východiskové skóre IGA 3 (stredne závažná AD) 53,1 % pacientov, 46,9 % pacientov malo východiskové IGA 4 (závažná AD) a 33,6 % pacientov užívalo už predtým systémové imunosupresíva. Východiskové priemerné skóre indexu EASI bolo 32,5, východisková týždňová hodnota svrbenia podľa škály NRS bola 7,3, východiskové priemerné skóre POEM bolo 20,1, východiskové priemerné DLQI bolo 14,5 a východiskové priemerné celkové skóre HADS bolo 12,7.

#### Klinická odpoveď

##### 16-týždňové štúdie s monoterapiou (SOLO 1 a SOLO 2) a 52-týždňové štúdie so súbežným podávaním TCS (CHRONOS)

V štúdiách SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS dosiahol odpoveď IGA 0 alebo 1, EASI-75 a/alebo zlepšenie svrbenia o  $\geq 4$  body podľa NRS (kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ) oproti východiskovému stavu do 16. týždňa významne väčší podiel randomizovaných pacientov, ktorí dostávali dupilumab, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 7).

Významne väčší podiel pacientov randomizovaných na samotný dupilumab alebo s TCS dosiahol rýchle zlepšenie svrbenia podľa škály NRS v porovnaní s placebom alebo placebom + TCS (definované ako  $\geq 4$ -bodové zlepšenie už v 2. týždni,  $p < 0,01$  a  $p < 0,05$ ; v uvedenom poradí).

Pretrvávajúci účinok liečby dupilumabom sa pozoroval v štúdií CHRONOS až do 52. týždňa (pozri tabuľku 7).

Výsledky účinnosti pre ko-primárne, kľúčové sekundárne a ďalšie klinicky významné sekundárne koncové ukazovatele pre všetky tri štúdie sú uvedené v tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti monoterapie dupilumabom v 16. týždni (FAS) a so súbežným podávaním TCS<sup>a</sup> v 16. a 52. týždni**

|                                                                                    | SOLO 1 16. týždeň (FAS) <sup>b</sup> |                              | SOLO 2 16. týždeň (FAS) <sup>b</sup> |                              | CHRONOS 16. týždeň (FAS) <sup>h</sup> |                              | CHRONOS 52. týždeň (FAS 52. týždeň) <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  |
| <b>Randomizovaní pacienti</b>                                                      | 224                                  | 224                          | 236                                  | 233                          | 315                                   | 106                          | 264                                              | 89                          |
| IGA 0 alebo 1 <sup>c</sup> , % respondérov <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, % respondérov <sup>d</sup>                                                | 24,6 %                               | 68,8 % <sup>g</sup>          | 22,0 %                               | 65,2 % <sup>g</sup>          | 37,5 %                                | 80,2 % <sup>g</sup>          | 29,9 %                                           | 78,7 % <sup>g</sup>         |
| EASI-75, % respondérov <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, % respondérov <sup>d</sup>                                                | 7,6 %                                | 35,7 % <sup>g</sup>          | 7,2 %                                | 30,0 % <sup>g</sup>          | 11,1 %                                | 39,6 % <sup>g</sup>          | 15,5 %                                           | 50,6 % <sup>g</sup>         |
| Svrbenie podľa NRS, LS, priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- 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) |
| Svrbenie podľa NRS ( $\geq 4$ -bodové zlepšenie), % respondérov <sup>d, e, f</sup> | 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) |

LS = metóda najmenších štvorcov; SE = štandardná chyba

<sup>a</sup> všetci pacienti boli na základnej liečbe lokálnymi kortikosteroidmi a pacienti mali povolené používať lokálne inhibítory kalcineurínu.

<sup>b</sup> celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>c</sup> reagujúci na liečbu bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o  $\geq 2$  body v škále 0-4 IGA.

<sup>d</sup> pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, alebo ktorým chýbali údaje, sa považovali za nereagujúcich na liečbu.

<sup>e</sup> počet pacientov s východiskovým svrbením podľa NRS  $\geq 4$  ako menovateľom.

<sup>f</sup> významne väčší podiel pacientov na dupilumabe dosiahol zlepšenie svrbenia podľa NRS o  $\geq 4$  body v 2. týždni v porovnaní s pacientmi na placebe ( $p < 0,01$ ).

<sup>g</sup> p-hodnota  $< 0,0001$ , štatisticky významná oproti placebu s úpravou pre multiplicitu. <sup>h</sup> celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov. FAS v 52. týždni zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov najmenej jeden rok pred dátumom ukončenia primárnej analýzy.

<sup>i</sup> nominálna p-hodnota = 0,0005

<sup>j</sup> nominálna p-hodnota = 0,0001

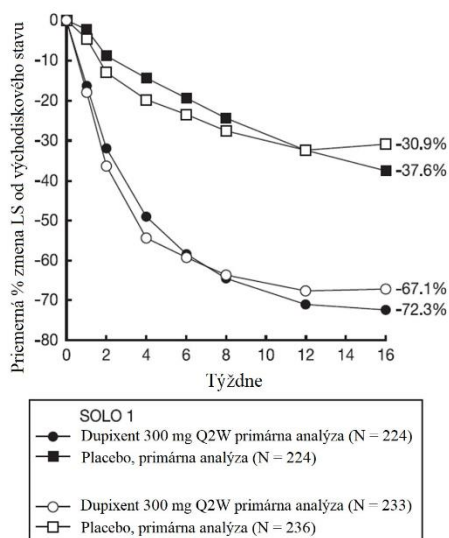
V štúdiách SOLO1, SOLO2 a CHRONOS sa pozorovali podobné výsledky u pacientov užívajúcich Dupilumab 300 mg každý týždeň.

Obrázok 1a a Obrázok 1b znázorňujú priemernú percentuálnu zmenu v indexe EASI od východiskového stavu a priemernú percentuálnu zmenu v škále NRS od východiskového stavu, v uvedenom poradí až do 16. týždňa v štúdiách SOLO1 a SOLO2.

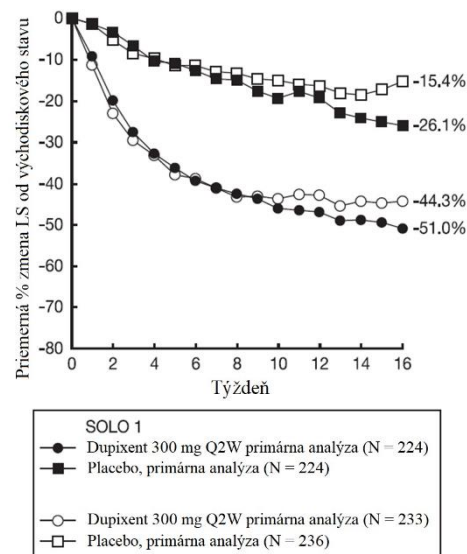
Obrázok 2a a Obrázok 2b znázorňujú priemernú percentuálnu zmenu v indexe EASI od východiskového stavu a priemernú percentuálnu zmenu v škále NRS od východiskového stavu, v uvedenom poradí až do 52. týždňa v štúdiu CHRONOS.

**Obrázok 1: Priemerná percentuálna zmena v indexe EASI od východiskového stavu (Obr 1a) a v škále NRS (Obr 1b) v SOLO 1<sup>a</sup> and SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**

**Obrázok 1a. SOLO 1 a SOLO 2 EASI**



**Obrázok 1b. SOLO 1 a SOLO 2 NRS**



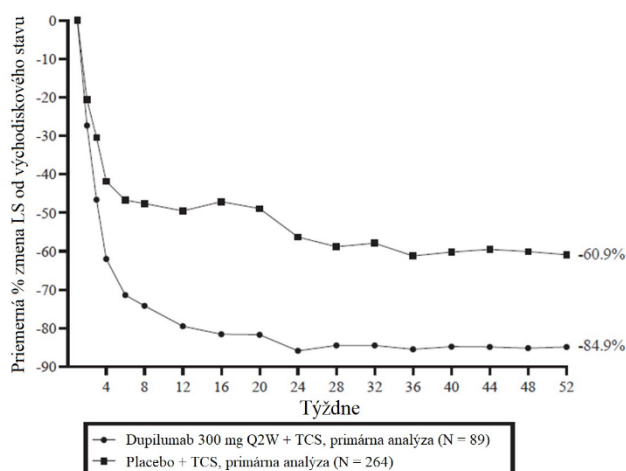
LS = metóda najmenších štvorcov

<sup>a</sup> pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, alebo ktorým chýbali údaje, sa v primárnych analýzách cieľových ukazovateľov účinnosti považovali za nereagujúcich na liečbu.

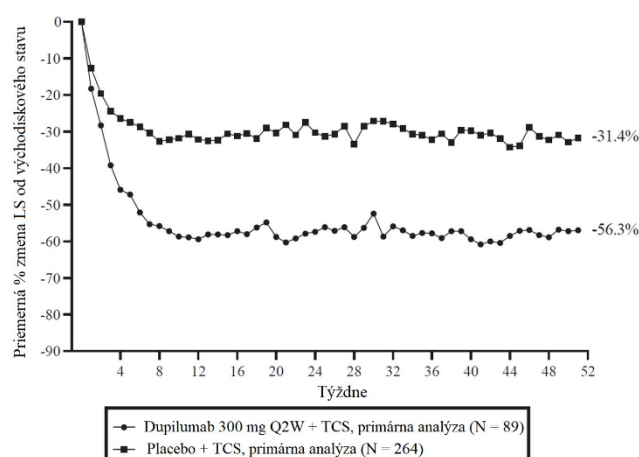
<sup>b</sup> celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

**Obrázok 2: Priemerná percentuálna zmena v indexe EASI od východiskového stavu a svrbenie v škále NRS v CHRONOS<sup>a</sup> (FAS v 52. týždni)<sup>b</sup>**

**Obrázok 2a. CHRONOS EASI**



**Obrázok 2b. CHRONOS NRS**



LS = metóda najmenších štvorcov

<sup>a</sup> pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, alebo ktorým chýbali údaje, sa v primárnych analýzach cieľových ukazovateľov účinnosti považovali za nereagujúcich na liečbu.

<sup>b</sup> FAS v 52. týždni zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov najmenej jeden rok pred dátumom ukončenia primárnej analýzy.

Účinky liečby v podskupinách (telesná hmotnosť, vek, pohlavie, rasa a základná liečba vrátane imunosupresív) v štúdiách SOLO 1, SOLO 2 a CHRONOS boli konzistentné s výsledkami celkovej populácie štúdie v každej z týchto štúdií.

*Klinická odpoveď u pacientov, ktorých stav nebol dostatočne kontrolovaný s, boli intolerantní na, alebo u ktorých liečba cyklosporínom nebola vhodná (štúdia CAFE)*

Štúdia CAFE hodnotila počas 16-týždňového obdobia liečby, v ktorom sa súbežne podávali TCS, účinnosť dupilumabu v porovnaní s placebom u dospelých pacientov s atopickou dermatitídou, ktorých stav nebol dostatočne kontrolovaný, alebo ktorí netolerovali užívanie perorálneho cyklosporínu, alebo ak bola u nich táto liečba momentálne kontraindikovaná alebo medicínsky nevhodná.

Do štúdie bolo zahrnutých celkom 325 pacientov, z ktorých 210 pacientov už predtým užívalo cyklosporín a 115 pacientov, ktorí cyklosporín nikdy predtým neužívali, pretože liečba cyklosporínom bola pre nich medicínsky nevhodná. Priemerný vek bol 38,4 roka, 38,8 % bolo žien, východiskové priemerné skóre indexu EASI bolo 33,1, priemerné BSA bolo 55,7, východisková priemerná týždňová hodnota svrbenia podľa škály NRS bola 6,4a východiskový priemerný index DLQI bol 13,8.

Primárne koncové ukazovatele (podiel pacientov s indexom EASI-75) a sekundárne koncové ukazovatele štúdie CAFE v 16. týždni sú uvedené v tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov štúdie CAFE**

|                                                                     | <b>Placebo +<br/>TCS</b> | <b>Dupilumab<br/>300 mg Q2W + TCS</b> | <b>Dupilumab<br/>300 mg QW+TCS</b> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Randomizovaní pacienti</b>                                       | 108                      | 107                                   | 110                                |
| EASI-75, % respondérov                                              | 29,6 %                   | 62,6 %                                | 59,1 %                             |
| EASI, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- SE)         | -46,6<br>(2,76)          | -79,8<br>(2,59)                       | -78,2<br>(2,55)                    |
| Pruritus NRS, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- SE) | -25,4 %<br>(3,39)        | -53,9 %<br>(3,14)                     | -51,7 %<br>(3,09)                  |
| DLQI, LS priemerná zmena od východiskového stavu (SE)               | -4,5<br>(0,49)           | -9,5<br>(0,46)                        | -8,8<br>(0,45)                     |

(všetky p hodnoty < 0,0001, štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu)

V podskupine pacientov, ktorá pripomínala populáciu štúdie CAFE v 52-týždňovej štúdii CHRONOS, dosiahlo v 16. týždni index EASI-75 69,6 % pacientov liečených dupilumabom v dávke 300 mg každé dva týždne oproti 18,0 % pacientov, ktorí dostávali placebo, a v 52. týždni 52,4 % pacientov liečených dupilumabom v dávke 300 mg každé dva týždne oproti 18,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

V tejto podskupine bola percentuálna zmena svrbenia podľa škály NRS z východiskového stavu - 51,4 % oproti -30,2 % v 16. týždni a -54,8 % oproti -30,9 % v 52. týždni u pacientov liečených dupilumabom v dávke 300 mg každé dva týždne a v skupine pacientov, ktorá dostávala placebo, v tomto poradí.

#### Udržiavanie a dĺžka odpovede (SOLO CONTINUE štúdia)

Za účelom hodnotenia udržiavania a dĺžky odpovede boli jedinci, liečení dupilumabom 16-týždňov v štúdiách SOLO 1 a SOLO 2, ktorí dosiahli IGA 0 alebo 1 alebo index EASI-75, opätovne randomizovaní do štúdie SOLO CONTINUE na ďalšiu 36-týždňovú liečbu dupilumabom alebo podávanie placebo, súhrnná liečba štúdie bola v trvaní 52 týždňov. Koncové ukazovatele sa hodnotili v 51. alebo 52. týždni.

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi bol rozdiel medzi východiskovým stavom (týždeň 0) a 36. týždňom, vyjadrený percentuálnou zmenou EASI skóre z východiskového stavu štúdií SOLO 1 a SOLO 2, a percento pacientov s EASI-75 v 36. týždni u pacientov s EASI-75 vo východiskovom stave.

Pacienti, ktorí pokračovali s tým istým dávkovacím režimom prijímaným v štúdiách SOLO 1 a SOLO 2 (300 mg Q2W alebo 300 mg QW) preukázali optimálny účinok pri udržiavaní klinickej odpovede, kým účinnosť pre iné dávkovacie režimy zoslabla v závislosti od dávky.

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele štúdie SOLO CONTINUE v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v štúdií SOLO CONTINUE**

|                                                                                                                                                                                                                         | Placebo           | Dupilumab 300 mg   |                     |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | N = 83            | Q8W<br>N = 84      | Q4W<br>N = 86       | Q2W/QW<br>N = 169      |
| <b>Spoločné primárne koncové ukazovatele</b>                                                                                                                                                                            |                   |                    |                     |                        |
| LS priemerná zmena (SE) medzi východiskovým stavom a 36. týždňom v percentuálnej zmene EASI skóre vychádzajúc z materskej štúdie vo východiskovom stave                                                                 | 21,7<br>(3,13)    | 6,8***<br>(2,43)   | 3,8***<br>(2,28)    | 0,1***<br>(1,74)       |
| Percento pacientov s EASI-75 v 36. týždni u pacientov s EASI-75 vo východiskovom stave, n (%)                                                                                                                           | 24/79<br>(30,4 %) | 45/82*<br>(54,9 %) | 49/84**<br>(58,3 %) | 116/162***<br>(71,6 %) |
| <b>Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele</b>                                                                                                                                                                           |                   |                    |                     |                        |
| Percento pacientov, ktorých IGA odpoveď v 36. týždni bola udržiavaná v rámci 1 bodu od východiskového stavu v podskupine pacientov s IGA (0,1) vo východiskovom stave, n (%)                                            | 18/63<br>(28,6)   | 32/64†<br>(50,0)   | 41/66**<br>(62,1)   | 89/126***<br>(70,6)    |
| Percento pacientov s IGA (0,1) v 36. týždni v podskupine pacientov s IGA (0,1) vo východiskovom stave, n (%)                                                                                                            | 9/63<br>(14,3)    | 21/64†<br>(32,8)   | 29/66**<br>(43,9)   | 68/126***<br>(54,0)    |
| Percento pacientov, ktorých maximálne hodnoty škály svrbivosti NRS sa zvýšili o ≥ 3 body oproti východiskovému stavu v 35. týždni v podskupine pacientov s maximálnou svrbivosťou NRS ≤ 7 vo východiskovom stave, n (%) | 56/80<br>(70,0)   | 45/81<br>(55,6)    | 41/83†<br>(49,4)    | 57/168***<br>(33,9)    |

†p-hodnota < 0,05; \*p-hodnota < 0,01; \*\*p-hodnota < 0,001; \*\*\*p-hodnota ≤ 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.)

V SOLO CONTINUE bola pozorovaná tendencia zvyšovania liečbu vyžadujúcej ADA pozitivity vznikajúcej pri liečbe so zvýšením dávkovacích intervalov. Pri liečbu vyžadujúcej ADA: QW: 1,2 %; Q2W: 4,3 %; Q4W: 6,0 %; Q8W: 11,7 %. ADA odpovede trvajúce viac ako 12 týždňov: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %; Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

#### Kvalita života/Výsledky hlásené pacientmi s atopickou dermatitídou

V obidvoch štúdiách s monoterapiou (SOLO 1 a SOLO 2), v oboch skupinách pacientov, ktoré dostávali dupilumab 300 mg každé dva týždne a 300 mg každý týždeň, v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo, sa počas 16 týždňov významne zlepšili príznaky hlásené pacientmi, ako i vplyv atopickej dermatitídy na spánok, príznaky úzkosti a depresie merané pomocou HADS, a kvalitu života súvisiacu so zdravím na základe meraní celkového skóre POEM a DLQI, v tomto poradí (pozri tabuľku 10).

Podobne v štúdií so súbežným podávaním TCS (CHRONOS), v ktorej, na základe merania celkového skóre POEM a DLQI, v tomto poradí, podávanie dupilumabu 300 mg Q2W + TCS a dupilumabu 300 mg QW + TCS počas 52 týždňov zlepšilo príznaky hlásené pacientmi a vplyv AD na spánok a na kvalitu života súvisiacu so zdravím, v porovnaní s placebom + TCS (pozri tabuľku 10).

**Tabuľka 10: Ďalšie výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov monoterapie dupilumabom v 16. týždni a so súbežným podávaním TCS v 16. a 52. týždni**

|                                                                                     | SOLO 1<br>16. týždeň (FAS) |                                  | SOLO 2<br>16. týždeň (FAS) |                                  | CHRONOS<br>16. týždeň (FAS) |                                   | CHRONOS<br>52. týždeň<br>(FAS 52. týždeň) |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                     | Placebo                    | Dupilumab<br>300 mg<br>Q2W       | Placebo                    | Dupilumab<br>300 mg<br>Q2W       | Placebo +<br>TCS            | Dupilumab<br>300 mg Q2<br>W + TCS | Placebo +<br>TCS                          | Dupilumab<br>300 mg Q2<br>W + TCS |
| <b>Randomizovaní<br/>pacienti</b>                                                   | 224                        | 224                              | 236                        | 233                              | 315                         | 106                               | 264                                       | 89                                |
| DLQI, LS<br>priemerná zmena<br>od východiskovej<br>hodnoty (SE)                     | -5,3<br>(0,50)             | -9,3 <sup>a</sup><br>(0,40)      | -3,6<br>(0,50)             | -9,3 <sup>a</sup><br>(0,38)      | -5,8<br>(0,34)              | -10,0 <sup>a</sup><br>(0,50)      | -7,2<br>(0,40)                            | -11,4 <sup>a</sup><br>(0,57)      |
| POEM, LS<br>priemerná zmena<br>od východiskovej<br>hodnoty (SE)                     | -5,1<br>(0,67)             | -11,6 <sup>a</sup><br>(0,49)     | -3,3<br>(0,55)             | -10,2 <sup>a</sup><br>(0,49)     | -5,3<br>(0,41)              | -12,7 <sup>a</sup><br>(0,64)      | -7,0<br>(0,57)                            | -14,2 <sup>a</sup><br>(0,78)      |
| HADS, LS<br>priemerná zmena<br>od východiskovej<br>hodnoty (SE)                     | -3,0<br>(0,65)             | -5,2 <sup>b</sup><br>(0,54)      | -0,8<br>(0,44)             | -5,1 <sup>a</sup><br>(0,39)      | -4,0<br>(0,37)              | -4,9<br>(0,58)                    | -3,8<br>(0,47)                            | -5,5 <sup>c</sup><br>(0,71)       |
| DLQI<br>(≥ 4-bodové<br>zlepšenie),<br>% respondérov <sup>d</sup>                    | 30,5 %<br>(65/213)         | 64,1 % <sup>a</sup><br>(134/209) | 27,6 %<br>(62/225)         | 73,1 % <sup>a</sup><br>(163/223) | 43,0 %<br>(129/300)         | 74,3 % <sup>a</sup><br>(231/311)  | 30,3 %<br>(77/254)                        | 80,0 % <sup>a</sup><br>(68/85)    |
| POEM<br>(≥ 4-bodové<br>zlepšenie),<br>% respondérov <sup>d</sup>                    | 26,9 %<br>(60/223)         | 67,6 % <sup>a</sup><br>(150/222) | 24,4 %<br>(57/234)         | 71,7 % <sup>a</sup><br>(167/233) | 36,9 %<br>(115/312)         | 77,4 % <sup>a</sup><br>(246/318)  | 26,1 %<br>(68/261)                        | 76,4 % <sup>a</sup><br>(68/89)    |
| Pacienti, ktorí<br>dosiahli HADS-<br>úzkosť a HADS-<br>depresia < 8, % <sup>d</sup> | 12,4 %<br>(12/97)          | 41,0 % <sup>a</sup><br>(41/100)  | 6,1 %<br>(7/115)           | 39,5 % <sup>a</sup><br>(51/129)  | 26,4 %<br>(39/148)          | 47,4 % <sup>b</sup><br>(73/154)   | 18,0 %<br>(24/133)                        | 43,4 % <sup>b</sup><br>(23/53)    |

LS = metóda najmenších štvorcov, SE = štandardná chyba

<sup>a</sup> p-hodnota < 0,0001, <sup>b</sup> p-hodnota < 0,001, <sup>c</sup> p-hodnota < 0,05 (štatisticky významná oproti placebo s úpravou pre multiplicitu)<sup>d</sup> Počet pacientov s východiskovým svrbením DLQI, POEM a HADS ako menovateľ.

<sup>e</sup> nominálna p-hodnota < 0,05; <sup>f</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001; <sup>g</sup> nominálna p-hodnota < 0,001

V štúdiách SOLO1, SOLO2 a CHRONOS sa pozorovali podobné výsledky u pacientov, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg každý týždeň.

#### *Dospievajúci s atopickou dermatitídou (vo veku 12 až 17 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie dupilumabom u dospievajúcich pacientov bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii (AD-1526) u 251 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD) definovanou skóre IGA (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 v celkovom hodnotení AD lézií na škále závažnosti od 0 do 4, skóre EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 na škále závažnosti od 0 do 72 a minimálnym rozsahom postihnutej plochy povrchu tela (BSA, body surface area) ≥ 10 %. Vhodní pacienti zaradení do tejto štúdie absolvovali už v minulosti lokálnu liečbu bez primeranej odpovede.

Pacienti, ktorí dostali dupilumab podaný subkutánnymi (s.c.) injekciami buď ako 1.: úvodnú dávku 400 mg dupilumabu (dve 200 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovalo 200 mg raz za dva týždne (Q2W) u pacientov s východiskovou hmotnosťou < 60 kg alebo úvodnú dávku 600 mg dupilumabu (dve 300 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovala 300 mg dávka Q2W u pacientov s východiskovou hmotnosťou ≥ 60 kg; alebo 2.: úvodnú dávku 600 mg dupilumabu (dve 300 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovala dávka 300 mg každé 4 týždne (Q4W) bez ohľadu na východiskovú telesnú hmotnosť; alebo 3.: liečbu zodpovedajúcu placebo. V prípadoch, keď bolo potrebné zvládnuť príznaky intolerancie, pacienti mohli na základe zváženia investigátora dostať záchrannú liečbu. Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu boli považovaní za non-respondérov.

V tejto štúdii bol priemerný vek 14,5 roka, medián hmotnosti bol 59,4 kg; 41,0 % bolo žien, 62,5 % belochov, 15,1 % príslušníkov ázijskej rasy a 12,0 % černochoch. Na začiatku malo 46,2 % pacientov východiskové IGA skóre 3 (stredná AD), 53,8 % pacientov malo východiskové IGA 4 (závažná AD), priemerný rozsah postihnutej plochy BSA bol 56,5 % a 42,4 % pacientov užívalo predtým systémové imunosupresíva. Tiež východiskové priemerné skóre Indexu plochy a závažnosti ekzému (EASI, Eczema Area and Severity Index) bolo 35,5, východisková priemerná týždňová hodnota svrbenia podľa škály NRS (Numerical Rating Scale) bola 7,6, východiskové priemerné skóre indexu POEM (Patient Oriented Eczema Measure) bolo 21,0 a východiskové priemerné skóre indexu CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) bolo 13,6. Celkovo 92,0 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; 65,6 % alergickú rinitídu, 53,6 % astmu a 60,8 % potravinovú alergiu.

Združeným primárnym ukazovateľom bol pomer pacientov s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”), najmenej 2-bodové zlepšenie a pomer pacientov s EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v EASI), oproti východiskovej hodnote v 16. týždni.

#### Klinická odpoveď

Výsledky účinnosti v 16. týždni v štúdii u dospievajúcich s atopickou dermatitídou sú uvedené v tabuľke 11.

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti dupilumabu v štúdii u dospievajúcich s atopickou dermatitídou v 16. týždni (FAS)**

|                                                                          | AD-1526(FAS) <sup>a</sup> |                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Placebo                   | Dupilumab<br>200 mg (< 60 kg) a<br>300 mg (≥ 60 kg)<br>Q2W |
| <b>Randomizovaní pacienti</b>                                            | <b>85<sup>a</sup></b>     | <b>82<sup>a</sup></b>                                      |
| IGA 0 alebo 1 <sup>b</sup> , % respondérov <sup>c</sup>                  | 2,4 %                     | 24,4 %                                                     |
| EASI-50, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 12,9 %                    | 61,0 % <sup>d</sup>                                        |
| EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 8,2 %                     | 41,5 % <sup>d</sup>                                        |
| EASI-90, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 2,4 %                     | 23,2 % <sup>d</sup>                                        |
| EASI, LS priemerná % zmena oproti východiskovej hodnote (+/-SE)          | -23,6 %<br>(5,49)         | -65,9 % <sup>d</sup><br>(3,99)                             |
| Pruritus NRS, LS priemerná % zmena oproti východiskovej hodnote (+/- SE) | -19,0 %<br>(4,09)         | -47,9 % <sup>d</sup><br>(3,43)                             |
| Pruritus NRS (≥ 4-bodové zlepšenie), % respondérov <sup>c</sup>          | 4,8 %                     | 36,6 % <sup>d</sup>                                        |
| CDLQI, LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (+/-SE)           | -5,1<br>(0,62)            | -8,5 <sup>d</sup><br>(0,50)                                |
| CDLQI, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                             | 19,7 %                    | 60,6 % <sup>e</sup>                                        |

|                                                                   | AD-1526(FAS) <sup>a</sup> |                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Placebo                   | Dupilumab<br>200 mg (< 60 kg) a<br>300 mg (≥ 60 kg)<br>Q2W |
| POEM, LS priemerná zmena oproti<br>východiskovej hodnote (+/- SE) | -3,8<br>(0,96)            | -10,1 <sup>d</sup><br>(0,76)                               |
| POEM, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                       | 9,5 %                     | 63,4 % <sup>e</sup>                                        |

<sup>a</sup> analýza celého súboru (FAS, Full Analysis Set) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> respondér bol definovaný ako jedinec s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý") so snížením ≥ 2 bodov na IGA škále 0-4.

<sup>c</sup> pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu alebo pacienti s chýbajúcimi údajmi, boli považovaní za non-respondérov (58,8 % v ramene s placebom a 20,7 % v ramene s dupilumabom, v uvedenom poradí).

<sup>d</sup> p-hodnota < 0,0001 (štatisticky významná oproti placebu s úpravou pre multiplicitu)

<sup>e</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

V skupine randomizovanej s placebom potrebovalo záchrannú liečbu (lokálne kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy alebo systémové nesteroidové imunosupresíva) väčšie percento pacientov v porovnaní so skupinou s dupilumabom (58,8 % a 20,7 %, v uvedenom poradí).

Signifikantne väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab dosiahol rýchle zlepšenie svrbenia podľa škály NRS v porovnaní s placebom (definované ako ≥ 4-bodové zlepšenie už v 4. týždni; nominálne p < 0,001) a podiel pacientov reagujúcich na svrbenie NRS sa naďalej zvyšoval počas obdobia liečby.

V porovnaní s placebom sa v skupine s dupilumabom výrazne zlepšili symptómy hlásené pacientmi, vplyv AD na spánok a kvalitu života súvisiacu so zdravím hodnotenú pomocou skóre POEM a CDLQI v 16. týždni.

Dlhodobá účinnosť dupilumabu u dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou AD, ktorí sa v minulosti zúčastnili klinických skúšaní bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdii (AD-1434). Údaje o účinnosti z tejto štúdie naznačujú, že klinický prínos dosiahnutý v 16. týždni pretrvával v 52. týždni.

#### *Pediatrická populácia (vek 6 až 11 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu u pediatrických pacientov súběžne s TCS bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (AD-1652) u 367 pacientov vo veku od 6 do 11 rokov, so závažnou AD definovanou pomocou IGA skóre 4 (stupnica od 0 do 4), skóre indexu EASI ≥ 21 (stupnica od 0 do 72) a minimálnym postihnutím BSA ≥ 15 %. Vhodní pacienti zaradení do tejto klinickej štúdie mali v minulosti neadekvátnu odpoveď na lokálnu liečbu. Zaradenie bolo stratifikované pomocou východiskovej telesnej hmotnosti (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Pacienti v skupine s dupilumabom Q2W + TCS s telesnou hmotnosťou < 30 kg dostali úvodnú dávku 200 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 100 mg Q2W od 2. do 14. týždňa a pacienti s východiskovou hmotnosťou ≥ 30 kg dostali úvodnú dávku 400 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 200 mg Q2W od 2. do 14. týždňa. Pacienti v skupine s dupilumabom Q4W + TCS dostali úvodnú dávku 600 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 300 mg Q4W od 4. do 12. týždňa, bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

V tejto štúdii bol priemerný vek 8,5 roka, medián hmotnosti bol 29,8 kg, 50,1 % pacientov boli ženy, 69,2 % boli belosi, 16,9 % boli černosi a 7,6 % boli príslušníci ázijskej rasy. Na začiatku bol priemerný rozsah postihnutej plochy BSA 57,6 % a 16,9 % pacientov užívalo predtým systémové nesteroidové imunosupresíva. Taktiež východiskové priemerné skóre Indexu plochy a závažnosti ekzému (EASI, Eczema Area and Severity Index) bolo 37,9 a týždenný priemer denného najhoršieho skóre svrbenia bol 7,8 na škále 0-10, východiskové priemerné skóre škály SCORAD (SCORing

Atopic Dermatitis) bolo 73,6, východiskové priemerné skóre indexu POEM (Patient Oriented Eczema Measure) bolo 20,9 a východiskové priemerné skóre indexu CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) bolo 15,1. Celkovo 91,7 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; 64,4 % potravinovú alergiu, 62,7 % inú alergiu, 60,2 % alergickú rinitídu a 46,7 % malo astmu.

Združeným primárnym ukazovateľom bol pomer pacientov s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”), najmenej 2-bodové zlepšenie a pomer pacientov s EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v EASI), oproti východiskovej hodnote v 16. týždni.

#### Klinická odpoveď

V Tabuľke 12 sú uvedené výsledky východiskovej hmotnostnej úrovne pre schválené dávkovacie režimy.

**Tabuľka 12: Výsledky účinnosti dupilumabu so súbežným TCS v AD-1652 v 16. týždni (FAS)<sup>a</sup>**

|                                                                           | <b>Dupilumab<br/>300 mg Q4W<sup>d</sup><br/>+ TCS</b> | <b>Placebo<br/>+TCS</b> | <b>Dupilumab<br/>200 mg Q2W<sup>e</sup><br/>+ TCS</b> | <b>Placebo<br/>+ TCS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                           | <b>(N = 122)</b>                                      | <b>(N = 123)</b>        | <b>(N = 59)</b>                                       | <b>(N = 62)</b>          |
|                                                                           | <b>≥ 15 kg</b>                                        | <b>≥ 15 kg</b>          | <b>≥ 30 kg</b>                                        | <b>≥ 30 kg</b>           |
| IGA 0 alebo 1 <sup>b</sup> , % respondérov <sup>c</sup>                   | 32,8 % <sup>f</sup>                                   | 11,4 %                  | 39,0 % <sup>h</sup>                                   | 9,7 %                    |
| EASI-50, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 91,0 % <sup>f</sup>                                   | 43,1 %                  | 86,4 % <sup>g</sup>                                   | 43,5 %                   |
| EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 69,7 % <sup>f</sup>                                   | 26,8 %                  | 74,6 % <sup>g</sup>                                   | 25,8 %                   |
| EASI-90, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 41,8 % <sup>f</sup>                                   | 7,3 %                   | 35,6 % <sup>h</sup>                                   | 8,1 %                    |
| EASI, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/-SE)                | -82,1 % <sup>f</sup><br>(2,37)                        | -48,6 %<br>(2,46)       | -80,4 % <sup>g</sup><br>(3,61)                        | -48,3 %<br>(3,63)        |
| Svrbenie podľa NRS, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- SE) | -54,6 % <sup>f</sup><br>(2,89)                        | -25,9 %<br>(2,90)       | -58,2 % <sup>g</sup><br>(4,01)                        | -25,0 %<br>(3,95)        |
| Svrbenie podľa NRS (≥ 4-bodové zlepšenie), % respondérov <sup>c</sup>     | 50,8 % <sup>f</sup>                                   | 12,3 %                  | 61,4 % <sup>g</sup>                                   | 12,9 %                   |
| CDLQI, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/-SE)                 | -10,6 <sup>f</sup><br>(0,47)                          | -6,4<br>(0,51)          | -9,8 <sup>g</sup><br>(0,63)                           | -5,6<br>(0,66)           |
| CDLQI, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                              | 77,3 % <sup>g</sup>                                   | 38,8 %                  | 80,8 % <sup>g</sup>                                   | 35,8 %                   |
| POEM, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/- SE)                 | -13,6 <sup>f</sup><br>(0,65)                          | -5,3<br>(0,69)          | -13,6 <sup>g</sup><br>(0,90)                          | -4,7<br>(0,91)           |
| POEM, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                               | 81,7 % <sup>g</sup>                                   | 32,0 %                  | 79,3 % <sup>g</sup>                                   | 31,1 %                   |

<sup>a</sup> celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> respondér bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”).

<sup>c</sup> pacienti, ktorí dostali zachraňujúcu liečbu alebo mali chýbajúce údaje boli považovaní za non-respondérov.

<sup>d</sup> v 1. deň pacienti dostali 600 mg dupilumabu (pozri časť 5.2).

<sup>e</sup> v 1. deň pacienti dostali 400 mg dupilumabu (východisková hmotnosť ≥ 30 kg).

<sup>f</sup> p-hodnota < 0,0001 (štatisticky významná oproti placebo s úpravou pre multiplicitu)

<sup>g</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

<sup>h</sup> nominálna p-hodnota = 0,0002

Väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab + TCS dosiahol zlepšenie podľa merania maximálnych hodnôt škály svrbivosti NRS v porovnaní s placebo + TCS (definované ako ≥ 4-bodové zlepšenie v 4. týždni).

Skupiny s dupilumabom významne zlepšili pacientmi hlásené príznaky, vplyv AD na spánok a kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú prostredníctvom POEM a CDLQI skóre v 16. týždni v porovnaní s placebom.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sa v minulosti zúčastnili klinických skúšaní s dupilumabom + TCS bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdii (AD-1434). Údaje účinnosti z tohoto skúšania naznačujú, že klinický benefit nadobudnutý v 16. týždni sa udržal do 52. týždňa. Niektorí pacienti, ktorí dostávali dupilumab 300 mg Q4W + TCS preukázali ďalší klinický benefit, keď prešli na dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Bezpečnostný profil dupilumabu u pacientov sledovaných počas 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdiách AD-1526 a AD-1652.

#### *Pediatrická populácia (vo veku 6 mesiacov až 5 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (AD-1539) so 162 pacientmi vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou AD (ITT populácia) definovanou pomocou IGA skóre  $\geq 3$  (stupnica od 0 až 4), skóre indexu EASI  $\geq 16$  (stupnica od 0 až 72) a minimálnym postihnutím BSA  $\geq 10$ . Zo 162 pacientov malo 125 pacientov závažnú AD definovanú pomocou IGA skóre 4. Vhodní pacienti zaradení do tejto štúdie mali v minulosti neadekvátnu odpoveď na lokálnu liečbu. Zaradenie bolo stratifikované pomocou východiskovej telesnej hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg a  $\geq 15$  až  $< 30$  kg).

Pacienti v skupine s dupilumabom Q4W + TCS s východiskovou telesnou hmotnosťou  $\geq 5$  až  $< 15$  kg dostali úvodnú dávku 200 mg na 1. deň, po ktorej nasledovalo 200 mg Q4W od 4. týždňa do 12. týždňa a pacienti s východiskovou telesnou hmotnosťou  $\geq 15$  až  $< 30$  kg dostali úvodnú dávku 300 mg na 1. deň, po ktorej nasledovalo 300 mg Q4W od 4. týždňa do 12. týždňa. Pacientom bolo povolené podanie záchranej liečby podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

V štúdii AD-1539 bol priemerný vek 3,8 roka, medián telesnej hmotnosti bol 16,5 kg, 38,9 % pacientov boli ženy, 68,5 % boli belosi, 18,5 % boli černosi a 6,2 % boli príslušníci ázijskej rasy. Na začiatku bolo priemerné postihnutie BSA 58,4 % a 15,5 % už predtým užívalo systémové nesteroidné imunosupresíva. Tiež na začiatku bolo priemerné skóre indexu EASI 34,1 a týždenný priemer denného najhoršieho skóre svrbenia bol 7,6 na stupnici 0-10. Celkovo 81,4 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; potravinové alergie malo 68,3 %, iné alergie malo 52,8 %, alergickú rinitídu malo 44,1 % a astmu malo 25,5 %.

Tieto základné charakteristiky ochorenia boli porovnateľné medzi populáciami so stredne závažnou až závažnou a závažnou AD.

Združeným primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý") najmenej 2-bodové zlepšenie a podiel pacientov s indexom EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v indexe EASI) oproti východiskovej hodnote v 16. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s IGA 0 (čistý) alebo 1 (takmer čistý) v 16. týždni.

#### Klinická odpoveď

Výsledky účinnosti v 16. týždni v štúdii AD-1539 sú uvedené v tabuľke 13.

**Tabuľka 13: Výsledky účinnosti dupilumabu so súbežným TCS v štúdii AD-1539 v 16. týždni (FAS)<sup>a</sup>**

|                                                                                                             | <b>Dupilumab<br/>200 mg (5 až &lt; 15 kg)<br/>alebo 300 mg (15 až<br/>&lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS<br/>(ITT populácia)(N=83)<sup>a</sup></b> | <b>Placebo<br/>+ TCS<br/>(ITT populácia)<br/>(N=79)</b> | <b>Dupilumab<br/>200 mg (5 až<br/>&lt; 15 kg) alebo<br/>300 mg (15 až<br/>&lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+<br/>TCS<br/>(populácia so<br/>závažnou AD)<br/>(N=63)</b> | <b>Placebo<br/>+ TCS<br/>(populácia<br/>so závažnou<br/>AD)<br/>(N=62)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| IGA 0 alebo 1 <sup>b,c</sup>                                                                                | 27,7 % <sup>e</sup>                                                                                                                              | 3,9 %                                                   | 14,3 % <sup>f</sup>                                                                                                                                              | 1,7 %                                                                      |
| EASI-50, % odpovedajúci<br>na liečbu <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 priemerná %<br>zmena od východiskového<br>stavu (+/-SE)                                            | -70,0 % <sup>e</sup><br>(4,85)                                                                                                                   | -19,6 %<br>(5,13)                                       | -55,4 % <sup>g</sup><br>(5,01)                                                                                                                                   | -10,3 %<br>(5,16)                                                          |
| Najhoršie<br>škriabanie/svrbenie podľa<br>NRS, LS priemerná %<br>zmena od východiskového<br>stavu (+/- SE)* | -49,4 % <sup>e</sup><br>(5,03)                                                                                                                   | -2,2 %<br>(5,22)                                        | -41,8 <sup>g</sup><br>(5,35)                                                                                                                                     | 0,5<br>(5,40)                                                              |
| Najhoršie<br>škriabanie/svrbenie podľa<br>NRS (≥ 4-bodové<br>zlepšenie) <sup>c *</sup>                      | 48,1 % <sup>e</sup>                                                                                                                              | 8,9 %                                                   | 42,3 % <sup>i</sup>                                                                                                                                              | 8,8 %                                                                      |
| Kvalita spánku pacienta<br>podľa NRS, LS<br>priemerná zmena od<br>východiskového stavu (+/-<br>SE)*         | 2,0 <sup>e</sup><br>(0,25)                                                                                                                       | 0,3<br>(0,26)                                           | 1,7 <sup>g</sup><br>(0,25)                                                                                                                                       | 0,2<br>(0,25)                                                              |
| Bolesť kože pacienta podľa<br>NRS, LS priemerná zmena<br>od východiskového stavu<br>(+/- SE)*               | -3,9 <sup>e</sup><br>(0,30)                                                                                                                      | -0,6<br>(0,30)                                          | -3,4 <sup>g</sup><br>(0,29)                                                                                                                                      | -0,3<br>(0,29)                                                             |
| POEM, LS<br>priemerná zmena od<br>východiskového stavu (+/-<br>SE)*                                         | -12,9 <sup>e</sup><br>(0,89)                                                                                                                     | -3,8<br>(0,92)                                          | -10,6 <sup>g</sup><br>(0,93)                                                                                                                                     | -2,5<br>(0,95)                                                             |

<sup>a</sup>Celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup>Reagujúci na liečbu bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý").

<sup>c</sup>Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu (62 % v skupine s placebom a 19 % v skupine s dupilumabom) alebo mali chýbajúce údaje boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

<sup>d</sup>Na 1. deň pacienti dostali 200 mg (5 až < 15 kg) alebo 300 mg (15 až < 30 kg) dupilumabu.

<sup>e</sup>p-hodnota < 0,0001, <sup>f</sup>nominálna p-hodnota < 0,05, <sup>g</sup>nominálna p-hodnota < 0,0001, <sup>h</sup>nominálna p-hodnota < 0,005, <sup>i</sup>nominálna p-hodnota < 0,001

\*Opatrovateľ oznámil výsledok

Významne väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab + TCS dosiahol rýchle zlepšenie v najhoršom škriabani/svrbení podľa NRS v porovnaní s placebom + TCS (definované ako ≥ 4-bodové

zlepšenie už v 3. týždni, nominálna hodnota  $p < 0,005$ ) a podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu pri najhoršom škrabaní/svrbení podľa NRS sa počas obdobia liečby naďalej zvyšoval.

V tejto štúdii dupilumab významne zlepšil kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú pomocou CDLQI (u 85 pacientov vo veku 4 až 5 rokov) a IDQOL (u 77 pacientov vo veku 6 mesiacov až 3 rokov). V ITT populácii sa pozorovali významnejšie LS priemerné zmeny v skóрах CDLQI a IDQOL od východiskovej hodnoty do 16. týždňa v skupine s dupilumabom + TCS (-10,0 a -10,9) v porovnaní so skupinou s placebom + TCS (-2,5 a -2,0) ( $p < 0,0001$ ). Podobné zlepšenia v CDLQI aj IDQOL sa pozorovali v populácii so závažnou AD.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sa zúčastnili predchádzajúcich klinických skúšaní s dupilumabom + TCS, sa hodnotili v otvorenej predĺženej štúdii (AD-1434). Údaje o účinnosti z tohto skúšania naznačujú, že klinický prínos poskytnutý v 16. týždni pretrval až do 52. týždňa. Bezpečnostný profil dupilumabu u pacientov sledovaných do 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdii AD-1539.

#### Atopická dermatitída rúk a nôh (dospelí a dospievajúci)

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v 16-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní s paralelnými skupinami (AD-1924) so 133 dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou rúk a nôh, definovanou pomocou skóre IGA (ruka a noha)  $\geq 3$  (škála od 0 do 4) a skóre maximálnej numerickej číselnej škály (NRS, *Numeric Rating Scale*) pruritu rúk a nôh s maximálnou intenzitou svrbenia  $\geq 4$  (škála od 0 do 10). Vhodní pacienti mali predchádzajúcu nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo intoleranciu na liečbu dermatitídy rúk a nôh lokálnymi liekmi na AD.

V štúdii AD-1924 bolo 38 % pacientov mužského pohlavia, 80 % bolo belochov, 72 % osôb malo začiatkové skóre IGA (ruka a noha) 3 (stredne závažná atopická dermatitída rúk a nôh) a 28 % pacientov malo začiatkové skóre IGA (ruka a noha) 4 (závažná atopická dermatitída rúk a nôh). Východiskové týždenné priemerné skóre maximálnej NRS pruritu rúk a nôh bolo 7,1.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov so skóre IGA rúk a nôh 0 (bez nálezu) alebo 1 (takmer bez nálezu) v 16. týždni. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo zníženie svrbenia merané pomocou maximálnej NRS pruritu rúk a nôh ( $\geq 4$ -bodové zlepšenie). Ďalšie výsledky hlásené pacientom zahŕňali hodnotenie NRS bolesti kože rúk a nôh (0-10), NRS kvality spánku (0-10), kvality života v dotazníku o ekzéme rúk (0-117) (QoLHEQ, *Quality of life in Hand Eczema Questionnaire*) a produktivity a zhoršenia práce (WPAI, *work productivity and impairment*) (0-100 %).

Podiel pacientov so škálou IGA (ruka a noha) 0 až 1 v 16. týždni bol 40,3 % po podávaní dupilumabu a 16,7 % po podávaní placeba (rozdiel v liečbe 23,6; 95 % IS: 8,84; 38,42). Podiel pacientov so zlepšením (znížením) týždenného priemerného skóre maximálnej NRS pruritu rúk a nôh  $\geq 4$  v 16. týždni bolo 52,2 % po podávaní dupilumabu a 13,6 % po podávaní placeba (rozdiel v liečbe 38,6; 95 % IS: 24,06; 53,15).

Významné zlepšenia NRS bolesti kože rúk a nôh, NRS kvality spánku, skóre QoLHEQ a celkového zhoršenia práce a zhoršenia rutinnej aktivity WPAI od začiatku do 16. týždňa sa pozorovali v skupine s dupilumabom v porovnaní so skupinou s placebom (priemerná zmena LS pri dupilumabe oproti placebu: -4,66 oproti -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 oproti -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 oproti -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57 % oproti -22,83 % [nominálne  $p < 0,001$ ] a -36,39 % oproti -21,26 % [nominálne  $p < 0,001$ ]), v uvedenom poradí.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri astme

Vývojový program pre astmu zahŕňal tri randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, multicentrické štúdie s paralelnými skupinami (DRI12544, QUEST a VENTURE), s dĺžkou trvania liečby od 24 do 52 týždňov, do ktorých bolo zahrnutých celkovo 2 888 pacientov (vo veku od 12 rokov). Pacienti boli zahrnutí bez vyžiadania minimálnych východiskových hladín krvných eozinofilov alebo iných zápalových biomarkerov typu 2 (napr. FeNO alebo IgE). Odporúčania pre liečbu astmy definujú zápal typu 2 ako eozinofiliu  $\geq 150$  buniek/ $\mu\text{l}$  a/alebo FeNO  $\geq 20$  ppb. V DRI12544 a QUEST, analýzy vopred predšpecifikovaných podskupín zahŕňali krvné eozinofily  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 25$  a  $\geq 50$  ppb.

DRI12544 bola 24-týždňová štúdia na stanovenie dávky, ktorá zahŕňala 776 pacientov (vo veku 18 rokov a starších). Dupilumab sa porovnával s placebo, bol hodnotený u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu pôsobiaceho beta agonistu. Primárnym koncovým bodom bola zmena oproti východiskovým hodnotám v 12. týždni FEV<sub>1</sub> (L). Ročná miera výskytu udalostí exacerbácie závažnej astmy bola stanovená počas 24-týždňového placebo kontrolovaného liečebného obdobia. Výsledky sa hodnotili v celej populácii (bez obmedzenia minimálnymi východiskovými eozinofilmi alebo inými zápalovými biomarkermi typu 2) a v podskupinách na základe východiskových počtov krvných eozinofilov.

QUEST bola 52-týždňová konfirmačná štúdia, ktorá zahŕňala 1 902 pacientov (vo veku 12 rokov a starších). Dupilumab porovnávaný s placebo sa hodnotil u 107 dospievajúcich a 1 795 dospelých pacientov s pretrvávajúcou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov (inhaled corticosteroid, ICS) a druhej liečbe kontrolórom. Pacientom, ktorí vyžadovali tretiu liečbu, bolo umožnené zúčastniť sa tohoto skúšania. Primárnymi koncovými bodmi boli ročná miera udalostí závažnej exacerbácie počas 52-týždňového placebo kontrolovaného obdobia a zmeny oproti východiskovej hodnote v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> v 12. týždni v celkovej populácii (bez obmedzenia minimálnymi východiskovými eozinofilmi alebo inými zápalovými biomarkermi typu 2) a podskupinách na základe východiskových hodnôt počtu krvných eozinofilov a FeNO.

VENTURE bola 24-týždňová štúdia zníženia perorálnych kortikosteroidov u 210 pacientov s astmou, bez obmedzenia východiskovými hodnotami biomarkerov typu 2, ktorí denne dostávali perorálne kortikosteroidy ako doplnok k pravidelne užíwanej vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov a ďalšej liečby. Dávka OCS (oral corticosteroid dose) bola optimalizovaná počas monitorovacieho obdobia. Počas štúdie pacienti pokračovali v užívaní jestvujúcej liečby astmy; ale dávka ich OCS sa znižovala každé 4 týždne, počas fázy redukcie OCS (4. – 20. týždeň), tak dlho, kým sa astma udržiavala na rovnakej úrovni. Primárnym koncovým bodom bolo percentuálne zníženie dávky perorálnych kortikosteroidov hodnotené v celej populácii, na základe porovnania dávky perorálnych kortikosteroidov v 20. až 24. týždni, ktorá udržiavala astmu na rovnakej úrovni so skôr optimalizovanou (vo východiskovom stave) dávkou perorálnych kortikosteroidov.

Demografické a východiskové charakteristiky týchto 3 štúdií sú uvedené nižšie v tabuľke 14.

**Tabuľka 14: Demografické a východiskové charakteristiky skúšania astmy**

| Parameter                              | DRI12544<br>(n = 776) | QUEST<br>(n = 1902) | VENTURE<br>(n = 210) |
|----------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| Priemerný vek (roky) (SD)              | 48,6 (13,0)           | 47,9 (15,3)         | 51,3 (12,6)          |
| % Ženy                                 | 63,1                  | 62,9                | 60,5                 |
| % Belosi                               | 78,2                  | 82,9                | 93,8                 |
| Trvanie astmy (roky), priemer $\pm$ SD | 22,03 (15,42)         | 20,94 (15,36)       | 19,95 (13,90)        |
| Nikdy nefajčil (%)                     | 77,4                  | 80,7                | 80,5                 |

|                                                                                           |                           |                            |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Priemerná exacerbácia v predchádzajúcom roku $\pm$ SD                                     | 2,17 (2,14)               | 2,09 (2,15)                | 2,09 (2,16)               |
| Užívanie vysokých dávok ICS (%) <sup>a</sup>                                              | 49,5                      | 51,5                       | 88,6                      |
| FEV <sub>1</sub> (L) pred dávkou, vo východiskovom stave $\pm$ SD                         | 1,84 (0,54)               | 1,78 (0,60)                | 1,58 (0,57)               |
| Priemerný percentuálny predpoklad FEV <sub>1</sub> vo východiskovom stave (%) ( $\pm$ SD) | 60,77 (10,72)             | 58,43 (13,52)              | 52,18 (15,18)             |
| % reverzibilita ( $\pm$ SD)                                                               | 26,85 (15,43)             | 26,29 (21,73)              | 19,47 (23,25)             |
| Priemerné skóre ACQ-5 ( $\pm$ SD)                                                         | 2,74 (0,81)               | 2,76 (0,77)                | 2,50 (1,16)               |
| Priemerné skóre AQLQ ( $\pm$ SD)                                                          | 4,02 (1,09)               | 4,29 (1,05)                | 4,35 (1,17)               |
| Celková atopická anamnéza % (AD %, NP %, AR %)                                            | 72,9<br>(8,0; 10,6; 61,7) | 77,7<br>(10,3; 12,7; 68,6) | 72,4<br>(7,6; 21,0; 55,7) |
| Priemerný FeNO ppb ( $\pm$ SD)                                                            | 39,10 (35,09)             | 34,97 (32,85)              | 37,61 (31,38)             |
| % pacientov s FeNO ppb<br>$\geq 25$<br>$\geq 50$                                          | 49,9<br>21,6              | 49,6<br>20,5               | 54,3<br>25,2              |
| Celkové priemerné IgE IU/ml ( $\pm$ SD)                                                   | 435,05 (753,88)           | 432,40 (746,66)            | 430,58 (775,96)           |
| Priemerný počet eozinofilov vo východiskovom stave ( $\pm$ SD) buniek/ $\mu$ l            | 350 (430)                 | 360 (370)                  | 350 (310)                 |
| % pacientov s EOS<br>$\geq 150$ buniek/ $\mu$ l<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l             | 77,8<br>41,9              | 71,4<br>43,7               | 71,4<br>42,4              |

ICS = inhalačné kortikosteroidy; FEV<sub>1</sub> = forsírovaný objem výdychu za 1 sekundu; ACQ-5 = kontrolný dotazník o astme (Asthma Control Questionnaire); AQLQ = dotazník o kvalite života s astmou (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atopická dermatitída; NP = nosové polypy; AR = alergická rinitída; FeNO = frakčný vydychovaný oxid dusnatý (fraction of exhaled nitric oxide)

<sup>a</sup> v astmatických skúšaní dupilumabu populácia zahŕňala pacientov na strednej a vysokej dávke ICS. Stredná dávka ICS bola definovaná ako 500  $\mu$ g flutikazónu alebo ekvivalentu za deň.

### Exacerbácie

V celkovej populácii DRI12544 a QUEST jedinci dostávajúci dupilumab 200 mg alebo 300 mg každý druhý týždeň mali signifikantné zníženie miery exacerbácií závažnej astmy v porovnaní s placebom. U jedincov s vyššími východiskovými hladinami zápalových biomarkerov typu 2, napr. eozinofilov alebo FeNO (Tabuľka 15 a Tabuľka 16) bolo väčšie zníženie exacerbácií.

**Tabuľka 15: Miera závažných exacerbácií v DRI12544 a QUEST (východiskové hodnoty krvných eozinofilov  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l)**

| Liečba                     | Východiskové krvné EOS |                 |                         |            |                    |                 |                         |            |
|----------------------------|------------------------|-----------------|-------------------------|------------|--------------------|-----------------|-------------------------|------------|
|                            | ≥ 150 buniek/μl        |                 |                         |            | ≥ 300 buniek/μl    |                 |                         |            |
|                            | Exacerbácie za rok     |                 |                         | % redukcia | Exacerbácie za rok |                 |                         | % redukcia |
|                            | N                      | Miera (95 % CI) | Miera výskytu (95 % CI) |            | N                  | Miera (95 % CI) | Miera výskytu (95 % CI) |            |
| Všetky závažné exacerbácie |                        |                 |                         |            |                    |                 |                         |            |
| Štúdia DRI12544            |                        |                 |                         |            |                    |                 |                         |            |

|                      |     |                      |                                   |      |     |                      |                                   |      |
|----------------------|-----|----------------------|-----------------------------------|------|-----|----------------------|-----------------------------------|------|
| Dupilumab 200 mg Q2W | 120 | 0,29<br>(0,16; 0,53) | 0,28 <sup>a</sup><br>(0,14; 0,55) | 72 % | 65  | 0,30<br>(0,13; 0,68) | 0,29 <sup>c</sup><br>(0,11; 0,76) | 71 % |
| Dupilumab 300 mg Q2W | 129 | 0,28<br>(0,16; 0,50) | 0,27 <sup>b</sup><br>(0,14; 0,52) | 73 % | 64  | 0,20<br>(0,08; 0,52) | 0,19 <sup>d</sup><br>(0,07; 0,56) | 81 % |
| Placebo              | 127 | 1,05<br>(0,69; 1,60) |                                   |      | 68  | 1,04<br>(0,57; 1,90) |                                   |      |
| <b>Štúdia QUEST</b>  |     |                      |                                   |      |     |                      |                                   |      |
| Dupilumab 200 mg Q2W | 437 | 0,45<br>(0,37; 0,54) | 0,44 <sup>e</sup><br>(0,34; 0,58) | 56 % | 264 | 0,37<br>(0,29; 0,48) | 0,34 <sup>e</sup><br>(0,24; 0,48) | 66 % |
| Placebo              | 232 | 1,01<br>(0,81; 1,25) |                                   |      | 148 | 1,08<br>(0,85; 1,38) |                                   |      |
| Dupilumab 300 mg Q2W | 452 | 0,43<br>(0,36; 0,53) | 0,40 <sup>e</sup><br>(0,31; 0,53) | 60 % | 277 | 0,40<br>(0,32; 0,51) | 0,33 <sup>e</sup><br>(0,23; 0,45) | 67 % |
| Placebo              | 237 | 1,08<br>(0,88; 1,33) |                                   |      | 142 | 1,24<br>(0,97; 1,57) |                                   |      |

<sup>a</sup>p-hodnota = 0,0003, <sup>b</sup>p-hodnota = 0,0001, <sup>c</sup>p-hodnota = 0,0116, <sup>d</sup>p-hodnota = 0,0024, <sup>e</sup>p-hodnota < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu); <sup>g</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

**Tabuľka 16. Miera závažných exacerbácií v QUEST definovaná podskupinami podľa východiskového FeNO**

| Liečba               | Exacerbácie za rok |                    |                                | % zníženie |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------|
|                      | N                  | Miera (95 % CI)    | Miera výskytu (95 %CI)         |            |
| FeNO ≥ 25 ppb        |                    |                    |                                |            |
| 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)  |                                |            |
| FeNO ≥ 50 ppb        |                    |                    |                                |            |
| 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> nominálna p-hodnota < 0,0001

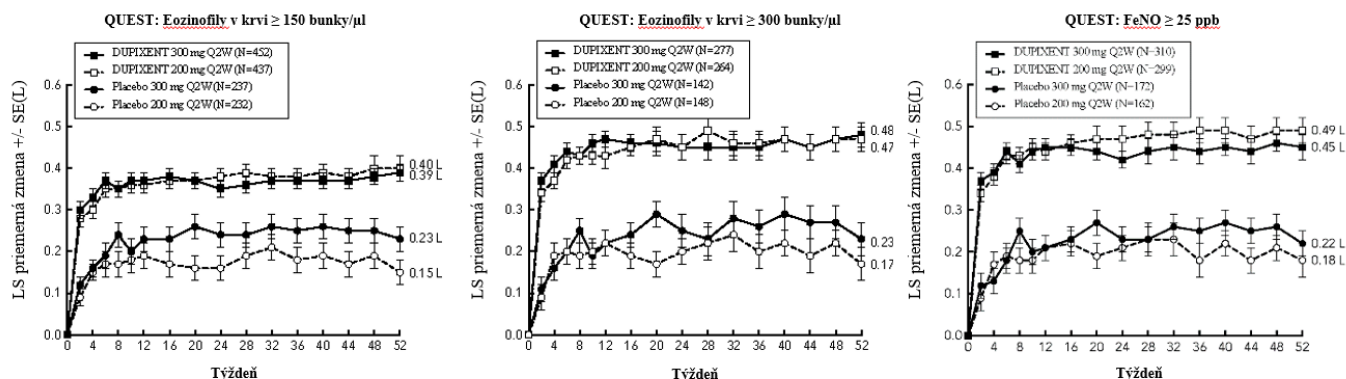
V združených analýzach DRI12544 a QUEST sa znížila miera závažných exacerbácií vedúca k hospitalizáciám a/alebo návštevám pohotovosti o 25,5 % s dupilumabom 200 mg a o 46,9 % s dupilumabom 300 mg každý druhý týždeň.

#### *Funkcia pľúc*

Klinicky signifikantné zvýšenie v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> bolo pozorované v 12. týždni pre DRI12544 a QUEST. Toto bolo výraznejšie zlepšenie FEV<sub>1</sub> u jedincov s vyššími východiskovými hodnotami zápalových biomarkerov typu 2, napr. krvných eozinofilov alebo FeNO (Tabuľka 17 a Tabuľka 18).

Signifikantné zlepšenie FEV<sub>1</sub> bolo pozorované už v 2. týždni od podania prvej dávky dupilumabu 200 mg aj 300 mg dávky a bolo zachované až do 24. týždňa (DRI12544) a 52. týždňa u QUEST (pozri Obrázok 3).

**Obrázok 3: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v priebehu času (východiskové eozinofily ≥ 150 a ≥ 300 buniek/μl a FeNO ≥ 25 ppb) v QUEST**



**Tabuľka 17: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v 12. týždni v DRI12544 a QUEST (východiskové hladiny krvných eozinofilov ≥ 150 a ≥ 300 buniek/μl)**

| Liečba                 | Východiskové krvné EOS |                                            |                                               |                 |                                            |                                               |
|------------------------|------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                        | ≥ 150 buniek/μl        |                                            |                                               | ≥ 300 buniek/μl |                                            |                                               |
|                        | N                      | LS priemer Δ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) | N               | LS priemer Δ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) |
| <b>Štúdia DRI12544</b> |                        |                                            |                                               |                 |                                            |                                               |
| Dupilumab 200 mg Q2W   | 120                    | 0,32 (18,25)                               | 0,23 <sup>a</sup><br>(0,13, 0,33)             | 65              | 0,43 (25,9)                                | 0,26 <sup>c</sup><br>(0,11; 0,40)             |
| Dupilumab 300 mg Q2W   | 129                    | 0,26 (17,1)                                | 0,18 <sup>b</sup><br>(0,08; 0,27)             | 64              | 0,39 (25,8)                                | 0,21 <sup>d</sup><br>(0,06; 0,36)             |
| Placebo                | 127                    | 0,09 (4,36)                                |                                               | 68              | 0,18 (10,2)                                |                                               |
| <b>Štúdia QUEST</b>    |                        |                                            |                                               |                 |                                            |                                               |
| Dupilumab 200 mg Q2W   | 437                    | 0,36 (23,6)                                | 0,17 <sup>f</sup><br>(0,11; 0,23)             | 264             | 0,43 (29,0)                                | 0,21 <sup>f</sup><br>(0,13; 0,29)             |
| Placebo                | 232                    | 0,18 (12,4)                                |                                               | 148             | 0,21 (15,6)                                |                                               |
| Dupilumab 300 mg Q2W   | 452                    | 0,37 (25,3)                                | 0,15 <sup>e</sup><br>(0,09; 0,21)             | 277             | 0,47 (32,5)                                | 0,24 <sup>e</sup><br>(0,16; 0,32)             |
| Placebo                | 237                    | 0,22 (14,2)                                |                                               | 142             | 0,22 (14,4)                                |                                               |

<sup>a</sup>p-hodnota <0,0001, <sup>b</sup>p-hodnota = 0,0004, <sup>c</sup>p-hodnota = 0,0008, <sup>d</sup>p-hodnota = 0,0063, <sup>e</sup>p-hodnota <0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu); <sup>f</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

**Tabuľka 18: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v 12. týždni a v 52. týždni v QUEST podľa podskupín podľa východiskového FeNO**

| Liečba | V 12. týždni |                                            |                                               | V 52. týždni                               |                                               |
|--------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|        | N            | LS priemer Δ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) | LS priemer Δ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti 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> nominálna p-hodnota < 0,0001

#### *Kvalita života/výsledky nahlásené pacientami pri astme*

Vopred určený sekundárny koncový bod ACQ-5 a AQLQ(S) (priemerná zmena od východiskovej hladiny) a podiel pacientov reagujúcich na liečbu, boli analyzované v 24. týždni (DRI12544 a VENTURE) a v 52. týždni (QUEST, Tabuľka 19). Miera reagujúcich pacientov bola definovaná ako zlepšenie skóre o 0,5 alebo viac (rozsah stupnice 0-6 pre ACQ-5 a 1-7 pre AQLQ(S)). Zlepšenia u ACQ-5 a AQLQ(S) boli pozorované už v 2. týždni a udržané po dobu 24 týždňov v štúdií DRI12544 a 52 týždňov v štúdií QUEST. Podobné výsledky sa pozorovali v štúdií VENTURE.

**Tabuľka 19: ACQ-5 a AQLQ(S) podiel pacientov reagujúcich na liečbu v 52. týždni v QUEST**

| PRO     | Liečba               | EOS<br>≥ 150 buniek/μl |                                          | EOS<br>≥ 300 buniek/μl |                                            | FeNO<br>≥ 25 ppb |                                            |
|---------|----------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|
|         |                      | N                      | Podiel pacientov reagujúcich na liečbu % | N                      | Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (%) | N                | Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (%) |
| 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                                       |

#### *Štúdia zníženia perorálnych kortikosteroidov (VENTURE)*

VENTURE vyhodnotila vplyv dupilumabu na zníženie užívania udržiavacích perorálnych kortikosteroidov. Východiskové charakteristiky sú uvedené v Tabuľke 14. Všetci pacienti boli na perorálnych kortikosteroidoch aspoň počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Priemer východiskovej hladiny v užívaní perorálnych kortikosteroidov bol 11,75 mg v skupine s placebom a 10,75 mg v skupine, ktorá dostávala dupilumab.

V tomto 24-týždňovom skúšaní bola exacerbácia astmy (definovaná ako dočasný nárast v perorálnej dávke kortikosteroidov minimálne po dobu 3 dní) znížená o 59 % u jedincov, ktorí dostávali dupilumab, v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (ročná miera 0,65 pre skupinu s dupilumabom a 1,6 pre skupinu s placebom, miera výskytu 0,41 [95 % CI 0,26, 0,63]) a zlepšenie v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> od východiskovej hladiny do 24. týždňa bolo väčšie u jedincov, ktorí dostávali dupilumab v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (rozdiel priemeru LS pre dupilumab versus placebo bol 0,22 L [95 % CI: 0,09 až 0,34 L]). Vplyv na funkciu pľúc, perorálne steroidy a redukciu exacerbácie bol podobný bez ohľadu na východiskové hladiny zápalových biomarkerov 2. typu (napr. krvné eozinofily, FeNO). ACQ-5 a AQLQ(S) boli tiež vyhodnotené vo VENTURE a ukázali zlepšenia podobné tým v QUEST.

Výsledky pre VENTURE podľa východiskových biomarkerov sú uvedené v tabuľke 20.

**Tabuľka 20: Vplyv dupilumabu na zníženie dávky OCS, VENTURE (východiskové hladiny krvných eozinofilov  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l a FeNO  $\geq 25$  ppb)**

|                                                                           | Východiskové krvné EOS<br>$\geq 150$ buniek/ $\mu$ l |                   | Východiskové krvné EOS<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l |                   | FeNO $\geq 25$ ppb                   |                   |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                                                           | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 81                    | Placebo<br>N = 69 | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 48                    | Placebo<br>N = 41 | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 57    | Placebo<br>N = 57 |
| <b>Primárne koncové body (týždeň 24)</b>                                  |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| <b>Percentuálny pokles OCS oproti východiskovým hladinám</b>              |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| Celkové priemerné percentuálne zníženie oproti východiskovým hladinám (%) | 75,91                                                | 46,51             | 79,54                                                | 42,71             | 77,46                                | 42,93             |
| Rozdiel (%) [95 % CI] (Dupilumab vs. placebo)                             | 29,39 <sup>b</sup><br>(15,67; 43,12)                 |                   | 36,83 <sup>b</sup><br>(18,94; 54,71)                 |                   | 34,53 <sup>b</sup><br>(19,08; 49,97) |                   |
| % Stredná hodnota zníženia dennej dávky OCS oproti východiskovej hodnote  | 100                                                  | 50                | 100                                                  | 50                | 100                                  | 50                |
| Percentuálne zníženie oproti východiskovej hodnote                        | 54,3                                                 | 33,3              | 60,4                                                 | 31,7              | 52,6                                 | 28,1              |
| 100 %                                                                     | 58,0                                                 | 34,8              | 66,7                                                 | 34,1              | 54,4                                 | 29,8              |
| $\geq 90$ %                                                               | 72,8                                                 | 44,9              | 77,1                                                 | 41,5              | 73,7                                 | 36,8              |
| $\geq 75$ %                                                               | 82,7                                                 | 55,1              | 85,4                                                 | 53,7              | 86,0                                 | 50,9              |
| $\geq 50$ %                                                               | 87,7                                                 | 66,7              | 85,4                                                 | 63,4              | 89,5                                 | 66,7              |
| $> 0$ %                                                                   | 12,3                                                 | 33,3              | 14,6                                                 | 36,6              | 10,5                                 | 33,3              |
| Žiadne zníženie alebo žiadne zvýšenie dávky OCS alebo nedokončenie štúdie |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| <b>Sekundárny koncový bod (týždeň 24)<sup>a</sup></b>                     |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie dávky OCS na $<5$ mg/deň        | 77                                                   | 44                | 84                                                   | 40                | 79                                   | 34                |
| Miera pravdepodobnosti (95 % CI)                                          | 4,29 <sup>c</sup><br>(2,04, 9,04)                    |                   | 8,04 <sup>d</sup><br>(2,71, 23,82)                   |                   | 7,21 <sup>b</sup><br>(2,69, 19,28)   |                   |

modelový odhad pomocou logaritmickej regresie, <sup>b</sup>nominálna p-hodnota  $< 0,0001$ ; <sup>c</sup>nominálna p-hodnota = 0,0001; <sup>d</sup>nominálna p-hodnota  $< 0,0002$

#### *Dlhodobá rozšírená štúdia (TRAVERSE)*

V otvorenej rozšírenej štúdii (TRAVERSE) bola hodnotená dlhodobá bezpečnosť dupilumabu u 2 193 dospelých a 89 dospievajúcich so stredne závažnou až závažnou astmou, zahŕňajúcich 185 dospelých

s astmou závislou na perorálnych kortikosteroidoch, ktorí sa zúčastnili predchádzajúcich klinických štúdií dupilumabu (DRI12544, QUEST a VENTURE) (pozri časť 4.8). Účinnosť meraná ako sekundárny koncový bod bola podobná výsledkom pozorovaným v pivotných štúdiách a pretrvávala až do 96 týždňov. U dospelých s astmou závislou na perorálnych kortikosteroidoch pretrvávala až do 96 týždňov redukcia exacerbácií a udržané zlepšenie funkcie pľúc, napriek pokračujúcemu znižovaniu dávok perorálnych kortikosteroidov alebo prerušeniu liečby.

#### *Pediatrická populácia (vek 6 až 11 rokov; VOYAGE)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu u pediatrických pacientov sa hodnotila v 52-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (VOYAGE) u 408 pacientov vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov (ICS) a jednom lieku kontrolujúcom astmu (kontrolór) alebo len na vysokej dávke ICS. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali dupilumab (N = 273) alebo prislúchajúce placebo (N = 135) každý druhý týždeň na základe telesnej hmotnosti  $\leq 30$  kg a  $> 30$  kg, v uvedenom poradí. Účinnosť sa hodnotila v populáciách so zápalom typu 2 definovaným ako hladina eozinofilov v krvi  $\geq 150$  buniek/ml alebo FeNO  $\geq 20$  ppb.

Primárnym koncovým bodom bola ročná miera udalostí závažnej exacerbácie počas 52-týždňového placebom kontrolovaného obdobia a kľúčovým sekundárnym koncovým bodom bola zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni. Ďalšie sekundárne koncové body zahŕňali priemernú zmenu oproti východiskovej hodnote a podiely pacientov reagujúcich na liečbu v skóre ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA.

Demografické údaje a základné charakteristiky pre štúdiu VOYAGE sú uvedené v tabuľke 21 nižšie.

**Tabuľka 21. Demografické údaje a základné charakteristiky pre štúdiu VOYAGE**

| <b>Parameter</b>                                                     | <b>EOS <math>\geq 150</math><br/>buniek/<math>\mu</math>l alebo<br/>FeNO <math>\geq 20</math> ppb<br/>(N = 350)</b> | <b>EOS<br/><math>\geq 300</math> buniek/<math>\mu</math>l<br/>(N = 259)</b> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Priemerný vek (roky) (SD)                                            | 8,9 (1,6)                                                                                                           | 9,0 (1,6)                                                                   |
| % ženy                                                               | 34,3                                                                                                                | 32,8                                                                        |
| % belosi                                                             | 88,6                                                                                                                | 87,3                                                                        |
| Priemerná telesná hmotnosť (kg)                                      | 36,09                                                                                                               | 35,94                                                                       |
| Priemerná exacerbácia v predchádzajúcom roku ( $\pm$ SD)             | 2,47 (2,30)                                                                                                         | 2,64 (2,58)                                                                 |
| Užívanie dávok ICS (%)                                               |                                                                                                                     |                                                                             |
| Stredných                                                            | 55,7                                                                                                                | 54,4                                                                        |
| Vysokých                                                             | 43,4                                                                                                                | 44,4                                                                        |
| FEV <sub>1</sub> (L) pred dávkou, vo východiskovom stave $\pm$ SD    | 1,49 (0,41)                                                                                                         | 1,47 (0,42)                                                                 |
| Priemerný percentuálne predpokladaný EV <sub>1</sub> (%) ( $\pm$ SD) | 77,89 (14,40)                                                                                                       | 76,85 (14,78)                                                               |
| Priemerná % reverzibilita ( $\pm$ SD)                                | 27,79 (19,34)                                                                                                       | 22,59 (20,78)                                                               |
| Priemerné skóre ACQ-7-IA ( $\pm$ SD)                                 | 2,14 (0,72)                                                                                                         | 2,16 (0,75)                                                                 |
| Priemerné skóre PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ SD)                              | 4,94 (1,10)                                                                                                         | 4,93 (1,12)                                                                 |

|                                                                                   |                    |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Celková atopická anamnéza %<br>(AD %, AR %)                                       | 94<br>(38,9, 82,6) | 96,5<br>(44,4, 85,7) |
| Celkové priemerné IgE IU/ml ( $\pm$ SD)                                           | 905,52 (1140,41)   | 1077,00 (1230,83)    |
| Priemerný FeNO ppb ( $\pm$ SD)                                                    | 30,71 (24,42)      | 33,50 (25,11)        |
| % pacientov s FeNO<br>$\geq 20$ ppb                                               | 58                 | 64,1                 |
| Priemerný počet eozinofilov vo<br>východiskovom stave ( $\pm$ SD) buniek/ $\mu$ l | 570 (380)          | 710 (360)            |
| % pacientov s EOS<br>$\geq 150$ buniek/ $\mu$ l<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l     | 94,6<br>74         | 0<br>100             |

ICS = inhalačné kortikosteroidy; FEV<sub>1</sub> = forsírovaný objem výdychu za 1 sekundu; ACQ-7-IA = Dotazník na kontrolu astmy-7 administrovaný anketárom; PAQLQ(S)-IA = Dotazník kvality života pri detskej astme so štandardizovanými aktivitami - administrovaný anketárom; AD = atopická dermatitída; AR = alergická rinitída; EOS = eozinofily v krvi (blood eosinophil); FeNO = frakčný vydychovaný oxid dusnatý (fraction of exhaled nitric oxide)

Dupilumab významne znížil ročnú mieru výskytu závažných exacerbácií astmy počas 52-týždňového obdobia liečby v porovnaní s placebom v populácii so zápalom typu 2 a v populácii definovanej východiskovými hladinami krvných eozinofilov  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l alebo FeNO  $\geq 20$  ppb. V 12. týždni sa pozorovalo klinicky významné zlepšenie FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou. Zlepšenia sa pozorovali aj v prípade ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA v 24. týždni a pretrvávali v 52. týždni. V prípade ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA sa v porovnaní s placebom v 24. týždni pozorovali vyššie podiely pacientov reagujúcich na liečbu. Výsledky účinnosti pre štúdiu VOYAGE sú uvedené v tabuľke 22.

V populácii so zápalom typu 2 bola LS priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni 0,22 l v skupine s dupilumabom a 0,12 l v skupine s placebom, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,10 l (95 % CI: 0,04, 0,16). Účinok liečby sa udržal počas 52-týždňového obdobia liečby, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo v 52. týždni bol 0,17 l (95 % CI: 0,09, 0,24).

V populácii definovanej na základe východiskovej hodnoty eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l bol LS priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni 0,22 l v skupine s dupilumabom a 0,12 l v skupine s placebom, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,10 l (95 % CI: 0,03, 0,17). Účinok liečby sa udržal počas 52-týždňového obdobia liečby, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo v 52. týždni bol 0,17 l (95 % CI: 0,09, 0,26).

V oboch populáciách s primárnou účinnosťou nastalo rýchle zlepšenie FEF 25-75 % a FEV<sub>1</sub>/FVC (nástup rozdielu bol pozorovaný už v 2. týždni) a udržalo sa počas 52-týždňového obdobia liečby, pozri tabuľka 22.

**Tabuľka 22: Miera závažných exacerbácií, priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub>, podielov pacientov reagujúcich na liečbu v ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA v štúdiu VOYAGE**

| Liečba | EOS ≥ 150 buniek/μl<br>alebo FeNO ≥ 20 ppb         |                    |                               | EOS<br>≥ 300 buniek/μl |                    |                               | FeNO<br>≥ 20 ppb |                    |                               |
|--------|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|
|        | Ročná miera závažných exacerbácií počas 52 týždňov |                    |                               |                        |                    |                               |                  |                    |                               |
|        | N                                                  | Miera<br>(95 % CI) | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI) | N                      | Miera<br>(95 % CI) | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI) | N                | Miera<br>(95 % CI) | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI) |

|                                                                                                          |     |                                                          |                                                        |     |                                                          |                                                              |     |                                                          |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 236 | 0,305<br>(0,223, 0,416)                                  | 0,407<br>(0,274, 0,605)                                | 175 | 0,235<br>(0,160, 0,345)                                  | 0,353<br>(0,222, 0,562)                                      | 141 | 0,271<br>(0,170, 0,432)                                  | 0,384<br>(0,227, 0,649)                                      |
| Placebo                                                                                                  | 114 | 0,748<br>(0,542, 1,034)                                  |                                                        | 84  | 0,665<br>(0,467, 0,949)                                  |                                                              | 62  | 0,705<br>(0,421, 1,180)                                  |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> v 12. týždni</b> |     |                                                          |                                                        |     |                                                          |                                                              |     |                                                          |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východis<br>kovej<br>hodnoty | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východis<br>kovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východis<br>kovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 10,53                                                    | 5,21<br>(2,14, 8,27)                                   | 168 | 10,15                                                    | 5,32<br>(1,76, 8,88)                                         | 141 | 11,36                                                    | 6,74<br>(2,54, 10,93)                                        |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 5,32                                                     |                                                        | 80  | 4,83                                                     |                                                              | 62  | 4,62                                                     |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEF 25-75% v 12. týždni</b>      |     |                                                          |                                                        |     |                                                          |                                                              |     |                                                          |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 16,70                                                    | 11,93<br>(7,44, 16,43)                                 | 168 | 16,91                                                    | 13,92<br>(8,89, 18,95)                                       | 141 | 17,96                                                    | 13,97<br>(8,30, 19,65)                                       |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 4,76                                                     |                                                        | 80  | 2,99                                                     |                                                              | 62  | 3,98                                                     |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub>/FVC % v 12. týždni</b>                        |     |                                                          |                                                        |     |                                                          |                                                              |     |                                                          |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty     | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 5,67                                                     | 3,73<br>(2,25, 5,21)                                   | 168 | 6,10                                                     | 4,63<br>(2,97, 6,29)                                         | 141 | 6,84                                                     | 4,95<br>(3,08, 6,81)                                         |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 1,94                                                     |                                                        | 80  | 1,47                                                     |                                                              | 62  | 1,89                                                     |                                                              |
| <b>ACQ-7-IA v 24. týždni<sup>a</sup></b>                                                                 |     |                                                          |                                                        |     |                                                          |                                                              |     |                                                          |                                                              |
|                                                                                                          | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu %        | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu %        | ALEB<br>O<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                  | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu<br>%     | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                      |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W                                                                                  | 236 | 79,2                                                     | 1,82<br>(1,02, 3,24)                                   | 175 | 80,6                                                     | 2,79<br>(1,43, 5,44)                                         | 141 | 80,9                                                     | 2,60<br>(1,21, 5,59)                                         |

|                                                     |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |
|-----------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| (< 30 kg)/<br>200 mg Q2W                            |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |
| (≥ 30 kg)                                           |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |
| Placebo                                             | 114      | 69,3                                            |                                       | 84       | 64,3                                            |                                       | 62       | 66,1                                            |                                       |
| <b>PAQLQ(S)-IA v 24. týždni<sup>a</sup></b>         |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |          |                                                 |                                       |
|                                                     | <b>N</b> | <b>Podiel pacientov reagujúcich na liečbu %</b> | <b>ALEBO oproti placebo (95 % CI)</b> | <b>N</b> | <b>Podiel pacientov reagujúcich na liečbu %</b> | <b>ALEBO oproti placebo (95 % CI)</b> | <b>N</b> | <b>Podiel pacientov reagujúcich na liečbu %</b> | <b>ALEBO oproti 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                                            |                                       |

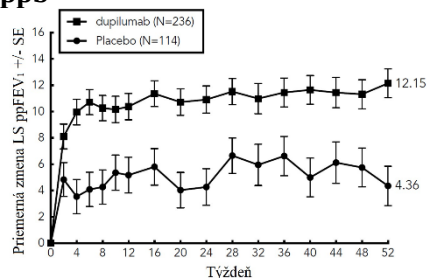
<sup>a</sup> podiel pacientov reagujúcich na liečbu bol definovaný ako zlepšenie skóre o 0,5 alebo viac (rozsah stupnice 0-6 pre ACQ-7-IA a 1-7 pre PAQLQ(S))  
<sup>b</sup>p-hodnota < 0,0001; <sup>c</sup>p-hodnota < 0,001; <sup>d</sup>p-hodnota < 0,01 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu);  
<sup>e</sup>nominálna p-hodnota < 0,0001, <sup>f</sup>nominálna p-hodnota < 0,01; <sup>g</sup>nominálna p-hodnota < 0,05

Významné zlepšenia percentuálneho podielu predpokladaného FEV<sub>1</sub> sa v štúdií VOYAGE pozorovali už v 2. týždni a udržiavali sa až do 52. týždňa.

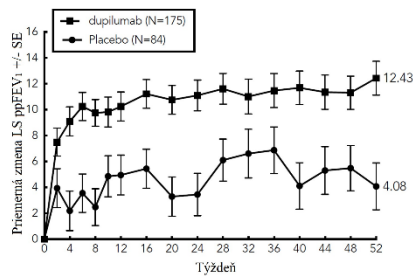
Zlepšenie percentuálneho podielu predpokladaného FEV<sub>1</sub> v priebehu času v štúdií VOYAGE je znázornené na Obrázku 4.

**Obrázok 4: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladanom FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v priebehu času v štúdií VOYAGE (východiskové hladiny krvných eozinofilov ≥ 150 buniek/μl alebo FeNO ≥ 20 ppb, východiskové eozinofily ≥ 300 buniek/μl, a východiskový FeNO ≥ 20 ppb)**

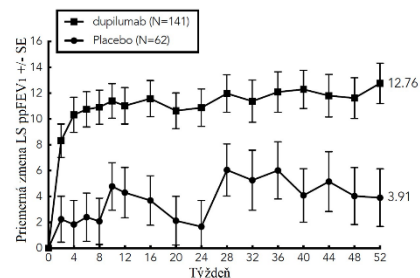
**Východiskové krvné eozinofily ≥ 150 buniek/μl alebo FeNO ≥ 20 ppb**



**Východiskové krvné eozinofily ≥ 300 buniek/μl**



**Východiskový FeNO ≥ 20 ppb**



V štúdií VOYAGE sa v populácii so zápalom typu 2 znížil priemerný ročný celkový počet podaní systémových kortikosteroidov kvôli astme o 59,3 % v porovnaní s placebom (0,350 [95 % CI: 0,256, 0,477] oproti 0,860 [95 % CI: 0,616, 1,200]). V populácii definovanej východiskovou hladinou eozinofilov v krvi ≥ 300 buniek/μl sa priemerný ročný celkový počet podaní systémových kortikosteroidov kvôli astme znížil o 66,0 % oproti placebo (0,274 [95 % CI: 0,188, 0,399] oproti 0,806 [95 % CI: 0,563, 1,154]).

Dupilumab zlepšil celkový zdravotný stav meraný pomocou Európskej päťrozmernej vizuálnej analógovej škály týkajúcej sa kvality života mladých ľudí (European Quality of Life 5-Dimension

Youth Visual Analog Scale - EQ-VAS) v populácii so zápalom typu 2 aj v populácii s východiskovou hladinou eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l v 52. týždni; LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 4,73 (95 % CI: 1,18, 8,28) a 3,38 (95 % CI: -0,66, 7,43), v uvedenom poradí.

Dupilumab znížil vplyv astmy pediatrických pacientov na kvalitu života opatrovateľov meranú pomocou Dotazníka týkajúceho sa kvality života pediatrických pacientov s astmou (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - PACQLQ) v populácii so zápalom typu 2 aj s východiskovou hladinou eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l v 52. týždni; LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,47 (95 % CI: 0,22, 0,72), resp. 0,50 (95 % CI: 0,21, 0,79).

#### Dlhodobá predĺžená štúdia (EXCURSION)

Účinnosť dupilumabu, meraná ako sekundárny koncový ukazovateľ, sa hodnotila u 365 pediatrických pacientov s astmou (vo veku 6 až 11 rokov) v dlhodobej predĺženej štúdii (EXCURSION). Došlo k trvalému zníženiu výskytu exacerbácií vyžadujúcich si hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti a zníženiu expozície systémovým perorálnym kortikosteroidom. Trvalé zlepšenie funkcie pľúc sa pozorovalo vo viacerých parametroch vrátane percenta predpovedanej hodnoty FEV<sub>1</sub>, percenta predpovedanej hodnoty FVC, pomeru FEV<sub>1</sub>/FVC a percenta predpovedanej hodnoty FEF 25-75 %. Okrem toho 75 % pacientov dosiahlo a/alebo si udržalo normálnu funkciu pľúc s percentom predpovedanej FEV<sub>1</sub> > 80 % pred podaním bronchodilatátora na konci štúdie EXCURSION. Účinnosť sa udržala počas kumulatívnej dĺžky liečby až do 104 týždňov (štúdia VOYAGE a EXCURSION).

#### Klinická účinnosť pri chronickej rinosinuitíde s nazálnou polypózou (CRSwNP)

Do vývojového programu chronickej rinosinuitídy s nazálnou polypózou (CRSwNP) boli zahrnuté dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované štúdie (SINUS-24 and SINUS-52) u 724 pacientov v paralelných skupinách vo veku 18 rokov a starších, ktorí užívali intranazálne kortikosteroidy (intranasal corticosteroids, INCS). Do týchto štúdií boli zaradení pacienti so závažnou CRSwNP napriek podstupenej operácii prínosových dutín alebo liečbe, alebo ktorí boli nevhodní na liečbu systémovými kortikosteroidmi v priebehu posledných 2 rokov. Záchranná liečba systémovými kortikosteroidmi alebo chirurgicky bola počas štúdií umožnená na základe zváženia investigátora. U všetkých pacientov bolo preukázané zatienenie sínusu na snímke CT podľa Lund MacKay (LMK) a 73 % až 90 % pacientov malo zatienenie všetkých sínusov. Pacienti boli stratifikovaní na základe anamnézy podstupenej operácie a komorbidnej astmy/respiračného ochorenia zhoršujúceho sa užívaním nesteroidových protizápalových liekov (nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD).

Združené primárne koncové ukazovatele účinnosti predstavovali zmenu v skóre bilaterálnych endoskopických nazálnych polypov (NPS) do 24. týždňa v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola hodnotená zaslepenými posudzovateľmi a zmenu v skóre dosiahnutej nazálnej kongescie/obštrukcie po dobu 28 dní (NC) v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola stanovená pacientmi s využitím denníka. Pre NPS boli polypy na každej strane nosa zakategorizované podľa stupnice (0 = žiadne polypy; 1 = malé polypy v strednom nosovom priechode nesiahajúce pod dolnú hranicu strednej nosovej mušle; 2 = polypy siahajúce pod spodnú hranicu strednej nosovej mušle; 3 = veľké polypy dosahujúce spodný okraj nižšej nosovej mušle alebo polypy mediálne k strednej nosovej mušle; 4 = veľké polypy spôsobujúce úplnú obštrukciu dolnej nosovej dutiny). Celkové skóre bolo súhrnom pravej a ľavej skóre. Jedinci hodnotili upchatie nosa denne na stupnici závažnosti od 0 do 3 (0 = žiadne príznaky; 1 = mierne príznaky; 2 = stredné príznaky; 3 = závažné príznaky).

Demografické a základné charakteristiky týchto 2 štúdií sú uvedené nižšie v tabuľke 23.

**Tabuľka 23: Demografické a základné charakteristiky štúdií CRSwNP**

| Parameter | SINUS-24<br>(N = 276) | SINUS-52<br>(N = 448) |
|-----------|-----------------------|-----------------------|
|-----------|-----------------------|-----------------------|

|                                                                                      |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Priemerný vek (roky) (SD)                                                            | 50,49 (13,39)      | 51,95 (12,45)      |
| % Muži                                                                               | 57,2               | 62,3               |
| Priemerné trvanie CRSwNP (roky) (SD)                                                 | 11,11 (9,16)       | 10,94 (9,63)       |
| Pacienti s $\geq 1$ operáciou v minulosti (%)                                        | 71,7               | 58,3               |
| Pacienti užívajúci systémové kortikosteroidy v predchádzajúcich 2 rokoch (%)         | 64,9               | 80,1               |
| Priemerné bilaterálne endoskopické NPS <sup>a</sup> (SD), rozsah 0–8                 | 5,75 (1,28)        | 6,10 (1,21)        |
| Priemerné skóre <sup>a</sup> upchatia nosa (NC) (SD), rozsah 0–3                     | 2,35 (0,57)        | 2,43 (0,59)        |
| Priemerné LMK skóre <sup>a</sup> CT snímky sínusu (SD), rozsah 0–24                  | 19,03 (4,44)       | 17,96 (3,76)       |
| Priemerné skóre <sup>a</sup> testu vône (UPSIT) (SD), rozsah 0–40                    | 14,56 (8,48)       | 13,61 (8,02)       |
| Priemerné skóre <sup>a</sup> straty čuchu (AM), (SD) rozsah 0–3                      | 2,71 (0,54)        | 2,75 (0,52)        |
| Priemerné celkové skóre <sup>a</sup> SNOT-22 (SD), rozsah 0–110                      | 49,40 (20,20)      | 51,86 (20,90)      |
| Priemerná škála <sup>a</sup> závažnosti zápalu prínosových dutín (VAS), (SD) 0–10 cm | 7,68 (2,05)        | 8,00 (2,08)        |
| Priemerný počet eozinofilov (bunky/ $\mu$ l)(SD)                                     | 437 (333)          | 431 (353)          |
| Priemerné celkové IgE IU/ml (SD)                                                     | 211,97<br>(275,73) | 239,84<br>(341,53) |
| Atopická anamnéza (zápalové ochorenie typu 2)<br>Celkové %                           | 75,4 %             | 82,4 %             |
| Astma (%)                                                                            | 58,3               | 59,6               |
| Priemerné FEV <sub>1</sub> (L)(SD)                                                   | 2,69 (0,96)        | 2,57 (0,83)        |
| Priemerné percento predpokladanej hodnoty FEV <sub>1</sub> (%) (SD)                  | 85,30 (20,23)      | 83,39 (17,72)      |
| Priemerné skóre <sup>a</sup> ACQ-6 (SD)                                              | 1,62 (1,14)        | 1,58 (1,09)        |
| NSAID-ERD (%)                                                                        | 30,4               | 26,8               |

<sup>a</sup>vyššie skóre naznačuje väčšiu závažnosť ochorenia okrem UPSITu, kde vyššie skóre naznačuje nižšiu závažnosť ochorenia; SD = štandardná odchýlka (standard deviation); AM = ráno; NPS = skóre nazálnych polypov; UPSIT = identifikačný test vône podľa Univerzity v Pensylvánii (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = výsledok testu SNOT-22 s 22 otázkami (22-item Sino-Nasal Outcome Test); VAS = vizuálna analógová stupnica; FEV<sub>1</sub> = forsírovaný objem výdychu za 1 sekundu; ACQ-6 = kontrolný dotazník o astme so 6 otázkami; NSAID-ERD = respiračné ochorenie zhoršujúce sa užívaním kyseliny acetylsalicylovej/nesteroidových antiflogistík

#### Klinická odpoveď (SINUS-24 a SINUS-52)

Výsledky primárnych a sekundárnych koncových bodov v štúdiách CRSwNP sú uvedené v tabuľke 24.

**Tabuľka 24: Výsledky primárnych a sekundárnych koncových bodov v skúšaní CRSwNP**

|                                           |                                              | SINUS -24                    |                                              |                                                        | SINUS -52                                    |                                      |                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                           |                                              | Placebo<br>(n = 133)         | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>(n = 143)         | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | Placebo<br>(n = 153)                         | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>(n = 295) | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| <b>Primárne koncové body v 24. týždni</b> |                                              |                              |                                              |                                                        |                                              |                                      |                                                        |
| Skóre                                     | Priemer<br>ná<br>východi<br>sková<br>hodnota | LS<br>prieme<br>rná<br>zmena | Priemer<br>ná<br>východi<br>sková<br>hodnota | LS<br>prieme<br>rná<br>zmena                           | Priemer<br>ná<br>východi<br>sková<br>hodnota | LS<br>priemer<br>ná<br>zmena         | Priemer<br>ná<br>východi<br>sková<br>hodnota           |

| NPS                                                 | 5,86                           | 0,17               | 5,64                           | -1,89              | -2,06<br>(-2,43, -1,69)    | 5,96                           | 0,10               | 6,18                           | -1,71              | -1,80<br>(-2,10, -1,51)    |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------|
| NC                                                  | 2,45                           | -0,45              | 2,26                           | -1,34              | -0,89<br>(-1,07, -0,71)    | 2,38                           | -0,38              | 2,46                           | -1,25              | -0,87<br>(-1,03, -0,71)    |
| <b>Kľúčové sekundárne koncové body v 24. týždni</b> |                                |                    |                                |                    |                            |                                |                    |                                |                    |                            |
| Skóre                                               | Priemerná východisková hodnota | LS priemerná zmena | Priemerná východisková hodnota | LS priemerná zmena |                            | Priemerná východisková hodnota | LS priemerná zmena | Priemerná východisková hodnota | LS priemerná zmena |                            |
| Skóre CT snímky sínusu podľa LMK                    | 19,55                          | -0,74              | 18,55                          | -8,18              | -7,44<br>(-8,35, -6,53)    | 17,65                          | -0,09              | 18,12                          | -5,21              | -5,13<br>(-5,80, -4,46)    |
| Celkové skóre symptómov                             | 7,28                           | -1,17              | 6,82                           | -3,77              | -2,61<br>(-3,04, -2,17)    | 7,08                           | -1,00              | 7,30                           | -3,45              | -2,44<br>(-2,87, -2,02)    |
| UPSIT                                               | 14,44                          | 0,70               | 14,68                          | 11,26              | 10,56<br>(8,79, 12,34)     | 13,78                          | -0,81              | 13,53                          | 9,71               | 10,52<br>(8,98, 12,07)     |
| Strata čuchu                                        | 2,73                           | -0,29              | 2,70                           | -1,41              | -1,12<br>(-1,31, -0,93)    | 2,72                           | -0,23              | 2,77                           | -1,21              | -0,98<br>(-1,15, -0,81)    |
| SNOT-22                                             | 50,87                          | -9,31              | 48,0                           | -30,43             | -21,12<br>(-25,17, -17,06) | 53,48                          | -10,40             | 51,02                          | -27,77             | -17,36<br>(-20,87, -13,85) |
| VAS                                                 | 7,96                           | -1,34              | 7,42                           | -4,54              | -3,20<br>(-3,79, -2,60)    | 7,98                           | -1,39              | 8,01                           | -4,32              | -2,93<br>(-3,45, -2,40)    |

Zníženie skóre naznačuje zlepšenie, okrem UPSITu, kde je zlepšenie indikované zvýšením.

Celkové skóre symptómov je kombináciou závažnosti skóre pozostávajúceho zo sumára denných príznakov NC, straty čuchu a predchádzajúcej/neskoršej rinorei.

NC = upchatie nosa (nasal congestion), NPS = skóre nazálnych polypov (nasal polyposis score); LMK = celkové CT skóre podľa Lund-MacKay; UPSIT = identifikačný test vône podľa Univerzity v Pensylvánii (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = výsledok testu SNOT-22 s 22 otázkami (22-item Sino-Nasal Outcome Test); TSS = celkové skóre symptómov; VAS = vizuálna analógová stupnica pre rinosinuitídu (všetky p hodnoty < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.); nominálne pre VAS)

Výsledky štúdie SINUS-52 study v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 25.

**Tabuľka 25: Výsledky účinnosti v 52. týždni v štúdii SINUS-52**

|     | Placebo<br>(n = 153)           |                    | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>(n = 150) |                    | LS priemerná<br>zmena oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | Dupilumab<br>300 mg Q2W-Q4W<br>(n = 145) |                    | LS priemerná<br>zmena oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|
|     | Priemerná východisková hodnota | LS priemerná zmena | Priemerná východisková hodnota       | LS priemerná zmena |                                                      | Priemerná východisková hodnota           | LS priemerná zmena |                                                      |
| NPS | 5,96                           | 0,15               | 6,07                                 | -2,24              | -2,40<br>(-2,77, -2,02)                              | 6,29                                     | -2,06              | -2,21<br>(-2,59, -1,83)                              |
| NC  | 2,38                           | -0,37              | 2,48                                 | -1,35              | -0,98                                                | 2,44                                     | -1,48              | -1,10                                                |

|                                  |       |       |       |        |                            |       |        |                            |
|----------------------------------|-------|-------|-------|--------|----------------------------|-------|--------|----------------------------|
|                                  |       |       |       |        | (-1,17, -0,79)             |       |        | (-1,29, -0,91)             |
| Skóre CT snímky sínusu podľa LMK | 17,65 | 0,11  | 18,42 | -6,83  | -6,94<br>(-7,87, -6,01)    | 17,81 | -5,60  | -5,71<br>(-6,64, -4,77)    |
| Celkové skóre symptómov          | 7,08  | -0,94 | 7,31  | -3,79  | -2,85<br>(-3,35, -2,35)    | 7,28  | -4,16  | -3,22<br>(-3,73, -2,72)    |
| UPSIT                            | 13,78 | -0,77 | 13,46 | 9,53   | 10,30<br>(8,50, 12,10)     | 13,60 | 9,99   | 10,76<br>(8,95, 12,57)     |
| Strata čuchu                     | 2,72  | -0,19 | 2,81  | -1,29  | -1,10<br>(-1,31, -0,89)    | 2,73  | -1,49  | -1,30<br>(-1,51, -1,09)    |
| SNOT-22                          | 53,48 | -8,88 | 50,16 | -29,84 | -20,96<br>(-25,03, -16,89) | 51,89 | -30,52 | -21,65<br>(-25,71, -17,58) |
| VAS                              | 7,98  | -0,93 | 8,24  | -4,74  | -3,81<br>(-4,46, -3,17)    | 7,78  | -4,39  | -3,46<br>(-4,10, -2,81)    |

Zníženie skóre naznačuje zlepšenie, okrem UPSITu, kde je zlepšenie indikované zvýšením.

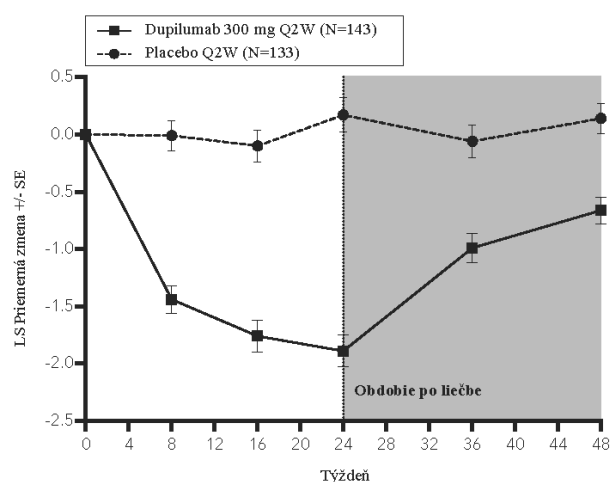
Celkové skóre symptómov je kombináciou závažnosti skóre pozostávajúceho zo sumy denných príznakov NC, straty čuchu a predchádzajúcej/neskoršej rinorei.

NC = upchatie nosa (nasal congestion), NPS = skóre nazálnych polypov (nasal polyposis score); LMK = celkové CT skóre podľa Lund-MacKay; UPSIT = identifikačný test vône podľa Univerzity v Pensylvánii (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = výsledok testu SNOT-22 s 22 otázkami (22-item Sino-Nasal Outcome Test); TSS = celkové skóre symptómov; VAS = vizuálna analógová stupnica pre rinosinuitídu  
p-hodnota < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.); <sup>b</sup>nominálna p-hodnota < 0,0001)

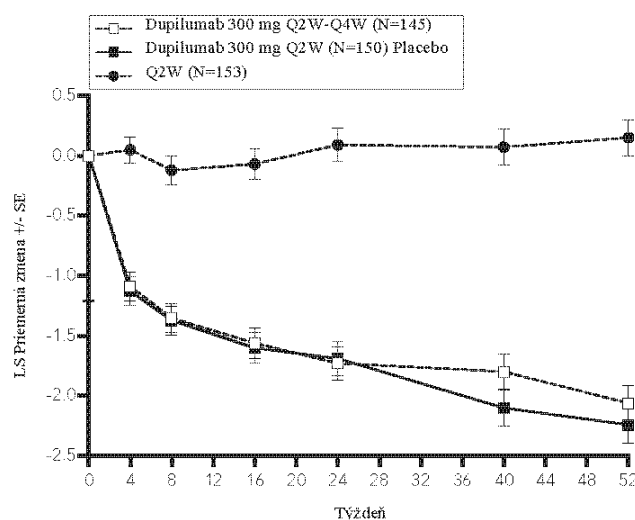
Štatisticky a klinicky významná účinnosť bola pozorovaná v štúdií SINUS-24, vzhľadom na zlepšenie v skóre bilaterálnych endoskopických nazálnych polypov v 24. týždni. V období po liečbe, keď pacienti neboli liečení dupilumabom, sa liečebný účinok v priebehu času znížil (pozri obrázok 5a). Podobné výsledky boli tiež pozorované v štúdií SINUS-52 v 24. týždni aj v 52. týždni s postupným zlepšovaním v priebehu času (pozri obrázok 5b).

**Obrázok 5. LS priemerná zmena oproti východiskovému stavu v skóre bilaterálnych nazálnych polypov (bilateral nasal polyps score, NPS) v SINUS-24 a SINUS-52 - ITT populácii.**

**Obrázok 5a. SINUS-24**



**Obrázok 5b. SINUS-52**

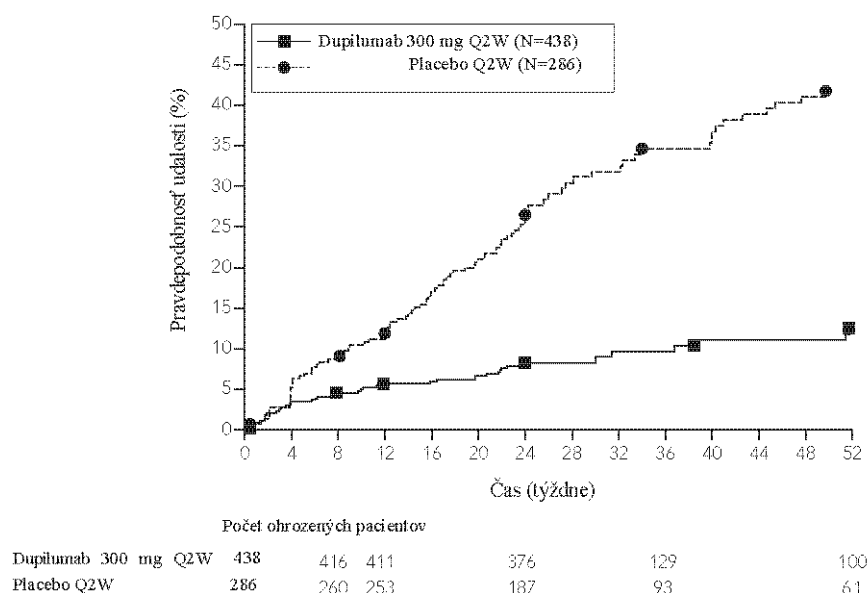


V obidvoch štúdiách bolo už počas prvého hodnotenia v 4. týždni pozorované výrazné zlepšenie NC a závažnosti dennej straty čuchu. Priemerný rozdiel NC v 4. týždni v skupine s dupilumabom oproti skupine s placebom bola - 0,41 (95 % CI: - 0,52; - 0,30) v SINUS-24 a - 0,37 (95 % CI: - 0,46; - 0,27) v SINUS-52. Priemerná zmena straty čuchu v 4. týždni v skupine s dupilumabom oproti skupine s placebom bola - 0,34 (95 % CI: - 0,44; - 0,25) v SINUS-24 a - 0,31 (95 % CI: - 0,41; - 0,22) v SINUS-52. Zníženie podielu pacientov s anosmiou bolo pozorované v SINUS-24 a SINUS-52. 74 % až 79 % pacientov vo východiskovom stave malo anosmiu, ktorej výskyt sa znížil na 24 % v 24. týždni v SINUS-24 a na 30 % v SINUS-52 v porovnaní so žiadnou zmenou pri placebe. V 24. týždni bolo pozorované zlepšenie v maximálnom inspiračnom nazálnom prietoku (nasal peak inspiratory flow, NPIF) v SINUS-24 a SINUS-52. LS priemerná zmena v skupine s dupilumabom oproti skupine s placebom bola 40,4 l/min (95 % CI: 30,4; 50,4) a 36,6 l/min (95 % CI: 28,0; 45,3), v uvedenom poradí.

Medzi pacientmi s rinosinuitídou s VAS skóre > 7 vo východiskovom stave, dosiahlo vyššie percento pacientov v 24. týždni VAS ≤ 7 v skupine s dupilumabom, v porovnaní so skupinou s placebom (83,3 % oproti 39,4 % v SINUS-24 a 75,0 % oproti 39,3 % v SINUS-52).

Vo vopred špecifikovanej multiplicitne prispôsobenej spojenej analýze dvoch štúdií viedla liečba dupilumabom k výraznému zníženiu používania systémových kortikosteroidov a potrebe operácie prínosových dutín v porovnaní s placebom (HR z 0,24; 95 % CI: 0,17; 0,35) (pozri obrázok 6). Podiel pacientov, ktorí potrebovali systémové kortikosteroidy sa znížil o 74 % (HR: 0,26; 95 % CI: 0,18; 0,38). Celkový počet liečebných cyklov systémovými kortikosteroidmi za rok klesol o 75 % (RR: 0,25; 95 % CI: 0,17; 0,37). Priemerná individuálna ročná celková dávka predpísaných systémových kortikosteroidov (v mg) počas obdobia liečby bola nižšia o 71 % v súhrnnej skupine s dupilumabom v porovnaní so súhrnnou skupinou s placebom (60,5 [531,3] mg oproti 209,5 [497,2] mg, v uvedenom poradí). Podiel pacientov, ktorí vyžadovali operáciu sa znížil o 83 % (HR: 0,17; 95 % CI: 0,07; 0,46).

**Obrázok 6. Kaplan-Meierová krivka pre čas po prvé používanie systémového kortikosteroidu a/alebo sinonazálny chirurgický zákrok počas liečby – ITT populácia [združené SINUS-24 a SINUS-52]**



Účinky dupilumabu na primárne koncové body NPS a upchatie nosa a kľúčový sekundárny koncový bod skóre CT snímky sínusu podľa LMK boli konzistentné u pacientov s operáciou v anamnéze a bez operácie v anamnéze.

U pacientov s komorbidnou astmou bolo pozorované signifikantné zlepšenie v FEV<sub>1</sub> a ACQ-6 v 24. týždni bez ohľadu na východiskové hladiny krvných eozinofilov. Združená priemerná zmena LS v FEV<sub>1</sub> oproti východiskovému stavu v 24. týždni pre dupilumab 300 mg Q2W bola 0,14 oproti -0,07 L pre placebo na rozdiel od 0,21 L (95 % CI: 0,13; 0,29). Navyše, zlepšenie v FEV<sub>1</sub> bolo zaznamenané po vstupnom posúdení v 8. týždni v SINUS-24 a v 4. týždni v SINUS-52. Zlepšenie v ACQ-6 u pacientov s komorbidnou astmou bolo pozorované v oboch štúdiách. Odpoveď bola definovaná ako zlepšenie skóre o 0,5 alebo viac. LS priemerná zmena v skupine s dupilumabom oproti placebo v 24. týždni bola -0,76 (95 % CI: -1,00 až -0,51) v SINUS-24 a -0,94 (95 % CI: -1,19; -0,69) v SINUS-52.

Podiel pacientov reagujúcich na liečbu ACQ-6 v skupine s dupilumabom 300 mg Q2W v SINUS-24 v 24. týždni bol 56 % oproti 28 % v skupine s placebom (miera pravdepodobnosti 3,17; 95 % CI: 1,65, 6,09). Podiel pacientov reagujúcich na liečbu ACQ-6 v skupine s dupilumabom 300 mg Q2W v SINUS-52 bol 46 % oproti 14 % v skupine s placebom v 52. týždni (miera pravdepodobnosti 7,02; 95 % CI: 3,10; 15,90).

U pacientov s NSAID-ERD boli účinky dupilumabu na primárne koncové body NPS a NC a kľúčový sekundárny koncový bod skóre CT snímky sínusu podľa LMK konzistentné s tými, ktoré boli pozorované v celkovej CRSwNP populácii.

#### Klinická účinnosť pri prurigo nodularis (PN)

Do vývojového programu prurigo nodularis (PN) boli zahrnuté dve 24-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie s paralelnými skupinami (PRIME a PRIME2) s 311 pacientmi vo veku 18 rokov a staršími so stredne závažným až závažným PN, definovaným ako závažný pruritus (WI-NRS  $\geq 7$  na stupnici od 0 do 10) a väčší počet alebo počet rovný 20 nodulárnym léziám, ktorých ochorenie nebolo dostatočne kontrolované lokálnymi terapiami viazanými na lekársky predpis alebo ak neboli tieto liečby odporúčané. PRIME a PRIME2 hodnotili účinok dupilumabu na zlepšenie svrbenia, ako aj jeho účinok na lézie PN, Dermatologický index kvality života (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), Škálu hodnotenia úzkosti a depresie pri hospitalizácii (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) a bolesť kože.

V týchto dvoch štúdiách pacienti dostávali buď dávku 600 mg dupilumabu subkutánne (dve 300 mg injekcie) v 1. deň, po ktorom nasledovala 300 mg dávka podávaná každý druhý týždeň (Q2W) počas 24 týždňov alebo liečbu zodpovedajúcu placebo.

V týchto štúdiách bol priemerný vek 49,5 roka, priemerná telesná hmotnosť bola 71,3 kg, 65,3 % pacientov boli ženy, 56,6 % boli belosi, 6,1 % boli černosi a 34,1 % boli Ázijci. Na začiatku štúdie bola priemerná hodnota WI-NRS 8,5, 66,3 % malo 20 až 100 uzlín (stredne závažné), 33,7 % malo viac ako 100 uzlín (závažné), 99,7 % predtým dostávalo lokálnu liečbu, 12,5 % predtým dostávalo systémové kortikosteroidy, 20,6 % predtým dostávalo systémové nesteroidné imunosupresíva a 4,5 % predtým dostávalo gabapentinoídy. Jedenásť percent pacientov užívalo na začiatku štúdie stabilné dávky antidepresív a boli poučení, aby počas štúdie pokračovali v užívaní týchto liekov. 43,4 % malo atopiu v anamnéze (definovanú ako AD v anamnéze, alergická rinitída/rinokonjunktivitída, astma alebo potravinová alergia).

WI-NRS sa skladá z jednej položky hodnotenej na škále od 0 („bez svrbenia“) do 10 („najhoršie predstaviteľné svrbenie“). Účastníci boli požiadaní, aby pomocou tejto škály ohodnotili intenzitu ich najhoršieho pruritu (svrbenia) za posledných 24 hodín. IGA PN-S je škála, ktorá meria približný počet uzlín pomocou 5-bodovej škály od 0 (bez lézií) do 4 (závažné).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov so zlepšením (znížením) WI NRS o  $\geq 4$ . Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel účastníkov s IGA PN-S 0 alebo 1 (zodpovedá 0-5 uzlinám).

Výsledky účinnosti štúdií PRIME a PRIME2 sú uvedené v tabuľke 26 a na obrázkoch 7 a 8.

**Tabuľka 26: Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov štúdií PRIME a PRIME2**

|                                                                                                                                                                       | PRIME               |                                   |                                                  | PRIME2            |                                   |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                       | Placebo<br>(N=76)   | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>(N=75) | Rozdiel<br>(95 % CI)<br>dupilumab vs.<br>placebo | Placebo<br>(N=82) | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>(N=78) | Rozdiel<br>(95 % CI)<br>dupilumab vs.<br>placebo |
| Podiel pacientov so zlepšením (znížením) WI-NRS o $\geq 4$ body oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (primárny koncový ukazovateľ v štúdiu PRIME) <sup>b</sup>   | 18,4 %              | 60,0 %                            | 42,7 %<br>(27,76; 57,72)                         | 19,5 %            | 57,7 %                            | 42,6 %<br>(29,06; 56,08)                         |
| Podiel pacientov so zlepšením (znížením) WI-NRS o $\geq 4$ body oproti východiskovej hodnote v 12. týždni. (primárny koncový ukazovateľ v štúdiu PRIME2) <sup>b</sup> | 15,8 % <sup>a</sup> | 44,0 % <sup>a</sup>               | 29,2 %<br>(14,49; 43,81) <sup>a</sup>            | 22,0 %            | 37,2 %                            | 16,8 %<br>(2,34; 31,16)                          |
| Podiel pacientov s IGA PN-S 0 alebo 1 v 24. týždni. <sup>b</sup>                                                                                                      | 18,4 %              | 48,0 %                            | 28,3 %<br>(13,41; 43,16)                         | 15,9 %            | 44,9 %                            | 30,8 %<br>(16,37; 45,22)                         |
| Podiel pacientov s dvoma zlepšeniami (znížením) WI-NRS o $\geq 4$ body oproti východiskovej hodnote do 24. týždňa a IGA PN-S 0 alebo 1 v 24. týždni <sup>b</sup>      | 9,2 %               | 38,7 %                            | 29,6 %<br>(16,42; 42,81)                         | 8,5 %             | 32,1 %                            | 25,5 %<br>(13,09; 37,86)                         |
| % zmena WI-NRS oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (SE)                                                                                                         | -22,22 (5,74)       | -48,89 (5,61)                     | -26,67<br>(-38,44; -14,90)                       | -36,18<br>(6,21)  | -59,34 (6,39)                     | -23,16<br>(-33,81; -12,51)                       |
| Zmena DLQI oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (SE)                                                                                                             | -5,77 (1,05)        | -11,97 (1,02)                     | -6,19<br>(-8,34; -4,05)                          | -6,77 (1,18)      | -13,16 (1,21)                     | -6,39<br>(-8,42; -4,36)                          |
| Zmena bolesti kože-NRS oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (SE) <sup>c</sup>                                                                                    | -2,16 (0,44)        | -4,33 (0,43)                      | -2,17<br>(-3,07; -1,28)                          | -2,74 (0,51)      | -4,35 (0,53)                      | -1,61<br>(-2,49; -0,73)                          |
| Zmena HADS oproti východiskovej hodnote v 24. týždni (SE) <sup>c</sup>                                                                                                | -2,02 (0,94)        | -4,62 (0,93)                      | -2,60<br>(-4,52; -0,67)                          | -2,59 (1,03)      | -5,55 (1,06)                      | -2,96<br>(-4,73; -1,19)                          |

<sup>a</sup> Neupravené pre multiplicitu v štúdiu PRIME.

<sup>b</sup> Osoby, ktoré skôr dostali záchrannú liečbu alebo im chýbali údaje, boli považované za nereagujúce na liečbu.

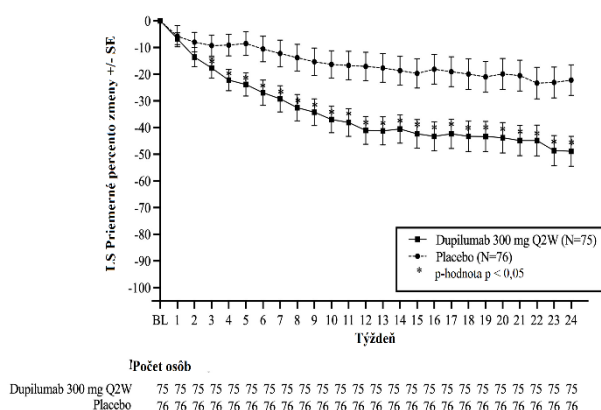
<sup>c</sup> Osoby, ktoré skôr dostali záchrannú liečbu alebo ukončili liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti, boli posudzované pomocou najhoršieho pozorovania; ďalšie chýbajúce údaje boli prisúdené pomocou viacnásobného posudzovania.

SE = sekundárny koncový ukazovateľ

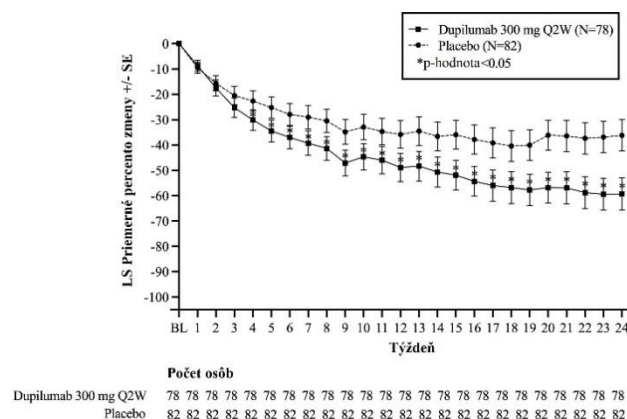
Nástup účinku zmeny oproti východiskovej hodnote WI-NRS, definovaný ako prvý časový bod, v ktorom bol a zostal významný rozdiel oproti placebo (nominálne  $p < 0,05$ ) v týždennej priemere denných WI-NRS, sa pozoroval už v 3. týždni v štúdiu PRIME (obrázok 7a) a 4. týždeň v štúdiu PRIME2 (obrázok 7b).

**Obrázok 7. LS priemerné percento zmeny WI-NRS oproti východiskovej hodnote v štúdiu PRIME a PRIME2 až do 24. týždňa**

Obr. 7a. PRIME



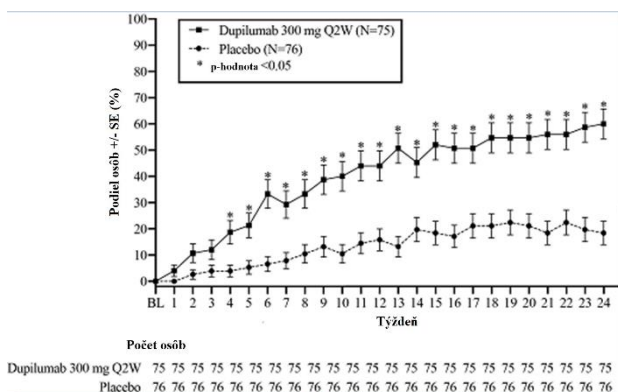
Obr. 7b. PRIME2



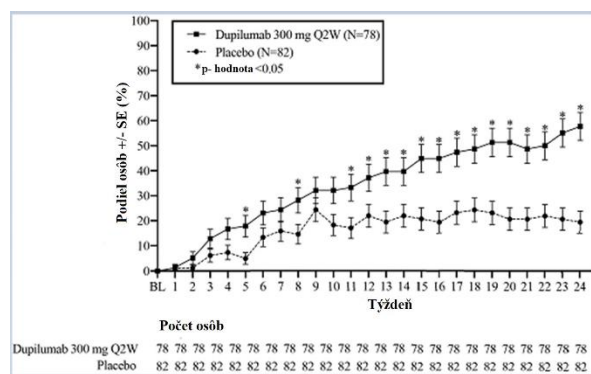
Väčšia časť pacientov zaznamenala zlepšenie WI NRS o  $\geq 4$  body oproti východiskovej hodnote do 4. a 11. týždňa v skupine s dupilumabom v porovnaní so skupinou s placebom v štúdiu PRIME (obrázok 8a nominálne  $p < 0,007$ ) a v štúdiu PRIME2 (obrázok 8b nominálne  $p < 0,013$ ) a tento rozdiel zostal významný počas celého obdobia liečby.

**Obrázok 8. Podiel pacientov so zlepšením WI-NRS  $\geq 4$  v priebehu času v štúdiu PRIME a PRIME2**

Obr. 8a. PRIME



Obr. 8b. PRIME2



Účinky liečby v podskupinách (vek, pohlavie, s atopiou v anamnéze alebo bez nej a základná liečba vrátane imunosupresív) v štúdiu PRIME a PRIME2 boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

Po ukončení liečby po 24 týždňoch sa objavili náznaky opätovného výskytu prejavov a symptómov počas 12-týždňového obdobia následného sledovania.

#### Klinická účinnosť pri eozinofilnej ezofagitíde (EoE)

*Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 12 až 17 rokov s EoE*

Vývojový program eozinofilnej ezofagitídy (EoE) obsahoval trojdielny protokol až do 52 týždňov (TREET) pozostávajúci z dvoch separátne randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických,

placebom kontrolovaných štúdií s paralelnou skupinou s 24-týždňovou liečbou (TREET časť A a TREET časť B), po ktorej nasledovala 28-týždňová predĺžená štúdia aktívnej liečby (TREET C) s dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku 12 až 17 rokov, s výnimkou pacientov < 40 kg. Pred zaradením do štúdií TREET časti A a B musela u všetkých zaradených pacientov zlyhať konvenčná medikamentózna liečba (inhibítory protónovej pumpy), 74 % sa liečilo inou konvenčnou medikamentóznou liečbou (užívali kortikosteroidy určené na miestne podávanie). V štúdiu TREET časť B bolo 49 % pacientov nedostatočne kontrolovaných užívaním kortikosteroidov určených na miestne podávanie, netolerovali túto liečbu alebo mali túto liečbu kontraindikovanú. V oboch častiach sa požadovalo, aby pacienti mali  $\geq 15$  intraepiteliálnych eozinofilov v zornom poli mikroskopu pri najväčšom zväčšení (eos/hpf (*high-power field*)) po minimálne 8-týždňovej liečbe vysokými dávkami inhibítora protónovej pumpy (*proton pump inhibitor*, PPI) buď pred alebo počas obdobia skríningu a skóre z dotazníka symptómov dysfágie (*Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) bolo  $\geq 10$  na stupnici od 0 do 84. Pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní na základe veku v čase návštevy pri skríningu (vek 12 až 17 rokov oproti 18 rokov a starší) a používania PPI. Štúdia TREET časť A sa vykonala prvá. Štúdia TREET časť B sa otvorila po ukončení zaraďovania do štúdie TREET časti A. Pacientom, ktorí dokončili 24 týždňov dvojito zaslepeného obdobia liečby v časti A alebo B, bola poskytnutá možnosť vstúpiť do 28-týždňovej štúdie predĺženia aktívnej liečby (štúdia TREET časť C).

V časti A bolo celkovo 81 pacientov, z ktorých bolo 61 dospelých a 20 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov, boli randomizovaní na podávanie buď 300 mg dávky dupilumabu každý týždeň (N=42) alebo na podávanie placebo (N=39). V časti B bolo celkovo 240 pacientov, z nich bolo 161 dospelých a 79 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov, boli randomizovaní na podávanie buď 300 mg dávky dupilumabu každý týždeň (N=80), 300 mg dávky dupilumabu každý druhý týždeň (N=81; dávkovací režim 300 mg každý druhý týždeň nie je schválený pre EoE) alebo na podávanie placebo (N=79). V časti C dostávali všetci pacienti, ktorí sa predtým zúčastnili časti A, dávku 300 mg dupilumabu (N=77) každý týždeň. Z pacientov, ktorí sa predtým zúčastnili časti B, dostávalo 111 dupilumab v dávke 300 mg každý týždeň v časti C. Záchranná liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo užívanie kortikosteroidov určených na miestne použitie alebo núdzová dilatácia pažeráka bola počas štúdie povolená podľa uváženia skúšajúceho.

V časti A malo celkovo 74,1 % zaradených pacientov predchádzajúce užívanie kortikosteroidov určených na miestne použitie na liečbu EoE v anamnéze a 43,2 % malo predchádzajúcu dilatáciu pažeráka v anamnéze. V časti B malo celkovo 73,3 % zaradených pacientov predchádzajúce užívanie kortikosteroidov určených na miestne použitie na liečbu EoE v anamnéze a 35,4 % malo predchádzajúcu dilatáciu pažeráka v anamnéze.

Súbežnými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti v oboch klinických skúšaniach boli podiel pacientov, ktorí dosiahli histologickú remisiu definovanú ako maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf v 24. týždni a absolútnu zmenu skóre DSQ hlásenú pacientom od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali zmenu oproti východiskovej hodnote v nasledovných prípadoch: percentuálna zmena maximálneho počtu ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov (eos/hpf), absolútna zmena v priemernom skóre na stupnici histologického skórovacieho systému (*EoE Histology Scoring System*, EoEHSS), absolútna zmena v priemernom skóre štádia EoEHSS, absolútna zmena v EoE-endoskopickom referenčnom skóre (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-ERFS) a podiel pacientov, ktorí dosiahli maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov < 15 eos/hpf.

Demografické a východiskové charakteristiky štúdií TREET časti A a B sú uvedené v tabuľke 27.

**Tabuľka 27: Demografické a východiskové charakteristiky (štúdií TREET časti A a B)**

| Parameter                | TREET časť A<br>(N=81) | TREET časť B<br>(N=240) |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Vek (roky), priemer (SD) | 31,5 (14,3)            | 28,1 (13,1)             |
| % Muži                   | 60,5                   | 63,8                    |

|                                                                                   |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| % Belosi                                                                          | 96,3        | 90,4        |
| Telesná hmotnosť (kg), priemer (SD)                                               | 77,8 (21,0) | 76,2 (20,6) |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), priemer (SD)                                            | 26,1 (6,3)  | 25,7 (6,2)  |
| Trvanie EoE (rok), priemer (SD)                                                   | 5,01 (4,3)  | 5,57 (4,8)  |
| Predchádzajúce užívanie steroidu určeného na miestne použitie (%)                 | 74,1        | 73,3        |
| Predchádzajúce dilatácie pažeráka (%)                                             | 43,2        | 35,4        |
| Používanie PPI pri randomizácii (%)                                               | 67,9        | 72,5        |
| Diéta na elimináciu potravy pri skríningu (%)                                     | 40,7        | 37,1        |
| DSQ (0-84 <sup>a</sup> ), priemer (SD)                                            | 33,6 (12,4) | 36,7 (11,2) |
| Maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych EOS v 3 oblastiach, priemer (SD) | 89,3 (48,3) | 87,1 (45,8) |
| Priemerný počet ezofageálnych intraepiteliálnych EOS v 3 oblastiach, priemer (SD) | 64,3 (37,6) | 60,5 (32,9) |
| Skóre stupnice EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], priemer (SD)                           | 1,3 (0,4)   | 1,3 (0,4)   |
| Skóre štádia EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], priemer (SD)                             | 1,3 (0,4)   | 1,3 (0,3)   |
| Celkové skóre EREFS [0-18 <sup>a</sup> ], priemer (SD)                            | 6,3 (2,8)   | 7,2 (3,2)   |

<sup>a</sup> Vyššie skóre naznačujú väčšiu závažnosť ochorenia

SD = štandardná odchýlka

Výsledky štúdií TREET časti A a B sú uvedené v tabuľke 28.

**Tabuľka 28: Výsledky účinnosti dupilumabu v 24. týždni u pacientov s EoE vo veku 12 rokov a starších (štúdie TREET časti A a B)**

|                                                                                                                                         | TREET časť A                       |                     |                                                     | TREET časť B                       |                     |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                                                                         | Dupilumab<br>300 mg QW<br><br>N=42 | Placebo<br><br>N=39 | Rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) <sup>d</sup> | Dupilumab<br>300 mg QW<br><br>N=80 | Placebo<br><br>N=79 | Rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) <sup>d</sup> |
| <b>Súbežné primárne koncové ukazovatele</b>                                                                                             |                                    |                     |                                                     |                                    |                     |                                                     |
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli histologickú remisiu (maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov ≤ 6 eos/hpf), n (%) | 25<br>(59,5)                       | 2<br>(5,1)          | 55,3<br>(39,58; 71,04)                              | 47<br>(58,8)                       | 5<br>(6,3)          | 53,5<br>(41,20; 65,79)                              |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre DSQ (0-84 <sup>a</sup> ), priemer LS (SE)                                          | -21,92<br>(2,53)                   | -9,60<br>(2,79)     | -12,32<br>(-19,11; -5,54)                           | -23,78<br>(1,86)                   | -13,86<br>(1,91)    | -9,92<br>(-14,81; -5,02)                            |
| <b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>                                                                                                   |                                    |                     |                                                     |                                    |                     |                                                     |
| Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote v maximálnom počte eozofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov, priemer LS (SE)       | -71,24<br>(6,95)                   | -2,98<br>(7,60)     | -68,26<br>(-86,90; -49,62)                          | -80,24<br>(8,34)                   | 8,38<br>(10,09)     | -88,62<br>(-112,19; 65,05)                          |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom skóre EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), priemer LS (SE)                             | -0,76<br>(0,06)                    | -0,00<br>(0,06)     | -0,76<br>(-0,91; -0,61)                             | -0,83<br>(0,04)                    | -0,15<br>(0,05)     | -0,682<br>(-0,79; -0,57)                            |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v                                                                                          | -0,75<br>(0,06)                    | -0,01<br>(0,06)     | -0,74<br>(-0,88; -0,60)                             | -0,80<br>(0,04)                    | -0,13<br>(0,04)     | -0,672<br>(-0,78; -0,57)                            |

|                                                                                                                    |                |                |                        |                |                |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|------------------------|
| priemernom skóre štádia EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), priemer LS (SE)                                                |                |                |                        |                |                |                        |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v EoE-EREFS (0-18 <sup>c</sup> ), priemer LS (SE)                     | -3,2<br>(0,41) | -0,3<br>(0,41) | -2,9<br>(-3,91; -1,84) | -4,5<br>(0,36) | -0,6<br>(0,38) | -3,8<br>(-4,77; -2,93) |
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli maximálny počet eozofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov < 15 eos/hpf, n (%) | 27<br>(64,3)   | 3<br>(7,7)     | 57<br>(41,69; 73,33)   | 66<br>(82,5)   | 6<br>(7,6)     | 74,9<br>(64,25; 85,5)  |

<sup>a</sup>Celkové dvojtýždenné skóre DSQ sa pohybuje od 0 do 84; vyššie skóre naznačujú vyššiu frekvenciu a závažnosť dysfágie

<sup>b</sup>Skóre EoEHSS sa pohybuje od 0 do 3; vyššie skóre naznačujú väčšiu závažnosť a rozsah histologických abnormalít

<sup>c</sup>Celkové skóre EoE-EREFS sa pohybuje od 0 do 18; vyššie skóre naznačujú horšie endoskopické zápalové nálezy a nálezy remodelácie

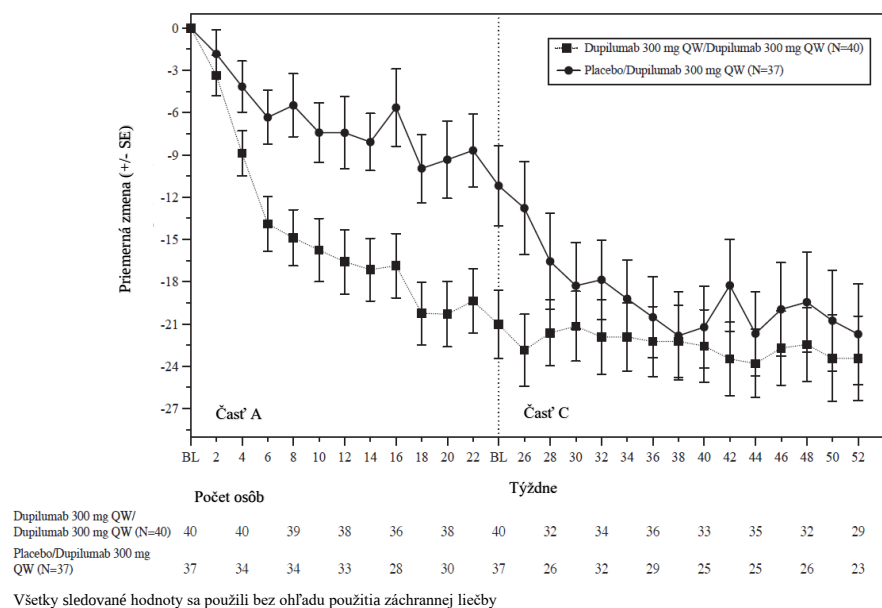
<sup>d</sup>Priemerný LS rozdiel kontinuálnych koncových ukazovateľov a absolútny rozdiel v pomeroch pre kategorické koncové ukazovatele

Výsledky účinnosti súbežných primárnych a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov v podskupine s predchádzajúcim užívaním kortikosteroidov určených na miestne použitie a u pacientov, ktorí boli nedostatočne kontrolovaní pri užívaní kortikosteroidov určených na miestne použitie, netolerovali ich alebo ich užívanie mali kontraindikované, boli konzistentné s celkovou populáciou.

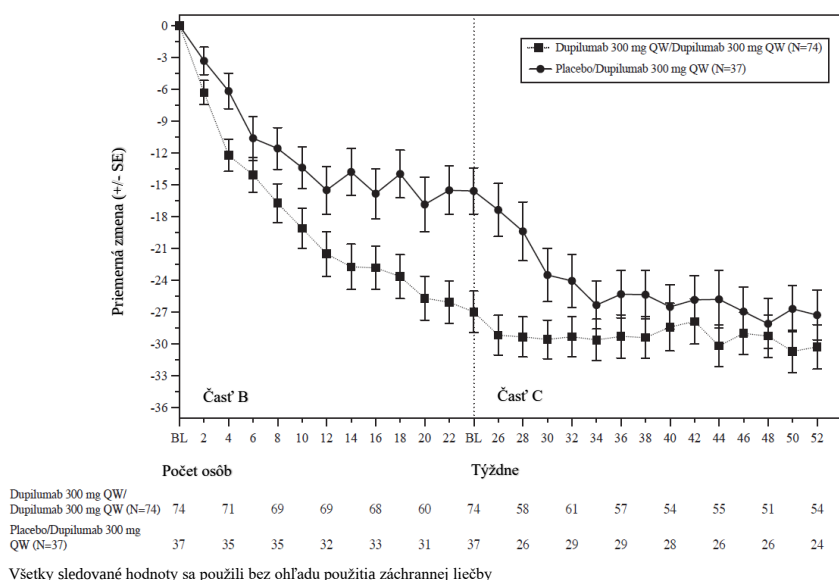
V častiach A a B väčšia časť pacientov randomizovaných na podávanie dupilumabu dosiahla histologickú remisiu (maximálny počet eozofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf) v porovnaní s placebom. Podiel pacientov s histologickou remisiou pozorovaný po 24 týždňoch liečby v časti A a B sa udržal počas 52 týždňov v časti C. Počas 52 týždňov sa podobne udržali ostatné histologické a endoskopické zlepšenia.

Liečba dupilumabom viedla aj k významnému zlepšeniu priemernej zmeny LS v skóre DSQ v porovnaní s placebom už v 4. týždni a udržala sa až do 24. týždňa. Účinnosť v časti C bola podobná výsledkom pozorovaným v častiach A a B, s neustálym zlepšovaním DSQ do 52 týždňov (štúdie TREET časť A a C, obrázok 9 a štúdie TREET časť B a C obrázok 10).

**Obrázok 9: Priemerná zmena LS oproti východiskovej hodnote v skóre DSQ v priebehu času u pacientov s EoE vo veku 12 rokov a starších (štúdie TREET časť A a C)**



**Obrázok 10: Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v skóre DSQ v priebehu času u pacientov s EoE vo veku 12 rokov a starších (štúdie TREET časti B a C)**



V súlade so zlepšením celkového skóre DSQ v štúdiách TREET časti A a B sa v 24. týždni v porovnaní s placebom pozorovali nominálne významné zlepšenia pri bolesti súvisiacej s dysfágiou (skóre bolesti DSQ), QoL súvisiacej so zdravím (EoE-IQ) a frekvenciou iných symptómov ako dysfágia (EoE-SQ).

#### *Pediatrickí pacienti vo veku 1 až 11 rokov s EoE*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu sa hodnotili u pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov s EoE v dvojdielnej štúdii trvajúcej až do 52 týždňov (štúdia EoE KIDS časť A a časť B). U všetkých zaradených pacientov musela pred zaradením do štúdie zlyhať konvenčná medikamentózna liečba (inhibítory protónovej pumpy), 77,5 % sa liečilo inou konvenčnou medikamentóznou liečbou (perorálne užívali kortikosteroidy určené na lokálnu liečbu) a 53,5 % pacientov bolo nedostatočne kontrolovaných, netolerovalo alebo malo kontraindikované perorálne užívanie kortikosteroidov určených na lokálnu liečbu. Vhodní pacienti mali  $\geq 15$  intraepiteliálnych eozinofilov v zornom poli mikroskopu pri najväčšom zväčšení (eos/hpf) napriek prebiehajúcej liečbe inhibítorom protónovej

pumpy (PPI) buď pred alebo počas obdobia skrínungu a v anamnéze mali prejavy a symptómy EoE. Časť A bolo 16-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované klinické skúšanie s paralelnou skupinou. Časť B predstavovala obdobie predĺženia aktívnej liečby, v ktorom sa hodnotili režimy dupilumabu počas ďalších 36 týždňov.

V časti A sa hodnotil dupilumab oproti zodpovedajúcemu placebu v dávkovacích režimoch na základe telesnej 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). Odporúčaný dávkovací režim dupilumabu bol vybraný pre pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg (300 mg QW) na základe simulácií z populačného farmakokinetického modelu tak, aby zodpovedal expozíciám u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov s EoE liečených dávkou 300 mg QW, u ktorých sa pozorovala histologická a symptomatická účinnosť (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Do časti A bolo zaradených celkovo 71 pacientov. Priemerný vek bol 7 rokov (rozsah 1 až 11 rokov), medián telesnej hmotnosti bol 24,8 kg, 74,6 % pacientov boli chlapci, 87,3 % boli belosi, 9,9 % černosi a 1,4 % boli príslušníci ázijskej rasy. V časti B pokračovalo celkovo 55 pacientov z časti A.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v časti A bol podiel pacientov, ktorí dosiahli histologickú remisiu definovanú ako maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf v 16. týždni. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $< 15$  eos/hpf a zmenu oproti východiskovej hodnote v nasledovných parametroch: maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov (eos/hpf), absolútna zmena v priemernom skóre na stupnici histologického skórovacieho systému (*EoE Histology Scoring System*, EoEHSS), absolútna zmena v priemernom skóre štádia EoEHSS a absolútna zmena v EoE-endoskopickom referenčnom skóre (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-ERES). Vplyv na prejavy EoE sa meral pomocou výsledkov hlásených pozorovateľom; Pediatrickým dotazníkom pre opatrovateľov o prejavoch/symptómoch EoE (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) sa hodnotil podiel dní s jedným alebo viacerými prejavmi EoE a pomocou skóre symptómov pediatrickej eozinofilnej ezofagitídy (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) sa hodnotila frekvencia a závažnosť prejavov EoE.

Výsledky účinnosti pre časť A sú uvedené v tabuľke 29 a nižšie.

**Tabuľka 29: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týždni u osôb vo veku 1 až 11 rokov s EoE (štúdia EoE KIDS časť A)**

|                                                                                                                                                      | Dupilumab <sup>a</sup><br>N=37 | Placebo<br>N=34  | Rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------------------|
| <b>Primárny koncový ukazovateľ</b>                                                                                                                   |                                |                  |                                        |
| Podiel osôb, ktoré dosiahli histologickú remisiu (maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov $\leq 6$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup> | 25<br>(67,6)                   | 1<br>(2,9)       | 64,5<br>(48,19; 80,85)                 |
| <b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>                                                                                                                |                                |                  |                                        |
| Podiel osôb, ktoré dosiahli maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov $\leq 15$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>                      | 31<br>(83,8)                   | 1<br>(2,9)       | 81<br>(68,07; 94,10)                   |
| Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote v maximálnom počte ezofageálnych                                                                     | -86,09<br>(11,84)              | 20,98<br>(12,23) | -107,07<br>(-139,25; -74,90)           |

|                                                                                                                                                                                     | Dupilumab <sup>a</sup><br>N=37 | Placebo<br>N=34 | Rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------------------|
| intraepiteliálnych<br>eozinofilov(eos/hpf), priemer LS<br>(SE) <sup>c</sup>                                                                                                         |                                |                 |                                        |
| Absolútna zmena oproti<br>východiskovej hodnote v<br>priemernom skóre štádia (0-3 <sup>d</sup> ) na<br>stupnici histologického<br>skórovacieho systému (EoEHSS),<br>priemer LS (SE) | -0,879<br>(0,05)               | 0,023<br>(0,05) | -0,902<br>(-1,03; -0,77)               |
| Absolútna zmena oproti<br>východiskovej hodnote v<br>priemernom skóre štádia (0-3 <sup>d</sup> )<br>na stupnici EoEHSS, priemer LS<br>(SE)                                          | -0,835<br>(0,05)               | 0,048<br>(0,05) | -0,883<br>(-1,01; -0,76)               |
| Absolútna zmena oproti<br>východiskovej hodnote v<br>EoE-endoskopickom referenčnom<br>skóre (EoE-EREFS) (0-18 <sup>e</sup> ),<br>priemer LS (SE)                                    | -3,5<br>(0,42)                 | 0,3<br>(0,45)   | -3,8<br>(-4,94; -2,63)                 |

<sup>a</sup> DUPIXENT sa hodnotil pri odstupňovaných dávkovacích režimoch na základe telesnej hmotnosti:  $\geq 5$  až  $< 15$  kg (100 mg Q2W),  $\geq 15$  až  $< 30$  kg (200 mg Q2W),  $\geq 30$  až  $< 60$  kg (300 mg Q2W).

<sup>b</sup> Pre histologickú remisiu sa rozdiel v percentách odhadol pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy, upravenej na základe telesnej hmotnosti skupiny na začiatku štúdie ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg,  $\geq 30$  až  $< 60$  kg).

<sup>c</sup> Rozdiel v absolútnej zmene alebo percentuálnej zmene sa odhadol pomocou modelu ANCOVA so základným meraním ako súčiniteľom a liečbou, telesnou hmotnosťou skupiny na začiatku ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg) ako fixnými faktormi.

<sup>d</sup> Skóre EoEHSS sa pohybuje od 0 do 3; vyššie skóre naznačujú väčšiu závažnosť a rozsah histologických abnormalít.

<sup>e</sup> Celkové skóre EoE-EREFS sa pohybuje od 0 do 18; vyššie skóre naznačujú horšie endoskopické zápalové nálezy a nálezy remodelácie.

V časti A dosiahol väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab histologickú remisiu (maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf) v porovnaní s placebom. Podiel osôb s histologickou remisiou pozorovanou po 16 týždňoch liečby v časti A sa zachoval v časti B do 52 týždňov.

Numerické zlepšenie v podiele dní s 1 alebo viacerými prejavmi EoE (PESQ-C) sa pozorovalo po 16 týždňoch liečby dupilumabom v časti A a v časti B sa zachovalo do 52 týždňov.

Nominálne významné zlepšenie frekvencie a závažnosti prejavov EoE (PEESS hodnotené opatrovateľom) sa pozorovalo po 16 týždňoch liečby v časti A. V časti B sa PEESS hodnotené opatrovateľom nemeralo.

#### Klinická účinnosť pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (CHOCHP)

Vývojový program chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) zahŕňal dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované klinické skúšania s paralelnou skupinou (štúdie BOREAS a NOTUS) s dĺžkou liečby 52 týždňov, do ktorých bolo zaradených celkovo 1 874 dospelých pacientov s CHOCHP na hodnotenie dupilumabu ako prídavnej udržiavacej liečby.

Do oboch klinických skúšaní boli zaradení pacienti s diagnózou CHOCHP so stredne závažným až závažným obmedzením prietoku vzduchu (pomer FEV<sub>1</sub>/FVC po podaní bronchodilatancia  $< 0,7$  a

FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia 30 % až 70 % predpokladanej normálnej hodnoty), chronickým produktívnym kašľom trvajúcim minimálne 3 mesiace v predchádzajúcom roku a vyšetrením potvrdený minimálny počet eozinofilov v krvi 300 buniek/ $\mu$ l. Pacienti mali nekontrolované ochorenie so skóre dyspnoe  $\geq 2$  (rozsah 0–4) podľa Rady pre lekárske výskumy (*Medical Research Council*, MRC) a mali najmenej 2 stredne závažné exacerbácie alebo 1 závažnú exacerbáciu v anamnéze v predchádzajúcom roku napriek tomu, že dostávali udržiavaciu liečbu pozostávajúcu z troch zložiek z dlhodobu pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov (LAMA), dlhodobu pôsobiaceho agonistu  $\beta$ 2-adrenoreceptora (LABA) a inhalačného kortikosteroidu (ICS). Pacientom bola umožnená udržiavacia liečba pozostávajúca z LAMA a LABA, ak podávanie ICS nebolo vhodné. Exacerbácie boli definované ako stredne závažné, ak bola potrebná liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami, alebo závažné, ak mali za následok hospitalizáciu alebo pozorovanie dlhšie ako 24 hodín na oddelení pohotovosti alebo na oddelení urgentného príjmu.

V oboch klinických skúšaní boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali dupilumab v dávke 300 mg každé dva týždne (Q2W) alebo placebo ako prídavok k ich základnej udržiavacej liečbe počas 52 týždňov.

V oboch klinických skúšaní bola primárnym koncovým ukazovateľom ročná miera stredne závažných alebo závažných exacerbácií CHOCHP počas 52-týždňového obdobia liečby. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v celkovej populácii a v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou FeNO  $\geq 20$  ppb v 12. a 52. týždni, zmenu východiskovej hodnoty celkového skóre hodnoteného pomocou respiračného dotazníka Nemocnice Sv. Juraja v Londýne (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) v 52. týždni a ročnú mieru stredne závažných alebo závažných exacerbácií CHOCHP v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou FeNO  $\geq 20$  ppb počas 52-týždňového obdobia liečby.

Demografické a východiskové charakteristiky štúdií BOREAS a NOTUS sú uvedené v tabuľke 30.

**Tabuľka 30: Demografické a východiskové charakteristiky (štúdiá BOREAS a NOTUS)**

| Parameter                                                                                                                  | BOREAS<br>(N = 939) | NOTUS<br>(N = 935) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Priemerný vek (roky) ( $\pm$ SD)                                                                                           | 65,1 (8,1)          | 65,0 (8,3)         |
| Muži (%)                                                                                                                   | 66,0                | 67,6               |
| Belosi (%) <sup>c</sup>                                                                                                    | 84,1                | 89,6               |
| Priemerná história fajčenia (balenia-roky) ( $\pm$ SD)                                                                     | 40,48 (23,35)       | 40,3 (27,2)        |
| Súčasní fajčiari (%)                                                                                                       | 30                  | 29,5               |
| Emfyzém (%)                                                                                                                | 32,6                | 30,4               |
| Priemerná dĺžka trvania CHOCHP (roky) ( $\pm$ SD)                                                                          | 8,8 (6,0)           | 9,3 (6,4)          |
| Priemerný počet stredne závažných <sup>a</sup> alebo závažných <sup>b</sup> exacerbácií v predchádzajúcom roku ( $\pm$ SD) | 2,3 (1,0)           | 2,1 (0,9)          |
| Priemerný počet závažných <sup>b</sup> exacerbácií v predchádzajúcom roku ( $\pm$ SD)                                      | 0,3 (0,7)           | 0,3 (0,6)          |
| Základná liečba CHOCHP pri randomizácii:<br>ICS/LAMA/LABA (%)                                                              | 97,6                | 98,8               |
| Priemerný pomer FEV <sub>1</sub> /FVC po podaní bronchodilatancia ( $\pm$ SD)                                              | 0,49 (0,12)         | 0,50 (0,12)        |
| Priemerná hodnota FEV <sub>1</sub> (l) pred podaním bronchodilatancia ( $\pm$ SD)                                          | 1,30 (0,46)         | 1,36 (0,50)        |
| Priemerná hodnota FEV <sub>1</sub> (l) po podaní bronchodilatancia ( $\pm$ SD)                                             | 1,40 (0,47)         | 1,45 (0,49)        |

|                                                                                                                    |               |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Priemerné percento FEV <sub>1</sub> (%) po podaní bronchodilatancia predpokladanej normálnej hodnoty (± SD)        | 50,6 (13,1)   | 50,1 (12,6)   |
| Priemerné percento FEV <sub>1</sub> < 50 % (%) po podaní bronchodilatancia predpokladanej normálnej hodnoty (± SD) | 467 (49,7)    | 478 (51,3)    |
| Priemerné celkové skóre SGRQ (± SD)                                                                                | 48,42 (17,42) | 51,5 (17,0)   |
| Priemerné E-RS:COPD [celkové skóre] (± SD)                                                                         | 12,9 (7,1)    | 13,3 (7,0)    |
| Priemerné skóre indexu BODE (± SD)                                                                                 | 4,06 (1,66)   | 4,0 (1,6)     |
| Priemerná hodnota FeNO ppb (± SD)                                                                                  | 24,3 (22,4)   | 24,6 (26,0)   |
| Priemerný východiskový počet eozinofilov v krvi (bunky/μl) (± SD)                                                  | 401 (298)     | 407 (336)     |
| Medián východiskovej hodnoty počtu eozinofilov v krvi (bunky/μl) (Q1-Q3)                                           | 340 (240-460) | 330 (220-460) |

ICS = inhalačný kortikosteroid; LAMA = dlhodobý pôsobiaci antagonistu muskarínových receptorov; LABA = dlhodobý pôsobiaci agonista β<sub>2</sub>-adrenoreceptora, FEV<sub>1</sub> = objem úsilného výdychu za 1 sekundu; FVC = nútená vitálna kapacita; FeNO = frakcia vydychovaného oxidu dusnatého; BODE = index telesnej hmotnosti, obštrukcia prúdenia vzduchu, dyspnoe, záťažová kapacita

<sup>a</sup> Exacerbácie liečené buď systémovými kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami

<sup>b</sup> Exacerbácie vyžadujúce si hospitalizáciu alebo pozorovanie dlhšie ako 24 hodín na oddelení pohotovosti alebo na oddelení urgentného príjmu

<sup>c</sup> V štúdiu BOREAS bolo 0,5 % účastníkov černochoch a 14,3 % Ázijcov. V štúdiu NOTUS bolo 1,3 % účastníkov černochoch a 1,1 % Ázijcov.

### Exacerbácie

V oboch klinických skúšaní dupilumab preukázal štatisticky významné zníženie ročného počtu stredne závažných alebo závažných exacerbácií pri CHOCHP v porovnaní s placebom, ak sa pridal k základnej udržiavacej liečbe (pozri tabuľku 31).

**Tabuľka 31: Ročný počet stredne závažných<sup>a</sup> alebo závažných<sup>b</sup> exacerbácií pri CHOCHP v štúdiu BOREAS a NOTUS**

| Klinické skúšanie                                                                                           | Liečba (N)                                | Počet (exacerbácie/rok) | Pomer počtu oproti placebu (95 % CI)    | % miery zníženia exacerbácií oproti placebu |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| Primárny koncový ukazovateľ: stredne závažné <sup>a</sup> alebo závažné <sup>b</sup> exacerbácie pri CHOCHP |                                           |                         |                                         |                                             |
| Štúdia BOREAS                                                                                               | <b>Dupilumab</b><br>300 mg Q2W<br>(N=468) | 0,78                    | 0,705<br>(0,581;<br>0,857) <sup>c</sup> | 30 %                                        |
|                                                                                                             | Placebo<br>(N=471)                        | 1,10                    |                                         |                                             |
| Štúdia NOTUS                                                                                                | <b>Dupilumab</b><br>300 mg Q2W<br>(N=470) | 0,86                    | 0,664<br>(0,535;<br>0,823) <sup>d</sup> | 34 %                                        |
|                                                                                                             | Placebo<br>(N=465)                        | 1,30                    |                                         |                                             |
| Súhrnná zložka primárneho koncového ukazovateľa <sup>e</sup> : Závažné <sup>b</sup> exacerbácie pri CHOCHP  |                                           |                         |                                         |                                             |

|                                      |                                             |      |                              |      |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|------|------------------------------|------|
| <b>Štúdia<br/>BOREAS a<br/>NOTUS</b> | <b>Dupilumab<br/>300 mg Q2W<br/>(N=938)</b> | 0,08 | 0,674<br>(0,438 až<br>1,037) | 33 % |
|                                      | Placebo<br>(N=936)                          | 0,12 |                              |      |

<sup>a</sup> Exacerbácie liečené buď systémovými kortikosteroidmi a/alebo antibiotikami

<sup>b</sup> Exacerbácie vyžadujúce si hospitalizáciu alebo pozorovanie > 24 hodín na oddelení pohotovosti/oddelení urgentného príjmu alebo s následkom úmrtia

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

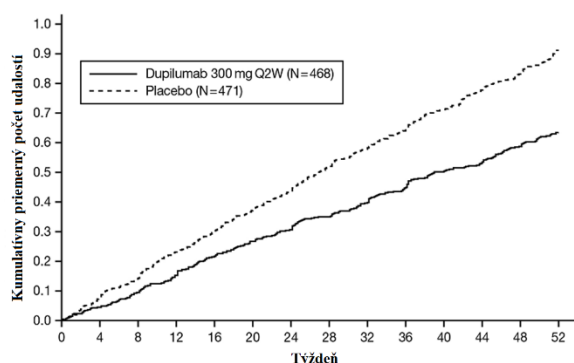
<sup>d</sup> p hodnota = 0,0002

<sup>e</sup> Analýza zložky primárneho koncového ukazovateľa nebola upravená z hľadiska multiplicity

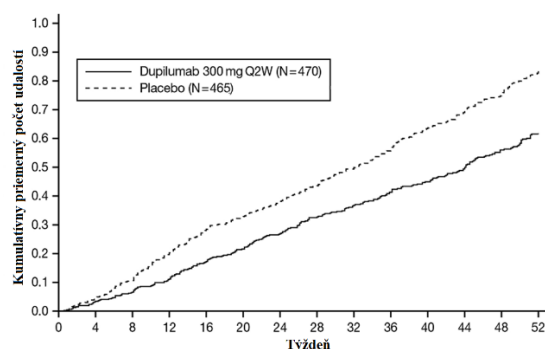
V oboch klinických skúšaní bol kumulatívny priemerný počet stredne závažných alebo závažných exacerbácií pozorovaných počas 52 týždňov nižší u pacientov, ktorí dostávali dupilumab v porovnaní s placebom (pozri obrázok 11a a 11b).

### Obrázok 11: Kumulatívny priemerný počet stredne závažných alebo závažných exacerbácií pri CHOCHP počas 52 týždňov v štúdií BOREAS a NOTUS

Obr. 11a. štúdia BOREAS



Obr. 11b. štúdia NOTUS



Čas do prvej stredne závažnej alebo závažnej exacerbácie pri CHOCHP bol dlhší u pacientov, ktorí dostávali dupilumab v porovnaní s placebom v štúdií BOREAS (HR: 0,803; 95 % CI: 0,658; 0,980) a v štúdií NOTUS (HR: 0,71; 95 % CI: 0,57; 0,889).

Analýza v podskupine pacientov s vyššou východiskovou hodnotou FeNO ( $\geq 20$  ppb) v štúdií BOREAS (N=383) preukázala, že liečba dupilumabom štatisticky významne znížila ročnú mieru výskytu stredne závažných alebo závažných exacerbácií pri CHOCHP v porovnaní s placebom (miera výskytu: 0,625; 95 % CI: 0,45; 0,869;  $p=0,005$ ). V štúdií NOTUS liečba dupilumabom preukázala nominálne významné zníženie ročnej miery výskytu stredne závažných alebo závažných exacerbácií pri CHOCHP v podskupine pacientov s vyššou východiskovou hodnotou FeNO ( $\geq 20$  ppb) (N=355) v porovnaní s placebom (miera výskytu: 0,471; 95 % CI: 0,328; 0,675;  $p < 0,0001$ ).

Zníženia ročnej miery výskytu stredne závažných alebo závažných exacerbácií sa pozorovali vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, stavu fajčenia, počtu eozinofilov v krvi, počtu exacerbácií v predchádzajúcom roku ( $\leq 2$ ,  $3$  a  $\geq 4$ ), vysokej dávky ICS na začiatku a percenta FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia predpokladanej normálnej hodnoty ( $< 50$  %,  $\geq 50$  %). U pacientov s emfyzémom bolo zníženie miery výskytu stredne závažných alebo závažných exacerbácií v súlade s celkovou populáciou.

*Funkcia plúc*

V oboch klinických skúšaní dupilumab preukázal štatisticky významné zlepšenie FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v 12. a 52. týždni v porovnaní s placebom, ak sa pridal k základnej udržiavacej liečbe (pozri tabuľku 30). Významnejšie zlepšenia funkcie pľúc (priemerná zmena východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia vypočítaná metódou najmenších štvorcov) sa pozorovali u pacientov liečených dupilumabom v porovnaní s placebom už v 2. týždni (štúdia BOREAS) (prvé hodnotenie) a v 4. týždni (štúdia NOTUS) a pretrvali do 52. týždňa (pozri obrázok 12a a 12b).

V štúdiu BOREAS sa pri liečbe dupilumabom v porovnaní s placebom pozorovali už v 2. týždni (prvé hodnotenie) rýchle zlepšenia FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia, pomeru FEV<sub>1</sub>/FVC po podaní bronchodilatancia a FVC pred podaním bronchodilatancia a zachovali sa až do 52. týždňa. V štúdiu NOTUS sa rýchle zlepšenia FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia pozorovali už v 8. týždni a pomer FEV<sub>1</sub>/FVC po podaní bronchodilatancia už v 2. týždni pri liečbe dupilumabom v porovnaní s placebom a zachovali sa až do 52. týždňa.

**Tabuľka 32: Priemerná zmena východiskovej hodnoty pre koncové ukazovatele funkcie pľúc v štúdiu BOREAS a NOTUS**

|                                                                                                                                                                 | BOREAS               |                    |                                                         | NOTUS                |                    |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                 | Dupilumab<br>(N=468) | Placebo<br>(N=471) | Rozdiel (95 %<br>CI) pre<br>dupilumab<br>oproti placebo | Dupilumab<br>(N=470) | Placebo<br>(N=465) | Rozdiel (95 %<br>CI) pre<br>dupilumab<br>oproti placebo |
| Zmena východiskovej hodnoty FEV <sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v 12. týždni, priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS) (SE)              | 0,160<br>(0,018)     | 0,077<br>(0,018)   | 0,083<br>(0,042 až 0,125) <sup>a</sup>                  | 0,139<br>(0,017)     | 0,057<br>(0,017)   | 0,082 (0,040 až 0,124) <sup>f</sup>                     |
| Zmena východiskovej hodnoty FEV <sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v 52. týždni, priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS) (SE) <sup>k</sup> | 0,153<br>(0,019)     | 0,070<br>(0,019)   | 0,083<br>(0,038 až 0,128) <sup>b</sup>                  | 0,115<br>(0,021)     | 0,054<br>(0,020)   | 0,062<br>(0,011 až 0,113) <sup>g</sup>                  |
| Zmena východiskovej hodnoty FEV <sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia v 12. týždni, priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS) (SE)                 | 0,156<br>(0,018)     | 0,084<br>(0,018)   | 0,072<br>(0,030 až 0,115) <sup>c</sup>                  | 0,136<br>(0,020)     | 0,064<br>(0,020)   | 0,072 (0,023 až 0,121) <sup>h</sup>                     |
| Zmena východiskovej hodnoty v pomere FEV <sub>1</sub> /FVC po podaní bronchodilatancia v 12. týždni, priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS) (SE)   | 0,037<br>(0,004)     | 0,023<br>(0,004)   | 0,014<br>(0,005 až 0,023) <sup>d</sup>                  | 0,030<br>(0,004)     | 0,013<br>(0,004)   | 0,017 (0,006 až 0,028) <sup>i</sup>                     |
| Zmena východiskovej hodnoty FVC pred podaním bronchodilatancia v 12. týždni, priemer vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS) (SE)                           | 0,098<br>(0,022)     | 0,029<br>(0,022)   | 0,069<br>(0,016 až 0,121) <sup>e</sup>                  | 0,083<br>(0,024)     | 0,018<br>(0,024)   | 0,066 (0,005 až 0,126) <sup>j</sup>                     |

LS = metóda najmenších štvorcov, SE = smerodajná odchýlka, FEV<sub>1</sub> = objem úsilného výdychu za 1 sekundu, FVC = nútená vitálna kapacita

<sup>a</sup>p-hodnota < 0,0001, <sup>b</sup>p-hodnota = 0,0003 (všetky štatisticky významné v porovnaní s placebom s úpravou z hľadiska multiplicity)

<sup>c</sup>nominálna p-hodnota = 0,0010, <sup>d</sup>nominálna p-hodnota = 0,0016 <sup>e</sup>nominálna p-hodnota = 0,0103

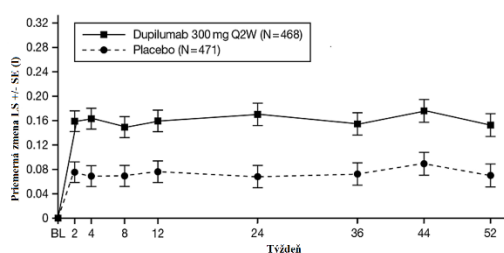
<sup>f</sup>p-hodnota=0,0001, <sup>g</sup>p-hodnota=0,0182 (všetky štatisticky významné v porovnaní s placebom s úpravou z hľadiska multiplicity)

<sup>h</sup>nominálna p-hodnota = 0,0042, <sup>i</sup>nominálna p-hodnota = 0,0020, <sup>j</sup>nominálna p-hodnota = 0,0327

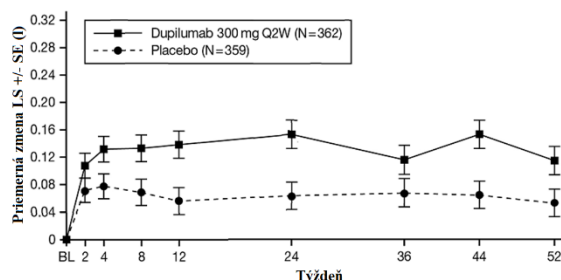
<sup>k</sup> Výsledky účinnosti priemernej zmeny východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v 52. týždni sú uvedené pre 721 z 935 pacientov, ktorí ukončili 52-týždňové obdobie liečby alebo prerušili klinické skúšanie v čase analýzy údajov.

## Obrázok 12: Priemerná zmena východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> (l) pred podaním bronchodilatancia počas štúdie BOREAS a NOTUS<sup>a</sup>

Obr. 12a. štúdia BOREAS



Obr. 12b. štúdia NOTUS



<sup>a</sup> Výsledky účinnosti priemernej zmeny východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v priebehu času sú uvedené pre 721 z 935 pacientov, ktorí ukončili 52-týždňové obdobie liečby alebo prerušili klinické skúšanie v čase analýzy údajov.

V analýze podskupiny pacientov s vyššou východiskovou hodnotou FeNO ( $\geq 20$  ppb) v štúdiu BOREAS (N=383) liečba dupilumabom štatisticky významne zlepšila FEV<sub>1</sub> pred použitím bronchodilatancia oproti východiskovej hodnote v 12. týždni (priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): 0,232 po dupilumabe oproti 0,108 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): 0,124 [95 % CI: 0,045; 0,203]; p=0,002) a v 52. týždni (priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): 0,247 po dupilumabe oproti 0,120 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): 0,127 [95 % CI: 0,042; 0,212]; p=0,003) v porovnaní s placebom. V štúdiu NOTUS sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v podskupine pacientov s vyššou východiskovou hodnotou FeNO ( $\geq 20$  ppb) v 12. týždni (N=355; priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): 0,221 po dupilumabe oproti 0,081 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): 0,141 [95 % CI: 0,058; 0,223]; p=0,001). Liečba dupilumabom zlepšila FEV<sub>1</sub> pred použitím bronchodilatancia v 52. týždni v podskupine pacientov s vyššou východiskovou hodnotou FeNO ( $\geq 20$  ppb) v porovnaní s placebom v štúdiu NOTUS (N=264; priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): 0,176 po dupilumabe oproti 0,095 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): 0,081 [95 % CI: -0,019; 0,181]), no nedosiahla štatistickú významnosť.

Zlepšenia funkcie pľúc merané pomocou FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia boli pozorované vo všetkých vopred definovaných podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, stavu fajčenia, počtu eozinofilov v krvi, počtu exacerbácií v predchádzajúcom roku ( $\leq 2$ ,  $3$  a  $\geq 4$ ), vysokej dávky ICS na začiatku liečby a percenta FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatancia ( $< 50$  %,  $\geq 50$  %) predpokladanej normálnej hodnoty. U pacientov s emfyzémom bolo zlepšenie funkcie pľúc merané pomocou FEV<sub>1</sub> pred podaním bronchodilatancia v súlade s celkovou populáciou.

*Kvalita života súvisiaca so zdravím*

V štúdiu BOREAS sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie celkového skóre SGRQ u pacientov liečených dupilumabom v porovnaní s placebom (priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): -9,73 po dupilumabe oproti -6,37 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): -3,36 [95 % CI: -5,46; -1,27];  $p=0,0017$ ). V štúdiu NOTUS dupilumab nominálne zlepšil celkové skóre SGRQ v 52. týždni v porovnaní s placebom (priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS): -9,82 po dupilumabe oproti -6,44 po placebe; priemerný rozdiel vypočítaný metódou najmenších štvorcov (LS): -3,37; 95 % CI: -5,81, -0,93];  $p=0,007$ ).

#### *Pacienti s $FEV_1 < 30\%$ alebo $> 70\%$ po podaní bronchodilatancia*

Pri skríningu boli pacienti s  $FEV_1 < 30\%$  alebo  $> 70\%$  po podaní bronchodilatancia vylúčení zo štúdie BOREAS a NOTUS. U pacientov s  $FEV_1 < 30\%$  alebo  $> 70\%$  po podaní bronchodilatancia na začiatku liečby sú však dostupné obmedzené údaje.

#### Pediatrická populácia

##### *Atopická dermatitída*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu bola preukázaná u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov a starších. Použitie dupilumabu v tejto vekovej skupine je podporené štúdiou AD-1526, ktorá zahŕňala 251 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, štúdiou AD-1652, ktorá zahŕňala 367 pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou a štúdiou AD-1539, ktorá zahŕňala 162 detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (125 z nich malo závažnú atopickú dermatitídu). Dlhodobé použitie je podporené štúdiou AD-1434, do ktorej bolo zaradených 823 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 17 rokov, čo zahŕňalo 275 dospievajúcich pacientov, 368 detí vo veku 6 až 11 rokov a 180 detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov. Bezpečnosť a účinnosť boli vo všeobecnosti konzistentné u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, 6 až 11 rokov, dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) a dospelých pacientov s atopickou dermatitídou (pozri časť 4.8). Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou vo veku  $< 6$  mesiacov neboli stanovené.

##### *Astma*

Celkovo 107 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou boli zaradení do štúdie QUEST a dostávali buď dávku 200 mg ( $N = 21$ ) alebo 300 mg ( $N = 18$ ) dupilumabu (alebo prislúchajúce placebo buď 200 mg [ $N = 34$ ] alebo 300 mg [ $N = 34$ ]) každý druhý týždeň. Účinnosť vzhľadom na exacerbáciu závažnej astmy a funkciu pľúc bola zaznamenaná u dospievajúcich a dospelých. Pre dávky 200 mg aj 300 mg každý druhý týždeň bolo pozorované signifikantné zlepšenie v  $FEV_1$  (LS priemerná zmena z východiskovej hodnoty v 12. týždni) (0,36 L a 0,27 L v uvedenom poradí). Pri 200 mg dávke každý druhý týždeň bolo zníženie miery výskytu exacerbácií u pacientov konzistentné s dospelými. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov ( $< 12$  rokov) so závažnou astmou nebola stanovená. Bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelých.

Do dlhodobej otvorenej štúdie (TRAVERSE) bolo celkovo zaradených 89 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou. Účinnosť meraná ako sekundárny koncový bod bola podobná výsledkom pozorovaným v pivotných štúdiách a pretrvávala až do 96 týždňov.

Do štúdie VOYAGE, v ktorej sa hodnotili dávky 100 mg Q2W a 200 mg Q2W, bolo zaradených 408 detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou. Účinnosť dupilumabu 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov je extrapolovaná z účinnosti 100 mg a 200 mg Q2W v štúdiu VOYAGE a 200 mg a 300 mg Q2W u dospelých a dospievajúcich (QUEST). Pacienti, ktorí ukončili obdobie liečby v štúdiu VOYAGE, sa mohli zúčastniť na otvorenej predĺženej štúdiu (EXCURSION). V tejto štúdiu bolo vystavených dávke 300 mg Q4W osemnásť pacientov ( $\geq 15$  kg až  $< 30$  kg) z 365

pacientov a bezpečnostný profil bol podobný profilu pozorovanému v štúdiu VOYAGE. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov vo veku < 6 rokov s astmou neboli stanovené.

#### *Eozinofilná ezofagitída*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu pri liečbe EoE bola stanovená u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov. Použitie dupilumabu v tejto populácii je podporené adekvátnymi a dobre kontrolovanými štúdiami a dodatočnými farmakokinetickými údajmi. Celkovo 72 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov dostávalo dupilumab v dávke 300 mg QW alebo placebo počas 24 týždňov (štúdie TREET časť A a B). Z nich sa 37 pacientov liečilo dupilumabom v častiach A a B; 34 pokračovalo v liečbe s dávkou 300 mg QW počas ďalších 28 týždňov (štúdia TREET časť C). Celkovo 71 pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov dostávalo dupilumab v dávke 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W alebo placebo počas 16 týždňov (štúdia EoE KIDS časť A). Z nich 37 pacientov liečených dupilumabom v časti A pokračovalo v liečbe týmito režimami s dupilumabom ďalších 36 týždňov (štúdia EoE KIDS časť B). Použitie dupilumabu v dávke 300 mg QW u pacientov vo veku 1 až 11 rokov s EoE s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg podporuje aj populačná farmakokinetická analýza [pozri časť 5.1]. Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u dospelých a pediatrických pacientov boli podobné [pozri časť 4.8 a časť 5.1].

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dupilumabom pri astme v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Európska agentúra pre lieky upustila od povinnosti predložiť výsledky štúdií s dupilumabom pri liečbe nazálnej polypózy, prurigo nodularis a chronickej obštrukčnej chorobe pľúc vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Povinnosti súvisiace s výskumnými pediatrickými plánmi pre atopickú dermatitídu a EoE boli splnené.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika dupilumabu je u pacientov s atopickou dermatitídou podobná ako u pacientov s astmou, CRSwNP, PN, EoE a CHOCHP.

### Absorpcia

Po jednorazovej subkutánnej (s.c.) dávke 75-600 mg dupilumabu dospelým bol medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére ( $t_{max}$ ) 3-7 dní. Absolútna biologická dostupnosť dupilumabu po s.c. dávke je podobná medzi pacientmi s AD, astmou, CRSwNP, EoE a CHOCHP, v rozsahu od 61 % do 64 %, ako je stanovené na základe farmakokinetickej (PK) analýzy populácie.

Ustálené koncentrácie sa dosiahli do 16. týždňa po podaní úvodnej dávky 600 mg a dávky 300 mg každý druhý týždeň alebo dávky 300 mg každý druhý týždeň bez úvodnej dávky. V priebehu klinických skúšaní sa priemerné  $\pm$ SD ustálené najnižšie koncentrácie pohybovali v rozmedzí od 55,3 $\pm$ 34,3  $\mu$ g/ml do 81,5 $\pm$ 43,9  $\mu$ g/ml pre dávky 300 mg podávané Q2W, od 172 $\pm$ 76,6  $\mu$ g/ml do 195 $\pm$ 71,7  $\mu$ g/ml pre dávky 300 mg podávané týždenne a od 29,2  $\pm$  18,7 do 36,5  $\pm$  22,2  $\mu$ g/ml pre dávky 200 mg podávané Q2W.

### Distribúcia

Distribučný objem dupilumabu približne 4,6 l bol odhadnutý na základe farmakokinetickej analýzy populácie a poukazuje na to, že dupilumab sa distribuuje predovšetkým v cievnom systéme.

### Biotransformácia

Osobitné štúdie o metabolizme neboli vykonané, pretože dupilumab je bielkovina. Predpokladá sa, že dupilumab sa odbúrava na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

## Eliminácia

Eliminácia dupilumabu sa uskutočňuje paralelnými lineárnymi a nelineárnymi cestami. Pri vyšších koncentráciách je eliminácia dupilumabu predovšetkým nesaturovateľnou proteolytickou cestou, kým pri nižších koncentráciách prevláda nelineárna saturovateľná IL-4R  $\alpha$  cieľovo-sprostredkovaná eliminácia. Po poslednej dávke dupilumabu 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W alebo 200 mg Q4W v rovnovážnom stave mediány časov klesli pod spodnú hranicu detekcie, boli odhadnuté na základe farmakokinetickej analýzy populácie, pohybovali sa od 9-13 týždňov u dospelých a dospievajúcich a boli približne 1,5-krát dlhšie u pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov a 2,5-krát dlhšie u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov.

## Linearita/ne-linearita

Následkom nelineárneho klírensu sa expozícia dupilumabu na základe merania oblasti pod krivkou času a koncentrácie zvyšuje s dávkou väčším ako úmerným spôsobom po jednorazovej subkutánnej dávke 75 – 600 mg.

## Osobitné skupiny populácie

### *Pohlavie*

Nebola zistená súvislosť medzi pohlavím a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie.

### *Starší ľudia*

Z 1 539 pacientov s atopickou dermatitídou vrátane pacientov s atopickou dermatitídou rúk a nôh, ktorí boli zahrnutí do 2. fázy štúdie dupilumabu s rozmedzím dávok alebo do 3. fázy placebom kontrolovaných štúdií, celkovo 71 pacientov bolo vo veku 65 rokov a starších. Hoci sa nezaznamenali žiadne rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi s atopickou dermatitídou, počet pacientov vo veku 65 rokov a vyššom nie je dostatočný na to, aby sa stanovilo, či ich odpoveď na podávaný liek je odlišná v porovnaní s odpoveďou mladších pacientov.

Nebola zistená súvislosť medzi vekom a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie. Avšak do tejto analýzy bolo zahrnutých iba 61 pacientov nad 65 rokov.

Z 1 977 pacientov s astmou vystavených dupilumabu bolo celkovo 240 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 39 pacientov vo veku 75 rokov a starších. Účinnosť a bezpečnosť v tejto vekovej skupine bola podobná v celej skúmanej populácii.

Iba 79 pacientov starších ako 65 rokov s CRSwNP bolo vystavených dupilumabu, z nich 11 pacientov malo 75 rokov alebo boli starší.

Zo 152 pacientov s PN vystavených účinku dupilumabu bolo celkovo 37 vo veku 65 rokov alebo vyššom. Celkovo 8 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo vyššom. Účinnosť a bezpečnosť v týchto vekových skupinách boli podobné ako v celkovej populácii štúdie.

Len 2 pacienti s EoE starší ako 65 rokov boli vystavení účinku dupilumabu.

Z 1 872 pacientov s CHOHP vystavených účinku dupilumabu bolo celkovo 1 071 vo veku 65 rokov a starších vrátane 244 pacientov vo veku 75 rokov a starších. Účinnosť a bezpečnosť v tejto vekovej skupine boli podobné ako v celkovej populácii štúdie.

### *Rasa*

Nebola zistená súvislosť medzi rasou a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nepredpokladá sa, že dupilumab, ako monoklonálna protilátka, podlieha významnej pečenej eliminácii. Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré hodnotia vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dupilumabu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nepredpokladá sa, že dupilumab, ako monoklonálna protilátka, podlieha významnej obličkovej eliminácii. Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré hodnotia vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dupilumabu. Farmakokinetická analýza populácie nestanovila, že mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek má klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu dupilumabu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii iba veľmi obmedzený počet údajov.

#### *Telesná hmotnosť*

Najnižšia koncentrácia dupilumabu bola nižšia u jedincov s vyššou telesnou hmotnosťou, bez významného vplyvu na účinnosť. V klinických štúdiách s CRSwNP bolo iba 6 pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 130$  kg.

#### *Pediatrická populácia*

##### Atopická dermatitída

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie vek neovplyvnil klírens dupilumabu u dospelých a u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov. U pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov sa klírens zvyšoval s vekom, no je prispôsobený odporúčanému dávkovaciemu režimu.

Farmakokinetika dupilumabu v pediatrickej populácii s atopickou dermatitídou (vo veku < 6 mesiacov) alebo s telesnou hmotnosťou < 5 kg nebola skúmaná.

U dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov s atopickou dermatitídou dostávajúcich dávku buď 200 mg (< 60 kg) alebo 300 mg ( $\geq 60$  kg) každý druhý týždeň (Q2W), bola priemerná ustálená  $\pm$ SD minimálna koncentrácia dupilumabu  $54,5 \pm 27,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

Pre deti vo veku od 6 do 11 rokov s atopickou dermatitídou, ktoré dostávali každý štvrtý týždeň (Q4W) dávku 300 mg ( $\geq 15$  kg) v AD-1652, bola priemerná ustálená  $\pm$ SD minimálna koncentrácia  $76,3 \pm 37,2$   $\mu\text{g/ml}$ . V 16. týždni v AD-1434 u detí vo veku od 6 do 11 rokov, ktorí začali s dávkou 300 mg ( $\geq 15$  kg) každý štvrtý týždeň (Q4W), a ktorých dávka sa zvýšila na 200 mg každý druhý týždeň (Q2W) ( $\geq 15$  až < 60 kg) alebo 300 mg ( $\geq 60$  kg) bola priemerná ustálená  $\pm$ SD minimálna koncentrácia  $108 \pm 53,8$   $\mu\text{g/ml}$ . Pre deti vo veku od 6 do 11 rokov, ktoré dostávali 300 mg Q4W vyvolala úvodná dávka 300 mg v 1. deň a v 15. deň podobnú expozíciu v rovnovážnom stave ako úvodná dávka 600 mg v 1. deň, na základe PK simulácií.

U detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s atopickou dermatitídou, ktoré dostávajú každé štyri týždne (Q4W) dávku 300 mg ( $\geq 15$  až < 30 kg) alebo 200 mg ( $\geq 5$  až < 15 kg) bola priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave  $\pm$ SD  $110 \pm 42,8$   $\mu\text{g/ml}$  a  $109 \pm 50,8$   $\mu\text{g/ml}$ , v uvedenom poradí.

##### Astma

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientov (< 6 rokov) s astmou nebola skúmaná.

Celkovo 107 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s astmou bolo zaradených do štúdie QUEST. Priemerné  $\pm$ SD ustálené najnižšie koncentrácie dupilumabu boli  $107 \pm 51,6$   $\mu\text{g/ml}$  a  $46,7 \pm 26,9$   $\mu\text{g/ml}$ , pre 300 mg a 200 mg podávané každý druhý týždeň, v uvedenom poradí. U dospievajúcich pacientov neboli po úprave telesnej hmotnosti pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely súvisiace s vekom.

V štúdií VOYAGE sa farmakokinetika dupilumabu skúmala u 270 pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou po subkutánnom podaní buď 100 mg Q2W (u 91 detí s hmotnosťou < 30 kg) alebo 200 mg Q2W (u 179 detí s hmotnosťou ≥ 30 kg). Distribučný objem dupilumabu približne 3,7 l sa odhadol pomocou analýzy populačnej farmakokinetiky. Ustálené koncentrácie sa dosiahli v 12. týždni. Priemerná ± SD ustálená koncentrácia v rovnovážnom stave bola 58,4 ± 28,0 µg/ml a 85,1 ± 44,9 µg/ml, v uvedenom poradí. Simulácia subkutánnej dávky 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg až < 30 kg a ≥ 30 kg až < 60 kg viedla k predpokladaným ustáleným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky podobným pozorovaným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky pri 200 mg Q2W (≥ 30 kg) a 100 mg Q2W (< 30 kg), v uvedenom poradí. Okrem toho simulácia subkutánnej dávky 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg až < 60 kg viedla k predpokladaným ustáleným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky podobným tým, ktoré sa ukázali ako účinné u dospelých a dospievajúcich. Po poslednej ustálenej dávke bol medián času poklesu koncentrácií dupilumabu pod dolnú hranicu detekcie, odhadnutý na základe analýzy populačnej farmakokinetiky, 14 až 18 týždňov pre 100 mg Q2W, 200 mg Q2W alebo 300 mg Q4W.

#### CRSwNP

CRSwNP sa za normálnych okolností u detí nevyskytuje. Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientov (< 18 rokov) s CRSwNP nebola skúmaná.

#### PN

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) s PN sa neskúmala.

#### Eozinofilná ezofagitída

Do štúdií TREET častí A a B bolo zaradených celkovo 35 dospievajúcich s eozinofilnou ezofagitídou vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg, ktorí dostávali dávku 300 mg každý týždeň (QW). Priemerná najnižšia koncentrácia dupilumabu v rovnovážnom stave ± SD bola 227 ± 95,3 µg/ml.

V klinickej štúdií (štúdia EoE KIDS časť A) sa farmakokinetika dupilumabu skúmala u 36 detí vo veku 1 až 11 rokov s EoE, ktoré dostávali dupilumab [≥ 5 až < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 až < 30 kg (200 mg Q2W) a ≥ 30 až < 60 kg (300 mg Q2W)], priemerná ± SD minimálna koncentrácia dupilumabu v rovnovážnom stave bola 163±60,8 µg/ml.

Simulácie pre pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov sa vykonali s populačným farmakokinetickým modelom na predpovedanie minimálnych koncentrácií dupilumabu v rovnovážnom stave nasledovne: ≥ 15 až < 30 kg pri podávaní dávky 200 mg Q2W (170±78 µg/ml); ≥ 30 až < 40 kg pri podávaní dávky 300 mg Q2W (158±63 µg/ml); alebo ≥ 40 kg pri podávaní dávky 300 mg QW (276±99 µg/ml). Minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave sa simulovali aj u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov a pacientov od ≥ 30 do < 40 kg, ktorí dostávali dávku 300 mg Q2W (159±61 µg/ml).

#### CHOCHP

CHOCHP sa u detí bežne nevyskytuje. Farmakokinetika dupilumabu sa u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) s CHOCHP neskúmala.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní (vrátane farmakologických koncových ukazovateľov bezpečnosti) a štúdií reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagénny potenciál dupilumabu nebol hodnotený, avšak predpokladá sa, že monoklonálne protilátky nemenia DNA alebo chromozómy.

Štúdie karcinogenity dupilumabu neboli vykonané. Hodnotenia dostupných dôkazov súvisiacich s inhibíciou IL-4R $\alpha$  a toxikologických údajov na zvieratách s náhradnými protilátkami nenaznačujú zvýšený karcinogénny potenciál dupilumabu.

Počas reprodukčnej toxikologickej štúdie vykonanej na opiciach, v ktorej sa použili náhradné protilátky špecifické pre opice IL-4R $\alpha$ , sa pri dávkach, ktoré saturujú IL-4R $\alpha$ , nezaznamenali žiadne abnormality u plodu.

Vylepšená štúdia o prednatálnom a postnatálnom vývine nepreukázala nepriaznivé účinky na materské zvieratá alebo ich potomkov až do 6 mesiacov po pôrode/po narodení.

Štúdie o fertilitate, ktoré sa vykonávali na samcoch a samiciach myší s použitím náhradných protilátok proti IL-4R $\alpha$ , nepreukázali žiadne poškodenie fertility (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-arginínium-monohydrochlorid  
L-histidín  
L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát  
Polysorbát 80 (E 433)  
Octan sodný, trihydrát  
Kyselina octová, ľadová (E260)  
Sacharóza  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero môžu vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránené pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto vyhradené na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume expirácie.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke ( 2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2 ml roztoku v silikonizovanej naplnenej injekčnej striekačke z číreho skla typu 1 s krytom na ihlu , s nasadenou fixovanou nerezovou ihlou s tenkou stenou s kalibrom 27 a dĺžkou 12,7 mm.

Veľkosť balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 2 naplnené injekčné striekačky
- Multibalenie obsahujúce 6 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 2)

Naplnené pero je dostupné buď s okrúhlym uzáverom a oválnym kontrolným okienkom ohraničeným šípkou, alebo so štvorcovým uzáverom s ryhami a oválnym kontrolným okienkom bez šíčky.

#### Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2 ml roztoku v silikonizovanej injekčnej striekačke z číreho skla typu 1 v naplnenom injekčnom pere, s nasadenou fixovanou nerezovou ihlou s tenkou stenou s kalibrom 27 a dĺžkou 12,7 mm.

Veľkosť balenia:

- 1 naplnené injekčné pero
- 2 naplnené injekčné perá
- 6 naplnené injekčných pier
- Multibalenie obsahujúce 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Úplné pokyny na podanie Dupixentu v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý. Ak je roztok zakalený, zafarbený alebo obsahuje viditeľné častice, roztok sa nesmie použiť.

Po vytiahnutí naplnenej injekčnej striekačky 300 mg alebo naplneného injekčného pera z chladničky je potrebné počkať 45 minút, aby Dupixent pred aplikáciou dosiahol izbovú teplotu do 25 °C.

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero nesmú byť vystavené teplu alebo priamemu slnečnému svetlu a nesmie sa nimi triasť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po použití vhodte injekčnú striekačku alebo injekčné pero do nádoby určenej na likvidáciu ihlích a ostrých predmetov a zlikvidujte ich v súlade s miestnymi požiadavkami. Nádobu nerecyklujte.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. septembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobnejšie informácie o lieku sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Dupilumab 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

### Dupilumab 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené injekčné pero na jednorazové použitie obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

Dupilumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa tvorí v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO, Chinese Hamster Ovary) technológiou rekombinantnej DNA.

### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg dávke (1,14 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý sterilný roztok, ktorý neobsahuje viditeľné častice, s pH približne 5,9.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Atopická dermatitída

##### *Dospelí a dospievajúci*

Dupixent je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov a starším, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

##### *Deti vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov*

Dupixent je indikovaný na liečbu závažnej atopickej dermatitídy u detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

#### Astma

##### *Dospelí a dospievajúci*

Dupixent je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším ako doplnková udržiavacia liečba závažnej astmy so zápalom typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtom eozinofilov a/alebo zvýšením frakcie vydychovaného oxidu dusnatého (FeNO), pozri časť 5.1, ktorí sú nedostatočne liečení s vysokou dávkou inhalačných kortikosteroidov (ICS) a ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

#### *Deti vo veku od 6 do 11 rokov*

Dupixent je indikovaný deťom vo veku od 6 do 11 rokov ako doplnková udržiavacia liečba závažnej astmy so zápalom typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtom eozinofilov a/alebo zvýšenou frakciou vydychovaného oxidu dusnatého (FeNO), pozri časť 5.1, ktorí sú nedostatočne liečení vysokou dávkou inhalačných kortikosteroidov (ICS) a ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

#### Eozinofilná ezofagitída (*eosinophilic esophagitis*, EoE)

Dupixent je indikovaný na liečbu eozinofilnej ezofagitídy dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 1 roka a starším s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní konvenčnou medikamentóznou liečbou, netolerujú ju alebo nie sú kandidátmi na konvenčnú medikamentóznou liečbu (pozri časť 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu majú začať zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou ochorení, pre ktoré je dupilumab indikovaný (pozri časť 4.1).

### Dávkovanie

#### Atopická dermatitída

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka dupilumabu u dospelých pacientov je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje dávka 300 mg podávaná každý druhý týždeň formou subkutánnej injekcie.

##### *Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov)*

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov je uvedená v Tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u detí a dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

#### *Deti vo veku od 6 do 11 rokov*

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 až 11 rokov je popísaná v Tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u detí vo veku 6 až 11 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg každé 4 týždne (Q4W)*, začína 4 týždne po podaní dávky na 15. deň |

|                  |                              |                                 |
|------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 60 kg alebo viac | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg každý druhý týždeň (Q2W) |
|------------------|------------------------------|---------------------------------|

\* na základe posúdenia lekára sa môže u pacientov s telesnou hmotnosťou 15 kg až menej ako 60 kg zvýšiť dávka na 200 mg Q2W.

#### Deti vo veku 6 mesiacov do 5 rokov

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov je opísaná v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Dávka dupilumabu na subkutánne podávanie u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s atopickou dermatitídou**

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky           |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg každé 4 týždne (Q4W) |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg každé 4 týždne (Q4W) |

Dupilumab sa môže podávať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo bez nich. Môžu sa používať lokálne inhibítory kalcineurínu, majú sa však podávať iba na problémové miesta, napr. na tvár, krk, intertriginózne miesta a oblasť genitálií.

Ukončenie liečby je potrebné zvážiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázala žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby atopickej dermatitídy. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou na začiatku liečby môže následne dôjsť k zlepšeniu až po 16 týždňoch nepretržitej liečby. Ak sa prerušenie liečby dupilumabom stane nevyhnutným, pacienti môžu byť úspešne liečení znovu.

#### *Astma*

##### *Dospelí a dospievajúci*

Odporúčaná dávka dupilumabu u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších) je:

- Úvodná dávka je 400 mg (dve 200 mg injekcie), po ktorej nasleduje subkutánne podaná injekcia 200 mg každý druhý týždeň.
- U pacientov so závažnou astmou, a ktorí sú liečení perorálnymi kortikosteroidmi alebo u pacientov so závažnou astmou a komorbidnou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou alebo u dospelých s komorbidnou závažnou chronickou rinosinúzitídou s nazálnou polypózou je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje subkutánne podaná injekcia 300 mg každý druhý týždeň.

#### Deti vo veku od 6 do 11 rokov

Odporúčaná dávka dupilumabu u detí vo veku 6 až 11 rokov je popísaná v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou**

| Telesná hmotnosť         | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                        |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg    | 300 mg každé 4 týždne (Q4W)                                             |
| 30 kg až menej ako 60 kg | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W)<br>alebo<br>300 mg každé 4 týždne (Q4W) |
| 60 kg alebo viac         | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W)                                         |

U pediatrických pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou a komorbidnou závažnou atopickou dermatitídou, sa má podľa schválenej indikácie dodržiavať odporúčaná dávka uvedená v Tabuľke 2.

Pacienti, ktorí súbežne dostávajú perorálne kortikosteroidy môžu znížiť svoju dávku steroidov v prípade, že došlo ku klinickému zlepšeniu s dupilumabom (pozri časť 5.1). Zníženie dávky steroidov má byť postupné (pozri časť 4.4).

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu. Potreba pokračovania v liečbe sa má zvažovať aspoň na ročnej báze, a to na základe miery kontroly astmy pacientom, ktorú určí lekár.

#### *Eozinofilná ezofagitída (EoE)*

Odporúčaná dávka dupilumabu pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku 1 roka a staršie s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg je uvedená v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Dávka dupilumabu na subkutánne podanie u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 1 roka a starších s EoE**

| Telesná hmotnosť      | Dávka                           |
|-----------------------|---------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg | 200 mg každý druhý týždeň (Q2W) |
| 30 až menej ako 40 kg | 300 mg každý druhý týždeň (Q2W) |
| 40 kg alebo viac      | 300 mg každý týždeň (QW)        |

Dupilumab je určený na dlhodobú liečbu.

#### Vynechanie dávky

Ak sa vynechá týždenná dávka, podajte dávku čo najskôr a začnite novú schému podávania, ktorá sa bude aplikovať od tohto dátumu.

Ak sa vynechá dávka podávaná každý druhý týždeň, podajte injekciu do 7 dní od vynechania dávky a potom pokračujte v pôvodnej schéme podávania liečby pacienta. Ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte do nasledujúcej dávky podľa pôvodnej schémy podávania liečby.

Ak sa vynechá dávka podávaná každé 4 týždne, podajte injekciu do 7 dní od vynechania dávky a potom pokračujte v pôvodnej schéme podávania liečby pacienta. Ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, podajte dávku a začnite novú schému podávania liečby, ktorá sa bude aplikovať od tohto dátumu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene údaje nie sú k dispozícii (pozri časť 5.2).

##### *Telesná hmotnosť*

Neodporúča sa žiadna úprava dávky podľa telesnej hmotnosti u pacientov s astmou vo veku 12 rokov a starších alebo u dospelých s atopickou dermatitídou (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s atopickou dermatitídou mladších ako 6 mesiacov nebola stanovená. Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s telesnou hmotnosťou < 5 kg nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí so závažnou astmou mladších ako 6 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u detí s EoE vo veku do 1 roka alebo s telesnou hmotnosťou < 15 kg neboli stanovené.

### Spôsob podávania

#### Subkutánne podávanie

Dupilumab naplnený v injekčnom pere je určený na použitie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších. Dupilumab naplnený v injekčnej striekačke je určený na použitie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších.

Dupilumab naplnený v injekčnom pere nie je určený na použitie u detí vo veku do 2 rokov.

Dupilumab sa podáva subkutánnou injekciou do stehna alebo brucha, okrem 5 cm oblasti okolo pupka. V prípade aplikácie injekcie inou osobou, sa môže podať aj do ramena.

Každá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero je iba na jednorazové použitie.

Pri indikáciách, ktoré si vyžadujú úvodnú dávku 400 mg (pozri Dávkovanie v časti 4.2), sa majú podať dve 200 mg injekcie dupilumabu za sebou na rôzne miesta podania injekcie.

Pri každom podaní injekcie sa odporúča striedať miesta vpichu. Dupilumab sa nesmie podávať do kože, ktorá je citlivá, poškodená alebo na miesta, kde sú modriny alebo jazvy.

Dupilumab si môže podať aj sám pacient alebo mu ho môže podať jeho ošetrovateľ, ak zdravotnícky pracovník rozhodne, že je to vhodné. Pacientom a/alebo ošetrovateľom sa musí pred podávaním dupilumabu poskytnúť školenie o jeho príprave a podávaní podľa Návodu na použitie (Instructions for Use, IFU), ktorý sa nachádza na konci písomnej informácie pre používateľa. U detí vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby dupilumab podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospelšej osoby. Deťom vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 rokov má dupilumab podávať ošetrovateľ.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Akútne exacerbácie astmy alebo CHOCHP

Dupilumab sa nemá používať na liečbu akútnych príznakov ani pri akútnych zhoršeniach astmy alebo CHOCHP. Dupilumab sa nemá používať na liečbu akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus.

#### Kortikosteroidy

Systémové, topické alebo inhalačné kortikosteroidy sa nemajú prestať užívať náhle po začatí liečby dupilumabom. Ak je to vhodné, dávka kortikosteroidov sa má znižovať postupne a pod dohľadom lekára. Zníženie dávky kortikosteroidov môže byť sprevádzané systémovými príznakmi vysadenia a/alebo odkryje stav, ktorý bol predtým potlačený liečbou systémovými kortikosteroidmi.

Zápalové biomarkery typu 2 môžu byť potlačené použitím systémových kortikosteroidov. Toto je potrebné vziať do úvahy pri stanovení statusu typu 2 u pacientov užívajúcich perorálne kortikosteroidy (pozri časť 5.1).

### Precitlivosť

Ak sa objaví systémová hypersenzitívna reakcia (okamžitá alebo oneskorená), podávanie dupilumabu sa musí ihneď ukončiť a musí sa začať s príslušnou liečbou. Boli hlásené prípady anafylaktickej reakcie, angioedému a sérovej choroby/reakcií podobných sérovej chorobe. Anafylaktické reakcie a angioedém sa vyskytli v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po injekcii dupilumabu (pozri časť 4.8).

### Eozinofilné stavy

U dospelých pacientov liečených dupilumabom, ktorí sa zúčastnili vývojového programu pre astmu, boli hlásené prípady eozinofilovej pneumónie a prípady vaskulitídy konzistentné s eozinofilovou granulomatózou s polyangiitídou (EGPA). U dospelých pacientov s komorbidnou astmou, liečených dupilumabom alebo placebom, v CRSwNP vývojovom programe boli hlásené prípady vaskulitídy konzistentné s EGPA. U pacientov s eozinofiliou majú lekári venovať pozornosť vaskulitickej vyrážke, zhoršeniu pľúcnych symptómov, kardiálnym komplikáciám a/alebo neuropatii. Pacienti liečení na astmu môžu mať závažnú systémovú eozinofiliu, niekedy sprevádzanú klinickými príznakmi eozinofilovej pneumónie alebo vaskulitídy konzistentnej s eozinofilovou granulomatózou s polyangiitídou, ochoreniami ktoré sú často liečené systémovými kortikosteroidmi. Tieto udalosti môžu byť zvyčajne, nie však vždy, spájané so znížením dávky perorálnych kortikosteroidov.

### Nákaza helmintami

Pacienti so známou nákazou helmintami boli z účasti v klinických štúdiách vylúčení. Dupilumab môže ovplyvňovať imunitnú odpoveď voči nákaze helmintami inhibíciou signálnych dráh IL-4/IL-13. Pacienti s už prítomnou nákazou helmintami sa musia liečiť ešte pred začiatkom liečby dupilumabom. Ak sa pacienti nakazia počas liečby dupilumabom a nereagujú na antihelmintickú liečbu, liečba dupilumabom sa musí prerušiť až do vymiznutia infekcie. Prípady enterobiózy boli hlásené u detí vo veku 6 až 11 rokov, ktoré sa zúčastnili na programe rozvoja detskej astmy (pozri časť 4.8).

### Udalosti súvisiace s konjunktivitídou a keratitídou

V súvislosti s dupilumabom boli hlásené prípady konjunktivitídy a keratitídy, prevažne u pacientov s atopickou dermatitídou. U niektorých pacientov boli hlásené poruchy videnia (napr. rozmazané videnie) spojené s konjunktivitídou alebo keratitídou (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby nové príznaky porúch videnia alebo ich zhoršenie, hlásili svojmu lekárovi. Pacienti liečení dupilumabom, u ktorých sa vyskytla konjunktivitída, ktorá neustupuje po štandardnej liečbe, alebo prejavy a príznaky naznačujúce keratitídu, majú podľa potreby podstúpiť oftalmologické vyšetrenie (pozri časť 4.8).

### Pacienti s komorbidnou astmou

Pacienti liečení dupilumabom, ktorí majú zároveň komorbidnú astmu, nesmú upravovať alebo ukončiť svoju liečbu astmy bez konzultácie so svojím lekárom. Pacienti s komorbidnou astmou musia byť po ukončení liečby dupilumabom starostlivo sledovaní.

#### Očkovania

Súbežnému použitiu živých a živých atenuovaných očkovacích látok s dupilumabom sa treba vyhnúť, pretože klinická bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené. Odporúča sa, aby boli pacienti zaočkovaní živou alebo živou atenuovanou očkovacou látkou v súlade s aktuálnymi očkovacími odporúčaniami pred začatím liečby dupilumabom. U pacientov liečených dupilumabom nie sú dostupné klinické údaje na podporu konkrétnejšieho usmernenia na podávanie živých alebo živých atenuovaných očkovacích látok. Imunitné odpovede na očkovaciu látku Tdap a meningokokovú polysacharidovú očkovaciu látku boli hodnotené (pozri časť 4.5).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo.

#### Polysorbát 80 (E433)

Tento liek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg dávke (1,14 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Imunitná odpoveď na očkovanie sa hodnotila v štúdiu, v ktorej boli pacienti s atopickou dermatitídou liečení 300 mg dávkou dupilumabu jedenkrát za týždeň po dobu 16 týždňov. Po 12 týždňoch podávania dupilumabu boli pacienti zaočkovaní vakcínou Tdap (dependentná od T-buniek) a meningokokovou polysacharidovou vakcínou (independentná od T-buniek), pričom sa imunitná odpoveď hodnotila po 4 týždňoch. Odpoveď protilátok na vakcínu proti tetanu i na meningokokovú polysacharidovú vakcínu bola podobná u pacientov liečených dupilumabom, ako i u pacientov, ktorí dostávali placebo. Žiadne nežiaduce interakcie medzi oboma neživými vakcínami a dupilumabom neboli počas štúdie zaznamenané.

Vzhľadom k tomu môžu byť pacienti liečení dupilumabom súbežne zaočkovaní inaktívnymi alebo neživými vakcínami. Pre informácie o živých očkovacích látkach pozri časť 4.4

V klinickej štúdiu sa u pacientov s atopickou dermatitídou hodnotil účinok dupilumabu na farmakokinetiku (FK) substrátov CYP. Údaje zozbierané z tejto štúdie nepoukazujú na klinicky významný účinok dupilumabu na aktivitu CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2C9.

Účinok dupilumabu na FK súbežne podávaných liekov sa neočakáva. Z populačnej analýzy vyplýva, že súbežne užívané zvyčajné lieky nemajú vplyv na farmakokinetiku dupilumabu pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

O podávaní dupilumabu tehotným ženám je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Dupilumab sa môže podávať počas tehotenstva iba v tom prípade, ak jeho potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa dupilumab vylučuje do ľudského materského mlieka alebo, či sa po užití systematicky vstrebáva. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu dupilumabom, pričom sa musí zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali zhoršenie (poškodenie) fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Dupilumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pri atopickej dermatitíde, astme a CRSwNP boli reakcie v mieste podania injekcie (vrátane erytému, edému, pruritu, bolesti a opuchu), konjunktivitída, alergická konjunktivitída, artralgia, herpes na ústach a eozinofília. Pri EoE a CHOCHP sa v mieste podania injekcie hlásila ďalšia nežiaduca reakcia tvorba modrín. Pri CHOCHP boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie stvrdnutie v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie a dermatitída v mieste podania injekcie. Boli hlásené zriedkavé prípady sérovej choroby/reakcie podobné sérovej chorobe, anafylaktickej reakcie a ulceratívnej keratitídy (pozri časť 4.4).

#### Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Údaje o bezpečnosti dupilumabu uvedené v tabuľke 6 boli prevažne odvodené z 12 randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré zahŕňali pacientov s atopickou dermatitídou, astmou a s CRSwNP. Tieto štúdie zahŕňali 4 206 pacientov, ktorí dostávali dupilumab a 2 326 pacientov, ktorí dostávali placebo počas kontrolovaného obdobia, predstavujú celkový bezpečnostný profil dupilumabu.

V tabuľke 6 je zoznam nežiaducich reakcií zaznamenaných v klinických skúšaníach pre atopickú dermatitídu, astmu a CRSwNP a/alebo po uvedení na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, ktoré sú zaradené do nasledovných kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 6: Zoznam nežiaducich reakcií**

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Frekvencia</b>        | <b>Nežiaduca reakcia</b>                                                                             |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcie a nákazy</i>                                | Časté                    | Konjunktivitída*<br>Herpes na ústach*                                                                |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>              | Časté                    | Eozinofília                                                                                          |
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                       | Menej časté<br>Zriedkavé | Angioedém <sup>#</sup><br>Anafylaktická reakcia<br>Sérová choroba<br>Reakcie podobné sérovej chorobe |
| <i>Poruchy oka</i>                                      | Časté                    | Alergická konjunktivitída*                                                                           |

|                                                                   |             |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Menej časté | Keratitída* <sup>#</sup><br>Blefaritída* <sup>†</sup><br>Svrbenie očí* <sup>†</sup><br>Suché oko* <sup>†</sup> |
|                                                                   | Zriedkavé   | Ulcerózna keratitída* <sup>†#</sup>                                                                            |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | Menej časté | Vyrážka na tvári <sup>#</sup>                                                                                  |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | Časté       | Artralgia <sup>#</sup>                                                                                         |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 | Časté       | Reakcie v mieste podania injekcie (zahŕňa erytém, edém, pruritus, bolesť, opuch a tvorba modrín)               |

\*poruchy oka a perorálny herpes sa vyskytovali prevažne v štúdiách atopickej dermatitídy.

<sup>†</sup>v štúdiách atopickej dermatitídy boli frekvencie výskytu svrbenia očí, blefaritídy a suchého oka časté a pri ulceratívnej keratitíde menej časté.

<sup>#</sup> z hlásení po uvedení na trh.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Precitlivenosť*

Po podaní dupilumabu boli hlásené prípady anafylaktických reakcií, angioedému a sérovej choroby/reakcií podobných sérovej chorobe (pozri časť 4.4).

#### *Konjunktivitída a keratitída a súvisiace udalosti*

Konjunktivitída a keratitída sa vyskytovali častejšie u pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí užívali dupilumab, v porovnaní s pacientmi v štúdiách s atopickou dermatitídou, ktorí užívali placebo. Väčšina pacientov s konjunktivitídou alebo keratitídou sa uzdravila alebo uzdravovala počas obdobia liečby. V dlhodobej OLE štúdii atopickej dermatitídy bola príslušná miera výskytu konjunktivitídy a keratitídy počas 5 rokov podobná tým, ktoré boli v ramene s dupilumabom v placebom kontrolovaných štúdiách atopickej dermatitídy. Frekvencia konjunktivitídy a keratitídy u pacientov s astmou a CHOCHP bola nízka a bola podobná u pacientov používajúcich dupilumab a u pacientov používajúcich placebo. U pacientov s CRSwNP a prurigo nodularis (PN) bola frekvencia konjunktivitídy vyššia v skupine s dupilumabom ako s placebom, ale bola nižšia v porovnaní s frekvenciou pozorovanou u pacientov s atopickou dermatitídou. Vo vývojových programoch CRSwNP alebo PN neboli hlásené žiadne prípady keratitídy. U pacientov s EoE bola frekvencia konjunktivitídy nízka a podobná medzi skupinami s dupilumabom a placebom. Vo vývojovom programe EoE sa nevyskytli žiadne prípady keratitídy (pozri časť 4.4).

#### *Herpetický ekzém*

V 16-týždňových štúdiách atopickej dermatitídy u dospelých s monoterapiou bol herpetický ekzém hlásený u < 1 % v skupine pacientov, ktorí dostávali dupilumab a u < 1 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. V 52-týždňovej štúdii atopickej dermatitídy u dospelých, dupilumab + TCS, bol herpetický ekzém hlásený u 0,2 % v skupine pacientov, ktorým sa podával dupilumab + TCS a u 1,9 % v skupine pacientov placebo + TCS. Tieto miery ostávali stabilné počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225).

#### *Eozinofília*

Pacienti liečení dupilumabom mali väčšie priemerné úvodné zvýšenie počtu eozinofilov oproti východiskovému stavu v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení placebom pri indikáciách atopickej dermatitídy, astmy, CRSwNP a CHOCHP. Počet eozinofilov počas liečby v štúdii klesol takmer na východiskové hodnoty a počas otvorenej rozšírenej štúdie bezpečnosti (TRAVERSE) u pacientov s astmou sa vrátil na východiskovú hodnotu. Priemerná hladina eozinofilov v krvi klesla na dolnú východiskovú hodnotu v 20. týždni a udržiavala sa počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225).

V porovnaní s placebom sa pri PN (PRIME a PRIME2) nepozorovalo žiadne zvýšenie priemerného počtu eozinofilov v krvi. Počas podávania skúmanej liečby pri EoE a CHOCHP (štúdie BOREAS a NOTUS) klesli priemerné počty a medián počtov eozinofilov v krvi takmer na východiskovú hodnotu alebo zostal pod východiskovými hladinami.

Eozinofília vyžadujúca si liečbu ( $\geq 5000$  buniek/ $\mu$ l) bola hlásená u  $< 3$  % pacientov liečených dupilumabom a u  $< 0,5$  % pacientov liečených placebom (štúdie SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST a VOYAGE; SINUS-24 a SINUS-52, PRIME a PRIME2; TREET časti A a B; štúdie BOREAS a NOTUS).

Eozinofília vyžadujúca si liečbu ( $\geq 5\,000$  buniek/ $\mu$ l) sa hlásila u 8,4 % pacientov liečených dupilumabom a u 0 % pacientov liečených placebom v štúdiu AD-1539, s mediánom poklesu počtu eozinofilov pod východiskovú hodnotu na konci obdobia liečby.

### *Infekcie*

V 16-týždňových klinických štúdiách atopickej dermatitídy u dospelých s monoterapiou boli závažné infekcie hlásené u 1,0 % pacientov, ktorí dostávali placebo a u 0,5 % pacientov liečených dupilumabom. V 52-týždňovej štúdiu atopickej dermatitídy CHRONOS u dospelých boli závažné infekcie hlásené u 0,6 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo a u 0,2 % pacientov liečených dupilumabom. Miera výskytu závažných infekcií bola počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdiu (AD-1225) stabilná.

V bezpečnostných súhrnoch klinických štúdií pre astmu nebolo pozorované žiadne zvýšenie celkovej incidencie infekcií s dupilumabom v porovnaní s placebom. V 24-týždňovom bezpečnostnom súhrne boli hlásené závažné infekcie u 1,0 % pacientov liečených dupilumabom a u 1,1 % pacientov liečených placebom. V 52-týždňovej QUEST štúdiu boli hlásené závažné infekcie u 1,3 % pacientov liečených dupilumabom a u 1,4 % pacientov liečených placebom.

V bezpečnostných súhrnoch klinických štúdií pre CRSwNP nebolo pozorované žiadne zvýšenie celkovej incidencie infekcií s dupilumabom v porovnaní s placebom. V 52-týždňovej štúdiu SINUS-52 boli zaznamenané závažné infekcie u 1,3 % pacientov liečených s dupilumabom a u 1,3 % pacientov liečených s placebom.

V bezpečnostnom súhrne klinických štúdií pre PN sa po podaní dupilumabu v porovnaní s placebom nepozorovalo žiadne zvýšenie celkového výskytu infekcií. V bezpečnostnom súhrne sa závažné infekcie hlásili u 1,3 % pacientov liečených dupilumabom a 1,3 % pacientov liečených placebom.

V bezpečnostnom súhrne štúdií TREET (časti A a B) pre EoE bol celkový výskyt infekcií numericky vyšší pri dupilumabe (32,0 %) v porovnaní s placebom (24,8 %) v 24. týždni. V štúdiu EoE KIDS (časť A) bol celkový výskyt infekcií numericky vyšší pri placebe (41,2 %) v porovnaní s dupilumabom (35,8 %). V 24-týždňovom bezpečnostnom súhrne štúdií EoE TREET (časti A a B) sa závažné infekcie hlásili u 0,5 % pacientov liečených dupilumabom a u 0 % pacientov liečených placebom. V štúdiu EoE KIDS (časť A) sa nehlásili žiadne závažné infekcie. Infekcie horných dýchacích ciest pozostávajúce z niekoľkých pojmov vrátane, no nie výlučne, COVID-19, sinusitída a infekcia horných dýchacích ciest boli numericky vyššie pri dupilumabe (17,2 %) v porovnaní s placebom (10,3 %) v štúdiách EoE TREET (časť A a B) a s dupilumabom (26,9 %) v porovnaní s placebom (20,6 %) v štúdiu EoE KIDS (časť A).

V bezpečnostnom súhrne klinických štúdií pre CHOCHP sa po podaní dupilumabu v porovnaní s placebom nepozorovalo žiadne zvýšenie celkového výskytu infekcií. Závažné infekcie sa hlásili u 4,9 % pacientov liečených dupilumabom a 4,8 % pacientov liečených placebom.

### *Imunogenita*

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenity s dupilumabom.

Odpovede na protilátky proti lieku (Antidrug-Antibodies, ADA) vo všeobecnosti nesúviseli s vplyvom na expozíciu, bezpečnosť a účinnosť dupilumabu.

Približne u 5 % pacientov s atopickou dermatitídou, astmou alebo CRSwNP, ktorí užívali dupilumab 300 mg Q2W počas 52 týždňov sa objavili ADA proti dupilumabu; približne 2 % vykazovali pretrvávajúce ADA odpovede a približne 2 % mali neutralizujúce protilátky. Podobné výsledky sa pozorovali u dospelých pacientov s PN, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg Q2W počas 24 týždňov, u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 11 rokov) s atopickou dermatitídou, ktorí dostávali dupilumab buď 200 mg Q2W, 200 mg Q4W alebo 300 mg Q4W počas 16 týždňov a pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou, ktorí dostávali dupilumab 100 mg Q2W alebo 200 mg Q2W počas 52 týždňov. Podobné ADA odpovede boli pozorované u dospelých pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí boli liečení dupilumabom počas 5 rokov v dlhodobej OLE štúdii (AD-1225).

Približne u 16 % dospievajúcich pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí dostávali dupilumab 300 mg alebo 200 mg Q2W počas 16 týždňov sa vyvinuli protilátky na dupilumab; približne 3 % vykazovali perzistentné ADA odpovede a približne 5 % malo neutralizujúce protilátky.

Približne u 9 % pacientov s astmou, ktorí užívali dupilumab 200 mg Q2W počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; približne 4 % vykazovali pretrvávajúce ADA odpovede a približne 4 % mali neutralizujúce protilátky.

Približne u 1 % pacientov vo veku 1 roka a starších s EoE, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  až  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  až  $< 30$  kg) alebo 100 mg Q2W ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg) počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; odpovede na ADA neboli ani pretrvávajúce, ani neutralizujúce.

Približne u 8 % pacientov s CHOCHP, ktorí dostávali dupilumab v dávke 300 mg Q2W počas 52 týždňov, sa vytvorili protilátky proti dupilumabu; približne 3 % vykazovali pretrvávajúce odpovede na ADA a približne 3 % mali neutralizujúce protilátky.

Bez ohľadu na vek alebo populáciu, bolo v štúdiách v skupine s placebom až 7 % pacientov pozitívnych na protilátky proti dupilumabu; až 3 % vykazovali pretrvávajúce odpovede na ADA a až 2 % malo neutralizujúce protilátky.

U menej ako 1 % pacientov, ktorí dostávali dupilumab v schválenom dávkovacom režime, sa objavil vysoký titer ADA odpovedí, ktorý mal súvislosť so zníženou expozíciou a účinnosťou. Okrem toho sa u jedného pacienta zaznamenala sérová choroba a u jedného pacienta reakcia podobná sérovej chorobe ( $< 0,1$  %), ktoré súviseli s vysokým titrom ADA (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

#### *Atopická dermatitída*

##### Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená v štúdii s 250 pacientmi vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD-1526). Bezpečnostný profil dupilumabu u týchto pacientov počas sledovaného 16. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu v štúdiách u dospelých s atopickou dermatitídou.

##### Deti vo veku 6 až 11 rokov

Bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v štúdii s 367 pacientmi vo veku 6 až 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou (AD-1652). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu so súbežným TCS do 16. týždňa podobný bezpečnostnému profilu zo štúdií s dospelými a dospievajúcimi s atopickou dermatitídou.

#### Deti vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Bezpečnosť dupilumabu so súbežným TCS sa hodnotila v štúdií so 161 pacientmi vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, ktorá zahŕňala podskupinu 124 pacientov so závažnou atopickou dermatitídou (AD-1539). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu so súbežným TCS do 16. týždňa podobný bezpečnostnému profilu zo štúdií s dospelými a pediatrickými pacientmi s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 17 rokov.

#### Atopická dermatitída rúk a nôh

Bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená u 27 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou rúk a nôh (AD-1924). U týchto pacientov bol bezpečnostný profil dupilumabu do 16. týždňa konzistentný s bezpečnostným profilom zo štúdií s dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku od 6 mesiacov a starších so stredne závažnou až závažnou AD.

#### *Astma*

#### Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Do 52-týždňovej štúdie QUEST bolo zaradených celkovo 107 dospievajúcich s astmou vo veku 12 až 17 rokov s astmou. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný tomu ako u dospelých.

Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená u 89 dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou zaradených do otvorenej rozšírenej štúdie (TRAVERSE). V tejto štúdii boli pacienti sledovaní až do 96 týždňov. Bezpečnostný profil dupilumabu v TRAVERSE bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách astmy s dĺžkou liečby až do 52 týždňov.

#### Deti vo veku 6 až 11 rokov

U detí vo veku od 6 do 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou (VOYAGE) bola dodatočná nežiaduca reakcia enterobiózy hlásená u 1,8 % (5 pacientov) v skupinách s dupilumabom a u žiadneho pacienta v skupine s placebom. Všetky prípady enterobiózy boli mierne až stredne závažné a pacienti sa zotavili pomocou antihelmintickej liečby bez prerušenia liečby dupilumabom.

U detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou bola eozinofília (eozinofily v krvi  $\geq 3\ 000$  buniek/ml alebo považovaná skúšajúcim za nežiaducu udalosť) hlásená v 6,6 % skupín s dupilumabom a 0,7 % v skupine s placebom. Väčšina prípadov eozinofílie bola mierna až stredne závažná a nebola sprevádzaná klinickými príznakmi. Tieto prípady boli prechodné, časom sa znížili a nevedli k prerušeniu liečby dupilumabom.

Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v otvorenej predĺženej štúdii (EXCURSION) u detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou, ktoré sa predtým zúčastnili štúdie VOYAGE. Z 365 pacientov, ktorí vstúpili do štúdie EXCURSION, 350 ukončilo 52 týždňov liečby a 228 pacientov ukončilo kumulatívnu dĺžku liečby 104 týždňov (štúdia VOYAGE a EXCURSION). Dlhodobý bezpečnostný profil dupilumabu v štúdii EXCURSION bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotnej štúdii s astmou (VOYAGE) počas 52 týždňov liečby.

#### *EoE*

#### Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

Do štúdií TREET (časti A a B) bolo zaradených celkovo 99 dospievajúcich s EoE vo veku 12 až 17 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelých.

#### Deti vo veku 1 až 11 rokov

Bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v klinickom skúšaní so 101 deťmi vo veku 1 až 11 rokov s EoE (štúdia EoE KIDS časť A). Bezpečnostný profil dupilumabu u týchto pacientov bol do 16. týždňa

podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov s EoE.

Celkovo bola 98 pacientom, ktorí ukončili časť A, poskytnutá možnosť zaradenia do 36-týždňového obdobia predĺženia aktívnej liečby (štúdia EoE-KIDS časť B). Bezpečnostný profil dupilumabu bol do 52. týždňa podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni.

#### Dlhodobá bezpečnosť

##### *Atopická dermatitída*

Bezpečnostný profil dupilumabu + TCS (CHRONOS) u dospelých pacientov s atopickou dermatitídou počas 52. týždňa bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 16. týždni. Dlhodobá bezpečnosť dupilumabu bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdii pacientov vo veku 6 mesiacov až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD-1434). Bezpečnostný profil dupilumabu u pacientov sledovaný počas 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdii AD-1526, AD-1652 a AD-1539. Dlhodobý bezpečnostný profil dupilumabu pozorovaný u detí a dospievajúcich bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný u dospelých s atopickou dermatitídou.

Vo fáze 3, multicentrickej otvorenej rozšírenej (OLE, open label extension) štúdii (AD-1225) bola hodnotená dlhodobá bezpečnosť opakovaných dávok dupilumabu u 2677 dospelých so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou vystavených dávke 300 mg za týždeň (99,7 %), vrátane 179 dospelých, ktorí ukončili aspoň 260 týždňov v štúdii. Dlhodobý bezpečnostný profil pozorovaný v tejto štúdii do 5 rokov bol vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostným profilom dupilumabu pozorovaným v kontrolovaných štúdiách.

##### *Astma*

Bezpečnostný profil dupilumabu v 96-týždňovej štúdii dlhodobej bezpečnosti (TRAVERESE) bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných štúdiách astmy počas 52 týždňov liečby.

Bezpečnostný profil dupilumabu u detí s astmou vo veku 6 až 11 rokov, ktoré sa zúčastnili 52-týždňovej dlhodobej bezpečnostnej štúdie (EXCURSION), bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotnej štúdii s astmou (VOYAGE) počas 52 týždňov liečby.

##### *CRSwNP*

Bezpečnostný profil dupilumabu u dospelých s CRSwNP počas 52. týždňa bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 24. týždni.

##### *Eozinofilná ezofagitída*

Bezpečnostný profil dupilumabu do 52. týždňa u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších (štúdia TREET časť C) a u detí vo veku 1 až 11 rokov (štúdia EoE KIDS časť B) bol vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 24. týždni v štúdiách TREET časť A a B a v 16. týždni v štúdii EoE KIDS časť A.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Na predávkovanie dupilumabom neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a ihneď začať príslušnú symptomatickú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov  
ATC kód: D11AH05

#### Mechanizmus účinku

Dupilumab je rekombinantná humánna monoklonálna protilátka IgG4, ktorá inhibuje signálne dráhy interleukínu 4 a interleukínu 13. Dupilumab inhibuje signalizáciu IL-4 prostredníctvom receptora typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) a signálne dráhy obidvoch IL-4 a IL-13 prostredníctvom receptora typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 a IL-13 sú hlavnými príčinami zápalového ochorenia typu 2 u ľudí, akým je napr. atopická dermatitída, astma a EoE. Tým, že dupilumab blokuje dráhu IL-4/IL-13, klesá u pacientov veľa markerov súvisiacich so zápalom typu 2.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou liečba dupilumabom súvisela s poklesom koncentrácie biomarkerov imunity typu 2, napr. chemokínu TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v sére a pre alergiu špecifického IgE v sére oproti východiskovej hodnote. Počas liečby dupilumabom u dospelých a dospievajúcich s atopickou dermatitídou sa zaznamenalo zníženie hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), biomarkera, ktorý súvisí s aktivitou a závažnosťou atopickej dermatitídy.

U dospelých a dospievajúcich pacientov s astmou liečba dupilumabom v porovnaní s placebom výrazne znížila FeNO a cirkulujúce koncentrácie eotaxínu-3, celkového IgE, alergénovo špecifického IgE, TARC a perióstínu, biomarkerov typu 2 hodnotených v klinických štúdiách. Tieto zníženia u zápalových biomarkerov typu 2 boli pre 200 mg Q2W a 300 mg Q2W režimy porovnateľné. U pediatrických pacientov (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou liečba dupilumabom v porovnaní s placebom výrazne znížila FeNO a cirkulujúce koncentrácie celkového IgE, alergénovo špecifického IgE a TARC, biomarkerov typu 2 hodnotených v klinických štúdiách. Tieto markery boli blízko maximálnej supresie po 2 týždňoch liečby, okrem IgE, ktorý klesal pomalšie. Tieto účinky pretrvávali počas celej doby liečby.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri atopickej dermatitíde

##### *Dospievajúci s atopickou dermatitídou (vo veku 12 až 17 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie dupilumabom u dospievajúcich pacientov bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (AD-1526) u 251 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (AD) definovanou skóre IGA (Investigator's Global Assessment)  $\geq 3$  v celkovom hodnotení AD lézií na škále závažnosti od 0 do 4, skóre EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  na škále závažnosti od 0 do 72 a minimálnym rozsahom postihnutej plochy povrchu tela (BSA, body surface area)  $\geq 10$  %. Vhodní pacienti zaradení do tejto štúdie absolvovali už v minulosti lokálnu liečbu bez primeranej odpovede.

Pacienti, ktorí dostali dupilumab podaný subkutánnymi (s.c.) injekciami buď ako 1.: úvodnú dávku 400 mg dupilumabu (dve 200 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovalo 200 mg raz za dva týždne (Q2W) u pacientov s východiskovou hmotnosťou < 60 kg alebo úvodnú dávku 600 mg dupilumabu (dve 300 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovala 300 mg dávka Q2W u pacientov s

východiskovou hmotnosťou  $\geq 60$  kg; alebo 2.: úvodnú dávku 600 mg dupilumabu (dve 300 mg injekcie) v deň 1, po ktorej nasledovala dávka 300 mg každé 4 týždne (Q4W) bez ohľadu na východiskovú telesnú hmotnosť; alebo 3.: liečbu zodpovedajúcu placebo. V prípadoch, keď bolo potrebné zvládnuť príznaky intolerancie, pacienti mohli na základe zváženia investigátora dostať záchrannú liečbu. Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu boli považovaní za non-respondérov.

V tejto štúdii bol priemerný vek 14,5 roka, medián hmotnosti bol 59,4 kg; 41,0 % bolo žien, 62,5 % belochov, 15,1 % príslušníkov ázijskej rasy a 12,0 % černochoch. Na začiatku malo 46,2 % pacientov východiskové IGA skóre 3 (stredná AD), 53,8 % pacientov malo východiskové IGA 4 (závažná AD), priemerný rozsah postihnutej plochy BSA bol 56,5 % a 42,4 % pacientov užívalo predtým systémové imunosupresíva. Tiež východiskové priemerné skóre Indexu plochy a závažnosti ekzému (EASI, Eczema Area and Severity Index) bolo 35,5; východisková priemerná týždňová hodnota svrbenia podľa škály NRS (Numerical Rating Scale) bola 7,6, východiskové priemerné skóre indexu POEM (Patient Oriented Eczema Measure) bolo 21,0 a východiskové priemerné skóre indexu CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) bolo 13,6. Celkovo 92,0 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; 65,6 % alergickú rinitídu, 53,6 % astmu a 60,8 % potravinovú alergiu.

Združeným primárnym ukazovateľom bol pomer pacientov s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”), najmenej 2-bodové zlepšenie a pomer pacientov s EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v EASI), oproti východiskovej hodnote v 16. týždni.

#### Klinická odpoveď

Výsledky účinnosti v 16. týždni v štúdii u dospievajúcich s atopickou dermatitídou sú uvedené v Tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti dupilumabu v štúdii u dospievajúcich s atopickou dermatitídou v 16. týždni (FAS)**

|                                                                          | AD-1526(FAS) <sup>a</sup> |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Placebo                   | Dupilumab<br>200 mg (< 60 kg) a<br>300 mg ( $\geq 60$ kg)<br>Q2W |
| <b>Randomizovaní pacienti</b>                                            | <b>85<sup>a</sup></b>     | <b>82<sup>a</sup></b>                                            |
| IGA 0 alebo 1 <sup>b</sup> , % respondérov <sup>c</sup>                  | 2,4 %                     | 24,4 %                                                           |
| EASI-50, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 12,9 %                    | 61,0 %                                                           |
| EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 8,2 %                     | 41,5 %                                                           |
| EASI-90, % respondérov <sup>c</sup>                                      | 2,4 %                     | 23,2 %                                                           |
| EASI, LS priemerná % zmena oproti východiskovej hodnote (+/-SE)          | -23,6 %<br>(5,49)         | -65,9 %<br>(3,99)                                                |
| Pruritus NRS, LS priemerná % zmena oproti východiskovej hodnote (+/- SE) | -19,0 %<br>(4,09)         | -47,9 %<br>(3,43)                                                |
| Pruritus NRS ( $\geq 4$ -bodové zlepšenie), % respondérov <sup>c</sup>   | 4,8 %                     | 36,6 %                                                           |
| CDLQI, LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (+/-SE)           | -5,1<br>(0,62)            | -8,5<br>(0,50)                                                   |
| CDLQI, ( $\geq 6$ -bodové zlepšenie), % respondérov                      | 19,7 %                    | 60,6 %                                                           |
| POEM, LS priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (+/- SE)           | -3,8<br>(0,96)            | -10,1<br>(0,76)                                                  |
| POEM, ( $\geq 6$ -bodové zlepšenie), % respondérov                       | 9,5 %                     | 63,4 %                                                           |

<sup>a</sup> analýza celého súboru (FAS, Full Analysis Set) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> respondér bol definovaný ako jedinec s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”) so snížením  $\geq 2$  bodov na IGA škále 0-4.

<sup>c</sup> pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu alebo pacienti s chýbajúcimi údajmi, boli považovaní za non-respondérov (58,8 % v ramene s placebom a 20,7 % v ramene s dupilumabom, v uvedenom poradí).

<sup>d</sup> p-hodnota < 0,0001 (štatisticky významná oproti placebo s úpravou pre multiplicitu)

<sup>e</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

V skupine randomizovanej s placebom potrebovalo záchrannú liečbu (lokálne kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy alebo systémové nesteroidové imunosupresíva) väčšie percento pacientov v porovnaní so skupinou s dupilumabom (58,8 % a 20,7 %, v uvedenom poradí).

Signifikantne väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab dosiahol rýchle zlepšenie svrbenia podľa škály NRS v porovnaní s placebom (definované ako  $\geq 4$ -bodové zlepšenie už v 4. týždni; nominálne  $p < 0,001$ ) a podiel pacientov reagujúcich na svrbenie NRS sa naďalej zvyšoval počas obdobia liečby.

V porovnaní s placebom sa v skupine s dupilumabom výrazne zlepšili symptómy hlásené pacientmi, vplyv AD na spánok a kvalitu života súvisiacu so zdravím hodnotenú pomocou skóre POEM a CDLQI v 16. týždni.

Dlhodobá účinnosť dupilumabu u dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou AD, ktorí sa v minulosti zúčastnili klinických skúšaní bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdií (AD-1434). Údaje o účinnosti z tejto štúdie naznačujú, že klinický prínos dosiahnutý v 16. týždni pretrvával v 52. týždni.

#### *Pediatrická populácia (vek 6 až 11 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu u pediatrických pacientov súbežne s TCS bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (AD-1652) u 367 pacientov vo veku od 6 do 11 rokov, so závažnou AD definovanou pomocou IGA skóre 4 (stupnica od 0 do 4), skóre indexu EASI  $\geq 21$  (stupnica od 0 do 72) a minimálnym postihnutím BSA  $\geq 15$  %. Vhodní pacienti zaradení do tejto klinickej štúdie mali v minulosti neadekvátnu odpoveď na lokálnu liečbu. Zaradenie bolo stratifikované pomocou východiskovej telesnej hmotnosti (< 30 kg;  $\geq 30$  kg).

Pacienti v skupine s dupilumabom Q2W + TCS s telesnou hmotnosťou < 30 kg dostali úvodnú dávku 200 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 100 mg Q2W od 2. do 14. týždňa a pacienti s východiskovou hmotnosťou  $\geq 30$  kg dostali úvodnú dávku 400 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 200 mg Q2W od 2. do 14. týždňa. Pacienti v skupine s dupilumabom Q4W + TCS dostali úvodnú dávku 600 mg v 1. deň, po ktorej nasledovalo 300 mg Q4W od 4. do 12. týždňa, bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

V tejto štúdií bol priemerný vek 8,5 roka, medián hmotnosti bol 29,8 kg, 50,1 % pacientov boli ženy, 69,2 % boli belosi, 16,9 % boli černosi a 7,6 % boli príslušníci ázijskej rasy. Na začiatku bol priemerný rozsah postihnutej plochy BSA 57,6 % a 16,9 % pacientov užívalo predtým systémové nesteroidové imunosupresíva. Taktiež východiskové priemerné skóre Indexu plochy a závažnosti ekzému (EASI, Eczema Area and Severity Index) bolo 37,9 a týždenný priemer denného najhoršieho skóre svrbenia bol 7,8 na škále 0-10, východiskové priemerné skóre škály SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) bolo 73,6, východiskové priemerné skóre indexu POEM (Patient Oriented Eczema Measure) bolo 20,9 a východiskové priemerné skóre indexu CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) bolo 15,1. Celkovo 91,7 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; 64,4 % potravinovú alergiu, 62,7 % inú alergiu, 60,2 % alergickú rinitídu a 46,7 % malo astmu.

Združeným primárnym ukazovateľom bol pomer pacientov s IGA 0 alebo 1 (“čistý” alebo “takmer čistý”), najmenej 2-bodové zlepšenie a pomer pacientov s EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v EASI), oproti východiskovej hodnote v 16. týždni.

### Klinická odpoveď

V Tabuľke 8 sú uvedené výsledky východiskovej hmotnostnej úrovne pre schválené dávkovacie režimy.

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti dupilumabu so súbežným TCS v AD-1652 v 16. týždni (FAS)<sup>a</sup>**

|                                                                           | <b>Dupilumab<br/>300 mg Q4W<sup>d</sup><br/>+ TCS</b> | <b>Placebo<br/>+TCS</b> | <b>Dupilumab<br/>200 mg Q2W<sup>e</sup><br/>+ TCS</b> | <b>Placebo<br/>+ TCS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                           | <b>(N = 122)</b>                                      | <b>(N = 123)</b>        | <b>(N = 59)</b>                                       | <b>(N = 62)</b>          |
|                                                                           | <b>≥ 15 kg</b>                                        | <b>≥ 15 kg</b>          | <b>≥ 30 kg</b>                                        | <b>≥ 30 kg</b>           |
| IGA 0 alebo 1 <sup>b</sup> , % respondérov <sup>c</sup>                   | 32,8 % <sup>f</sup>                                   | 11,4 %                  | 39,0 % <sup>h</sup>                                   | 9,7 %                    |
| EASI-50, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 91,0 % <sup>f</sup>                                   | 43,1 %                  | 86,4 % <sup>g</sup>                                   | 43,5 %                   |
| EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 69,7 % <sup>f</sup>                                   | 26,8 %                  | 74,6 % <sup>g</sup>                                   | 25,8 %                   |
| EASI-90, % respondérov <sup>c</sup>                                       | 41,8 % <sup>f</sup>                                   | 7,3 %                   | 35,6 % <sup>h</sup>                                   | 8,1 %                    |
| EASI, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/-SE)                | -82,1 % <sup>f</sup><br>(2,37)                        | -48,6 %<br>(2,46)       | -80,4 % <sup>g</sup><br>(3,61)                        | -48,3 %<br>(3,63)        |
| Svrbenie podľa NRS, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- SE) | -54,6 % <sup>f</sup><br>(2,89)                        | -25,9 %<br>(2,90)       | -58,2 % <sup>g</sup><br>(4,01)                        | -25,0 %<br>(3,95)        |
| Svrbenie podľa NRS (≥ 4-bodové zlepšenie), % respondérov <sup>c</sup>     | 50,8 % <sup>f</sup>                                   | 12,3 %                  | 61,4 % <sup>g</sup>                                   | 12,9 %                   |
| CDLQI, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/-SE)                 | -10,6 <sup>f</sup><br>(0,47)                          | -6,4<br>(0,51)          | -9,8 <sup>g</sup><br>(0,63)                           | -5,6<br>(0,66)           |
| CDLQI, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                              | 77,3 % <sup>g</sup>                                   | 38,8 %                  | 80,8 % <sup>g</sup>                                   | 35,8 %                   |
| POEM, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/- SE)                 | -13,6 <sup>f</sup><br>(0,65)                          | -5,3<br>(0,69)          | -13,6 <sup>g</sup><br>(0,90)                          | -4,7<br>(0,91)           |
| POEM, (≥ 6-bodové zlepšenie), % respondérov                               | 81,7 % <sup>g</sup>                                   | 32,0 %                  | 79,3 % <sup>g</sup>                                   | 31,1 %                   |

<sup>a</sup> celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> respondent bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý").

<sup>c</sup> pacienti, ktorí dostali zachraňujúcu liečbu alebo mali chýbajúce údaje boli považovaní za non-respondérov.

<sup>d</sup> v 1. deň pacienti dostali 600 mg dupilumabu (pozri časť 5.2).

<sup>e</sup> v 1. deň pacienti dostali 400 mg dupilumabu (východisková hmotnosť ≥ 30 kg).

<sup>f</sup> p-hodnota < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu)

<sup>g</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

<sup>h</sup> nominálna p-hodnota = 0,0002

Väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab + TCS dosiahol zlepšenie podľa merania maximálnych hodnôt škály svrbivosti NRS v porovnaní s placebom + TCS (definované ako ≥ 4-bodové zlepšenie v 4. týždni).

Skupiny s dupilumabom významne zlepšili pacientmi hlásené príznaky, vplyv AD na spánok a kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú prostredníctvom POEM a CDLQI skóre v 16. týždni v porovnaní s placebom.

Dlhodobá účinnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou, ktorí sa v minulosti zúčastnili klinických skúšaní s dupilumabom + TCS bola hodnotená v otvorenej rozšírenej štúdii (AD-1434). Údaje účinnosti z tohoto skúšania naznačujú, že klinický benefit nadobudnutý v 16. týždni sa udržal do 52. týždňa. Niektorí pacienti, ktorí dostávali dupilumab 300 mg Q4W + TCS preukázali ďalší klinický benefit, keď prešli na dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Bezpečnostný profil

dupilumabu u pacientov sledovaných počas 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdiách AD-1526 a AD-1652.

#### *Pediatrická populácia (vo veku 6 mesiacov až 5 rokov)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (AD-1539) so 162 pacientmi vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou AD (ITT populácia) definovanou pomocou IGA skóre  $\geq 3$  (stupnica od 0 až 4), skóre indexu EASI  $\geq 16$  (stupnica od 0 až 72) a minimálnym postihnutím BSA  $\geq 10$ . Zo 162 pacientov malo 125 pacientov závažnú AD definovanú pomocou IGA skóre 4. Vhodní pacienti zaradení do tejto štúdie mali v minulosti neadekvátnu odpoveď na lokálnu liečbu. Zaradenie bolo stratifikované pomocou východiskovej telesnej hmotnosti ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg a  $\geq 15$  až  $< 30$  kg).

Pacienti v skupine s dupilumabom Q4W + TCS s východiskovou telesnou hmotnosťou  $\geq 5$  až  $< 15$  kg dostali úvodnú dávku 200 mg na 1. deň, po ktorej nasledovalo 200 mg Q4W od 4. týždňa do 12. týždňa a pacienti s východiskovou telesnou hmotnosťou  $\geq 15$  až  $< 30$  kg dostali úvodnú dávku 300 mg na 1. deň, po ktorej nasledovalo 300 mg Q4W od 4. týždňa do 12. týždňa. Pacientom bolo povolené podanie záchranej liečby podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu, boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

V štúdii AD-1539 bol priemerný vek 3,8 roka, medián telesnej hmotnosti bol 16,5 kg, 38,9 % pacientov boli ženy, 68,5 % boli belosi, 18,5 % boli černosi a 6,2 % boli príslušníci ázijskej rasy. Na začiatku bolo priemerné postihnutie BSA 58,4 % a 15,5 % už predtým užívalo systémové nesteroidné imunosupresíva. Tiež na začiatku bolo priemerné skóre indexu EASI 34,1 a týždenný priemer denného najhoršieho skóre svrbenia bol 7,6 na stupnici 0-10. Celkovo 81,4 % pacientov malo aspoň jedno komorbidné alergické ochorenie; potravinové alergie malo 68,3 %, iné alergie malo 52,8 %, alergickú rinitídu malo 44,1 % a astmu malo 25,5 %.

Tieto základné charakteristiky ochorenia boli porovnateľné medzi populáciami so stredne závažnou až závažnou a závažnou AD.

Združeným primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý") najmenej 2-bodové zlepšenie a podiel pacientov s indexom EASI-75 (zlepšenie aspoň o 75 % v indexe EASI) oproti východiskovej hodnote v 16. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s IGA 0 (čistý) alebo 1 (takmer čistý) v 16. týždni.

#### Klinická odpoveď

Výsledky účinnosti v 16. týždni v štúdii AD-1539 sú uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti dupilumabu so súbežným TCS v štúdii AD-1539 v 16. týždni (FAS)<sup>a</sup>**

|                              | <b>Dupilumab<br/>200 mg (5 až &lt; 15 kg)<br/>alebo 300 mg (15 až<br/>&lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+ TCS<br/>(ITT populácia)(N=83)<sup>a</sup></b> | <b>Placebo<br/>+ TCS<br/>(ITT populácia)<br/>(N=79)</b> | <b>Dupilumab<br/>200 mg (5 až<br/>&lt; 15 kg) alebo<br/>300 mg (15 až<br/>&lt; 30 kg) Q4W<sup>d</sup>+<br/>TCS<br/>(populácia so<br/>závažnou AD)<br/>(N=63)</b> | <b>Placebo<br/>+ TCS<br/>(populácia<br/>so závažnou<br/>AD)<br/>(N=62)</b> |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| IGA 0 alebo 1 <sup>b,c</sup> | 27,7 % <sup>e</sup>                                                                                                                              | 3,9 %                                                   | 14,3 % <sup>f</sup>                                                                                                                                              | 1,7 %                                                                      |

|                                                                                                 |                                |                   |                                |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| EASI-50, % odpovedajúci na liečbu <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 priemerná % zmena od východiskového stavu (+/-SE)                                      | -70,0 % <sup>e</sup><br>(4,85) | -19,6 %<br>(5,13) | -55,4 % <sup>g</sup><br>(5,01) | -10,3 %<br>(5,16) |
| Najhoršie škriabanie/svrbenie podľa NRS, LS priemerná % zmena od východiskového stavu (+/- SE)* | -49,4 % <sup>e</sup><br>(5,03) | -2,2 %<br>(5,22)  | -41,8 <sup>g</sup><br>(5,35)   | 0,5<br>(5,40)     |
| Najhoršie škriabanie/svrbenie podľa NRS ( $\geq$ 4-bodové zlepšenie) <sup>c</sup> *             | 48,1 % <sup>e</sup>            | 8,9 %             | 42,3 % <sup>i</sup>            | 8,8 %             |
| Kvalita spánku pacienta podľa NRS, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/- SE)*         | 2,0 <sup>e</sup><br>(0,25)     | 0,3<br>(0,26)     | 1,7 <sup>g</sup><br>(0,25)     | 0,2<br>(0,25)     |
| Bolesť kože pacienta podľa NRS, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/- SE)*            | -3,9 <sup>e</sup><br>(0,30)    | -0,6<br>(0,30)    | -3,4 <sup>g</sup><br>(0,29)    | -0,3<br>(0,29)    |
| POEM, LS priemerná zmena od východiskového stavu (+/- SE)*                                      | -12,9 <sup>e</sup><br>(0,89)   | -3,8<br>(0,92)    | -10,6 <sup>g</sup><br>(0,93)   | -2,5<br>(0,95)    |

<sup>a</sup>Celý analyzovaný súbor (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup>Reagujúci na liečbu bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 ("čistý" alebo "takmer čistý").

<sup>c</sup>Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu (62 % v skupine s placebom a 19 % v skupine s dupilumabom) alebo mali chýbajúce údaje boli považovaní za nereagujúcich na liečbu.

<sup>d</sup>Na 1. deň pacienti dostali 200 mg (5 až < 15 kg) alebo 300 mg (15 až < 30 kg) dupilumabu.

<sup>e</sup>p-hodnota < 0,0001, <sup>f</sup>nominálna p-hodnota < 0,05, <sup>g</sup>nominálna p-hodnota < 0,0001, <sup>h</sup>nominálna p-hodnota < 0,005, <sup>i</sup>nominálna p-hodnota < 0,001

\*Opatrovateľ oznámil výsledok

Významne väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab + TCS dosiahol rýchle zlepšenie v najhoršom škriabaní/svrbení podľa NRS v porovnaní s placebom + TCS (definované ako  $\geq$  4-bodové zlepšenie už v 3. týždni, nominálna hodnota  $p < 0,005$ ) a podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu pri najhoršom škriabaní/svrbení podľa NRS sa počas obdobia liečby naďalej zvyšoval.

V tejto štúdii dupilumab významne zlepšil kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú pomocou CDLQI (u 85 pacientov vo veku 4 až 5 rokov) a IDQOL (u 77 pacientov vo veku 6 mesiacov až 3 rokov). V ITT populácii sa pozorovali významnejšie LS priemerné zmeny v skóroch CDLQI a IDQOL od východiskovej hodnoty do 16. týždňa v skupine s dupilumabom + TCS (-10,0 a -10,9) v porovnaní so skupinou s placebom + TCS (-2,5 a -2,0) ( $p < 0,0001$ ). Podobné zlepšenia v CDLQI aj IDQOL sa pozorovali v populácii so závažnou AD.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť dupilumabu + TCS u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sa zúčastnili predchádzajúcich klinických skúšaní s

dupilumabom + TCS, sa hodnotili v otvorenej predĺženej štúdii (AD-1434). Údaje o účinnosti z tohto skúšania naznačujú, že klinický prínos poskytnutý v 16. týždni pretrval až do 52. týždňa. Bezpečnostný profil dupilumabu u pacientov sledovaných do 52. týždňa bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v 16. týždni v štúdii AD-1539.

#### Atopická dermatitída rúk a nôh (dospelí a dospievajúci)

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu sa hodnotila v 16-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní s paralelnými skupinami (AD-1924) so 133 dospelými a pediatrickými pacientmi vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou rúk a nôh, definovanou pomocou skóre IGA (ruka a noha)  $\geq 3$  (škála od 0 do 4) a skóre maximálnej numerickej číselnej škály (NRS, *Numeric Rating Scale*) pruritu rúk a nôh s maximálnou intenzitou svrbenia  $\geq 4$  (škála od 0 do 10). Vhodní pacienti mali predchádzajúcu nedostatočnú odpoveď na liečbu alebo intoleranciu na liečbu dermatitídy rúk a nôh lokálnymi liekmi na AD.

V štúdii AD-1924 bolo 38 % pacientov mužského pohlavia, 80 % bolo belochov, 72 % osôb malo začiatkové skóre IGA (ruka a noha) 3 (stredne závažná atopická dermatitída rúk a nôh) a 28 % pacientov malo začiatkové skóre IGA (ruka a noha) 4 (závažná atopická dermatitída rúk a nôh). Východiskové týždenné priemerné skóre maximálnej NRS pruritu rúk a nôh bolo 7,1.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov so skóre IGA rúk a nôh 0 (bez nálezu) alebo 1 (takmer bez nálezu) v 16. týždni. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo zníženie svrbenia merané pomocou maximálnej NRS pruritu rúk a nôh ( $\geq 4$ -bodové zlepšenie). Ďalšie výsledky hlásené pacientom zahŕňali hodnotenie NRS bolesti kože rúk a nôh (0-10), NRS kvality spánku (0-10), kvality života v dotazníku o ekzéme rúk (0-117) (QoLHEQ, *Quality of life in Hand Eczema Questionnaire*) a produktivity a zhoršenia práce (WPAI, *work productivity and impairment*) (0-100 %).

Podiel pacientov so škálou IGA (ruka a noha) 0 až 1 v 16. týždni bol 40,3 % po podávaní dupilumabu a 16,7 % po podávaní placebo (rozdiel v liečbe 23,6; 95 % IS: 8,84; 38,42). Podiel pacientov so zlepšením (znížením) týždenného priemerného skóre maximálnej NRS pruritu rúk a nôh  $\geq 4$  v 16. týždni bolo 52,2 % po podávaní dupilumabu a 13,6 % po podávaní placebo (rozdiel v liečbe 38,6; 95 % IS: 24,06; 53,15).

Významné zlepšenia NRS bolesti kože rúk a nôh, NRS kvality spánku, skóre QoLHEQ a celkového zhoršenia práce a zhoršenia rutinnej aktivity WPAI od začiatku do 16. týždňa sa pozorovali v skupine s dupilumabom v porovnaní so skupinou s placebom (priemerná zmena LS pri dupilumabe oproti placebo: -4,66 oproti -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 oproti -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 oproti -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57 % oproti -22,83 % [nominálne  $p < 0,001$ ] a -36,39 % oproti -21,26 % [nominálne  $p < 0,001$ ]), v uvedenom poradí.

Dospelí s atopickou dermatitídou

Klinické údaje u dospelých s atopickou dermatitídou nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre dupilumab 300 mg.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri astme

Vývojový program s astmou zahŕňal tri randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie s paralelnými skupinami (DRI12544, QUEST a VENTURE), s dĺžkou trvania liečby od 24 do 52 týždňov, do ktorých bolo zahrnutých celkovo 2 888 pacientov (vo veku od 12 rokov). Pacienti boli zahrnutí bez vyžiadania minimálnych východiskových hladín krvných eozinofilov alebo iných zápalových biomarkerov typu 2 (napr. FeNO alebo IgE). Odporúčania pre liečbu astmy definujú zápal typu 2 ako eozinofiliu  $\geq 150$  buniek/ $\mu$ l a/alebo FeNO  $\geq 20$  ppb. V

DRI12544 a QUEST, analýzy vopred predšpecifikovaných podskupín zahŕňali krvné eozinofily  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l, FeNO  $\geq 25$  a  $\geq 50$  ppb.

DRI12544 bola 24-týždňová štúdia na stanovenie dávky, ktorá zahŕňala 776 pacientov (vo veku 18 rokov a starších). Dupilumab sa porovnával s placebom, bol hodnotený u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiaceho beta agonistu. Primárnym koncovým bodom bola zmena oproti východiskovým hodnotám v 12. týždni FEV<sub>1</sub> (L). Ročná miera výskytu udalostí exacerbácie závažnej astmy bola stanovená počas 24-týždňového placebom kontrolovaného liečebného obdobia. Výsledky sa hodnotili v celej populácii (bez obmedzenia minimálnymi východiskovými hodnotami eozinofilov alebo inými zápalovými biomarkermi typu 2) a v podskupinách na základe východiskových počtov krvných eozinofilov.

QUEST bola 52-týždňová konfirmačná štúdia, ktorá zahŕňala 1 902 pacientov (vo veku 12 rokov a starších). Dupilumab porovnávaný s placebom sa hodnotil u 107 dospievajúcich a 1 795 dospelých pacientov s pretrvávajúcou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov (inhaled corticosteroid, ICS) a druhej liečbe kontrolórom. Pacientom, ktorí vyžadovali tretiu liečbu, bolo umožnené zúčastniť sa tohoto skúšania. Primárnymi koncovými bodmi boli ročná miera udalostí závažnej exacerbácie počas 52-týždňového placebom kontrolovaného obdobia a zmeny oproti východiskovej hodnote v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> v 12. týždni v celkovej populácii (bez obmedzenia minimálnymi východiskovými eozinofilmi alebo inými zápalovými biomarkermi typu 2) a podskupinách na základe východiskových hodnôt krvných eozinofilov a FeNO.

VENTURE bola 24-týždňová štúdia zníženia perorálnych kortikosteroidov u 210 pacientov s astmou, bez obmedzenia východiskovými hodnotami biomarkerov typu 2, ktorí denne dostávali perorálne kortikosteroidy ako doplnok k pravidelne užíwanej vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov a ďalšej liečby. Dávka OCS (oral corticosteroid dose) bola optimalizovaná počas monitorovacieho obdobia. Počas štúdie pacienti pokračovali v užívaní jestvujúcej liečby astmy; ale dávka ich OCS sa znižovala každé 4 týždne, počas fázy redukcie OCS (4. – 20. týždeň), tak dlho, kým sa astma udržiavala na rovnakej úrovni. Primárnym koncovým bodom bolo percentuálne zníženie dávky perorálnych kortikosteroidov hodnotené v celej populácii, na základe porovnania dávky perorálnych kortikosteroidov v 20. až 24. týždni, ktorá udržiavala astmu na rovnakej úrovni so skôr optimalizovanou (vo východiskovom stave) dávkou perorálnych kortikosteroidov.

Demografické a východiskové charakteristiky týchto 3 štúdií sú uvedené nižšie v Tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Demografické a východiskové charakteristiky skúšaní astmy**

| Parameter                                             | DRI12544<br>(n = 776) | QUEST<br>(n = 1902) | VENTURE<br>(n = 210) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| Priemerný vek (roky) (SD)                             | 48,6 (13,0)           | 47,9 (15,3)         | 51,3 (12,6)          |
| % Ženy                                                | 63,1                  | 62,9                | 60,5                 |
| % Belosi                                              | 78,2                  | 82,9                | 93,8                 |
| Trvanie astmy (roky), priemer $\pm$ SD                | 22,03 (15,42)         | 20,94 (15,36)       | 19,95 (13,90)        |
| Nikdy nefajčil (%)                                    | 77,4                  | 80,7                | 80,5                 |
| Priemerná exacerbácia v predchádzajúcom roku $\pm$ SD | 2,17 (2,14)           | 2,09 (2,15)         | 2,09 (2,16)          |
| Užívanie vysokých dávok ICS (%) <sup>a</sup>          | 49,5                  | 51,5                | 88,6                 |

|                                                                                     |                        |                         |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| FEV <sub>1</sub> (L) pred dávkou, vo východiskovom stave ± SD                       | 1,84 (0,54)            | 1,78 (0,60)             | 1,58 (0,57)            |
| Priemerný percentuálny predpoklad FEV <sub>1</sub> vo východiskovom stave (%)(± 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)          |
| Priemerné skóre ACQ-5 (± SD)                                                        | 2,74 (0,81)            | 2,76 (0,77)             | 2,50 (1,16)            |
| Priemerné skóre AQLQ (± SD)                                                         | 4,02 (1,09)            | 4,29 (1,05)             | 4,35 (1,17)            |
| Celková atopická anamnéza % (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) |
| Priemerný FeNO ppb (± SD)                                                           | 39,10 (35,09)          | 34,97 (32,85)           | 37,61 (31,38)          |
| % pacientov s FeNO ppb<br>≥ 25<br>≥ 50                                              | 49,9<br>21,6           | 49,6<br>20,5            | 54,3<br>25,2           |
| Celkové priemerné IgE IU/ml (± SD)                                                  | 435,05 (753,88)        | 432,40 (746,66)         | 430,58 (775,96)        |
| Priemerný počet eozinofilov vo východiskovom stave (± SD) buniek/μl                 | 350 (430)              | 360 (370)               | 350 (310)              |
| % pacientov s EOS<br>≥ 150 buniek/μl<br>≥ 300 buniek/μl                             | 77,8<br>41,9           | 71,4<br>43,7            | 71,4<br>42,4           |

ICS = inhalačné kortikosteroidy; FEV<sub>1</sub> = forsírovaný objem výdychu za 1 sekundu; ACQ-5 = kontrolný dotazník o astme (Asthma Control Questionnaire); AQLQ = dotazník o kvalite života s astmou (Asthma Quality of Life Questionnaire); AD = atopická dermatitída; NP = nosové polypy; AR = alergická rinitída; FeNO = frakčný vydychovaný oxid dusnatý (fraction of exhaled nitric oxide), EOS = eozinofily v krvi (blood eosinophil)

<sup>a v</sup> astmatických skúšaníach dupilumabu populácia zahŕňala pacientov na strednej a vysokej dávke ICS. Stredná dávka ICS bola definovaná ako 500 μg flutikazónu alebo ekvivalentu za deň.

### Exacerbácie

V celkovej populácii DRI12544 a QUEST jedinci dostávajúci dupilumab 200 mg alebo 300 mg každý druhý týždeň mali signifikantné zníženie miery exacerbácií závažnej astmy v porovnaní s placebom. U jedincov s vyššími východiskovými hladinami zápalových biomarkerov typu 2, napr. eozinofilov alebo FeNO (Tabuľka 11 a Tabuľka 12) bolo väčšie zníženie exacerbácií.

**Tabuľka 11: Miera závažných exacerbácií v DRI12544 a QUEST (východiskové hodnoty krvných eozinofilov ≥ 150 a ≥ 300 buniek/μl)**

| Východiskové krvné EOS     |                    |                   |                                |            |                    |                   |                                |            |
|----------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|------------|
| Liečba                     | ≥ 150 buniek/μl    |                   |                                |            | ≥ 300 buniek/μl    |                   |                                |            |
|                            | Exacerbácie za rok |                   |                                | % redukcia | Exacerbácie za rok |                   |                                | % redukcia |
|                            | N                  | Miera (95 % CI)   | Miera výskytu (95 % CI)        |            | N                  | Miera (95 % CI)   | Miera výskytu (95 % CI)        |            |
|                            |                    |                   |                                |            |                    |                   |                                |            |
| Všetky závažné exacerbácie |                    |                   |                                |            |                    |                   |                                |            |
| Štúdia DRI12544            |                    |                   |                                |            |                    |                   |                                |            |
| 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<br>(0,69; 1,60) |                                   |      | 68  | 1,04<br>(0,57; 1,90) |                                   |      |
| <b>Štúdia QUEST</b>        |     |                      |                                   |      |     |                      |                                   |      |
| Dupilumab<br>200 mg<br>Q2W | 437 | 0,45<br>(0,37; 0,54) | 0,44 <sup>f</sup><br>(0,34; 0,58) | 56 % | 264 | 0,37<br>(0,29; 0,48) | 0,34 <sup>f</sup><br>(0,24; 0,48) | 66 % |
| Placebo                    | 232 | 1,01<br>(0,81; 1,25) |                                   |      | 148 | 1,08<br>(0,85; 1,38) |                                   |      |
| Dupilumab<br>300 mg<br>Q2W | 452 | 0,43<br>(0,36; 0,53) | 0,40 <sup>e</sup><br>(0,31; 0,53) | 60 % | 277 | 0,40<br>(0,32; 0,51) | 0,33 <sup>e</sup><br>(0,23; 0,45) | 67 % |
| Placebo                    | 237 | 1,08<br>(0,88; 1,33) |                                   |      | 142 | 1,24<br>(0,97; 1,57) |                                   |      |

<sup>a</sup>p-hodnota = 0,0003, <sup>b</sup>p-hodnota = 0,0001, <sup>c</sup>p-hodnota = 0,0116, <sup>d</sup>p-hodnota = 0,0024, <sup>e</sup>p-hodnota < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.); <sup>f</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

**Tabuľka 12: Miera závažných exacerbácií v QUEST definovaná podskupinami podľa východiskového FeNO**

| Liečba               | Exacerbácie za rok |                    |                                | Percentuálne zníženie |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                      | N                  | Miera (95 % CI)    | Miera výkytu (95 %CI)          |                       |
| FeNO ≥ 25 ppb        |                    |                    |                                |                       |
| 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)  |                                |                       |
| FeNO ≥ 50 ppb        |                    |                    |                                |                       |
| 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> nominálna p-hodnota < 0,0001

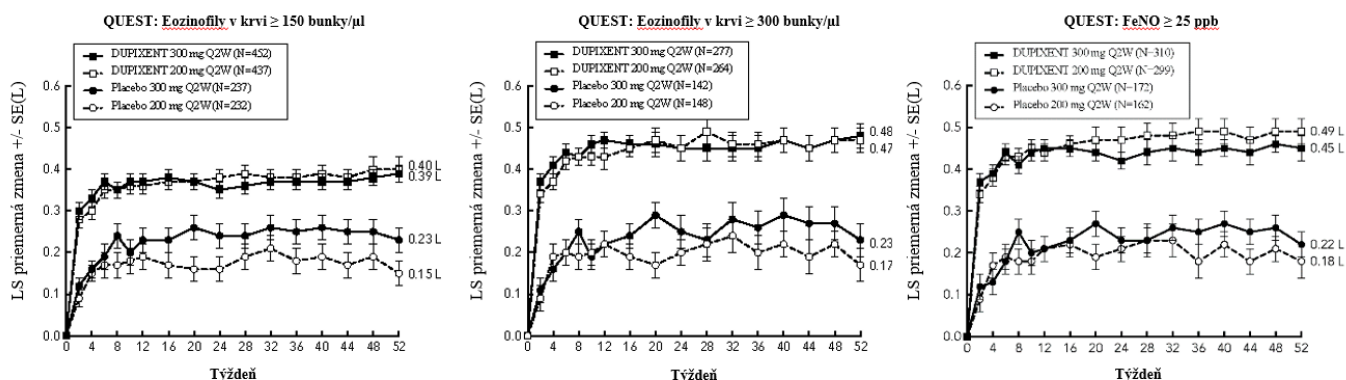
V združených analýzach DRI12544 a QUEST sa znížila miera závažných exacerbácií vedúca k hospitalizáciám a/alebo návštevám pohotovosti o 25,5 % s dupilumabom 200 mg a o 46,9 % s dupilumabom 300 mg každý druhý týždeň.

### *Funkcia pľúc*

Klinicky signifikantné zvýšenie v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> bolo pozorované v 12. týždni pre DRI12544 a QUEST. Toto bolo výraznejšie zlepšenie FEV<sub>1</sub> u jedincov s vyššími východiskovými hodnotami zápalových biomarkerov typu 2, napr. krvných eozinofilov alebo FeNO (Tabuľka 13 a Tabuľka 14).

Signifikantné zlepšenie FEV<sub>1</sub> bolo pozorované už v 2. týždni od podania prvej dávky dupilumabu u 200 mg aj 300 mg dávky a bolo zachované až do 24. týždňa (DRI12544) a 52. týždňa u QUEST (pozri Obrázok 1).

**Obrázok 1: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v priebehu času (východisková hladina eozinofilov ≥ 150 a ≥ 300 buniek/μl a FeNO ≥ 25 ppb) v QUEST**



**Tabuľka 13: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (I) pred bronchodilatáciou v 12. týždni v DRI12544 a QUEST (východiskové hladiny krvných eozinofilov  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ L)**

| Liečba                 | Východiskové krvné EOS     |                                                   |                                               |                            |                                                   |                                               |
|------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                        | $\geq 150$ buniek/ $\mu$ L |                                                   |                                               | $\geq 300$ buniek/ $\mu$ L |                                                   |                                               |
|                        | N                          | LS priemer $\Delta$ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) | N                          | LS priemer $\Delta$ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) |
| <b>Štúdia DRI12544</b> |                            |                                                   |                                               |                            |                                                   |                                               |
| Dupilumab 200 mg Q2W   | 120                        | 0,32 (18,25)                                      | 0,23 <sup>a</sup><br>(0,13, 0,33)             | 65                         | 0,43 (25,9)                                       | 0,26 <sup>c</sup><br>(0,11; 0,40)             |
| Dupilumab 300 mg Q2W   | 129                        | 0,26 (17,1)                                       | 0,18 <sup>b</sup><br>(0,08; 0,27)             | 64                         | 0,39 (25,8)                                       | 0,21 <sup>d</sup><br>(0,06; 0,36)             |
| Placebo                | 127                        | 0,09 (4,36)                                       |                                               | 68                         | 0,18 (10,2)                                       |                                               |
| <b>Štúdia QUEST</b>    |                            |                                                   |                                               |                            |                                                   |                                               |
| Dupilumab 200 mg Q2W   | 437                        | 0,36 (23,6)                                       | 0,17 <sup>f</sup><br>(0,11; 0,23)             | 264                        | 0,43 (29,0)                                       | 0,21 <sup>f</sup><br>(0,13; 0,29)             |
| Placebo                | 232                        | 0,18 (12,4)                                       |                                               | 148                        | 0,21 (15,6)                                       |                                               |
| Dupilumab 300 mg Q2W   | 452                        | 0,37 (25,3)                                       | 0,15 <sup>e</sup><br>(0,09; 0,21)             | 277                        | 0,47 (32,5)                                       | 0,24 <sup>e</sup><br>(0,16; 0,32)             |
| Placebo                | 237                        | 0,22 (14,2)                                       |                                               | 142                        | 0,22 (14,4)                                       |                                               |

<sup>a</sup>p-hodnota < 0,0001, <sup>b</sup>p-hodnota = 0,0004, <sup>c</sup>p-hodnota = 0,0008, <sup>d</sup>p-hodnota = 0,0063, <sup>e</sup>p-hodnota < 0,0001 (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.); <sup>f</sup> nominálna p-hodnota < 0,0001

**Tabuľka 14: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> (I) pred bronchodilatáciou v 12. týždni a v 52. týždni v QUEST podľa podskupín podľa východiskového FeNO**

| Liečba                               | V 12. týždni |                                                   |                                               | V 52. týždni                                      |                                               |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                      | N            | LS priemer $\Delta$ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) | LS priemer $\Delta$ z východiskovej hladiny L (%) | LS priemerný rozdiel oproti placebo (95 % CI) |
| <b>FeNO <math>\geq 25</math> ppb</b> |              |                                                   |                                               |                                                   |                                               |

|                         |     |               |                                |               |                                |
|-------------------------|-----|---------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| Dupilumab<br>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<br>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<br>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<br>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> nominálna p-hodnota < 0,0001

#### *Kvalita života/výsledky nahlásené pacientami pri astme*

Vopred určený sekundárny koncový bod ACQ-5 a AQLQ(S) (priemerná zmena od východiskovej hladiny) a podiel pacientov reagujúcich na liečbu, boli analyzované v 24. týždni (DRI12544 a VENTURE) a v 52. týždni (QUEST, Tabuľka 15). Miera reagujúcich pacientov bola definovaná ako zlepšenie skóre o 0,5 alebo viac (rozsah stupnice 0-6 pre ACQ-5 a 1-7 pre AQLQ(S)). Zlepšenia u ACQ-5 a AQLQ(S) boli pozorované už v 2. týždni a udržané po dobu 24 týždňov v štúdií DRI12544 a 52 týždňov v štúdií QUEST. Podobné výsledky boli obdržané aj vo VENTURE.

**Tabuľka 15: ACQ-5 a AQLQ(S) podiel pacientov reagujúcich na liečbu v 52. týždni v QUEST**

| PRO     | Liečba                  | EOS<br>≥ 150 buniek/μl |                                                           | EOS<br>≥ 300 buniek/μl |                                                     | FeNO<br>≥ 25 ppb |                                                        |
|---------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|
|         |                         | N                      | Podiel<br>paciento<br>v<br>reagujúci<br>ch na<br>liečbu % | N                      | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu (%) | N                | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu<br>(%) |
| ACQ-5   | Dupilumab<br>200 mg Q2W | 395                    | 72,9                                                      | 239                    | 74,5                                                | 262              | 74,4                                                   |
|         | Placebo                 | 201                    | 64,2                                                      | 124                    | 66,9                                                | 141              | 65,2                                                   |
|         | Dupilumab<br>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<br>200 mg Q2W | 395                    | 66,6                                                      | 239                    | 71,1                                                | 262              | 67,6                                                   |
|         | Placebo                 | 201                    | 53,2                                                      | 124                    | 54,8                                                | 141              | 54,6                                                   |
|         | Dupilumab<br>300 mg Q2W | 408                    | 62,0                                                      | 248                    | 64,5                                                | 277              | 65,3                                                   |
|         | Placebo                 | 217                    | 53,9                                                      | 129                    | 55,0                                                | 159              | 58,5                                                   |

#### *Štúdia zníženia perorálnych kortikosteroidov (VENTURE)*

VENTURE vyhodnotila vplyv dupilumabu na zníženie užívania udržiavacích perorálnych kortikosteroidov. Východiskové charakteristiky sú uvedené v Tabuľke 9. Všetci pacienti boli na perorálnych kortikosteroidoch aspoň počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Priemer východiskovej hladiny v užívaní perorálnych kortikosteroidov bol 11,75 mg v skupine s placebom a 10,75 mg v skupine, ktorá dostávala dupilumab.

V tomto 24-týždňovom skúšaní bola exacerbácia astmy (definovaná ako dočasný nárast v perorálnej dávke kortikosteroidov minimálne po dobu 3 dní) znížená o 59 % u jedincov, ktorí dostávali dupilumab, v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (ročná miera 0,65 pre skupinu s dupilumabom a 1,6 pre skupinu s placebom, miera výskytu 0,41 [95 % CI 0,26, 0,63]) a zlepšenie v pre-bronchodilatanciách FEV<sub>1</sub> od východiskovej hladiny do 24. týždňa bolo väčšie u jedincov, ktorí dostávali dupilumab v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (rozdiel priemeru LS pre dupilumab verzus placebo bol 0,22 L [95 % CI: 0,09 až 0,34 L]). Vplyv na funkciu pľúc, perorálne steroidy a redukciu exacerbácie bol podobný bez ohľadu na východiskové hladiny zápalových biomarkerov 2. typu (napr. krvné eozinofily, FeNO). ACQ-5 a AQLQ(S) boli tiež vyhodnotené vo VENTURE a ukázali zlepšenia podobné tým v QUEST.

Výsledky pre VENTURE podľa východiskových biomarkerov sú uvedené v Tabuľke 16.

**Tabuľka 16: Vplyv dupilumabu na zníženie dávky OCS, VENTURE (východiskové hladiny krvných eozinofilov  $\geq 150$  a  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l a FeNO  $\geq 25$  ppb)**

|                                                                           | Východiskové krvné EOS<br>$\geq 150$ buniek/ $\mu$ l |                   | Východiskové krvné EOS<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l |                   | FeNO $\geq 25$ ppb                   |                   |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                                                           | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 81                    | Placebo<br>N = 69 | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 48                    | Placebo<br>N = 41 | Dupilumab<br>300 mg Q2W<br>N = 57    | Placebo<br>N = 57 |
| <b>Primárne koncové body (týždeň 24)</b>                                  |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| <b>Percentuálny pokles OCS oproti východiskovým hladinám</b>              |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| Celkové priemerné percentuálne zníženie oproti východiskovým hladinám (%) | 75,91                                                | 46,51             | 79,54                                                | 42,71             | 77,46                                | 42,93             |
| Rozdiel (% [95 % CI])<br>(Dupilumab vs. placebo)                          | 29,39 <sup>b</sup><br>(15,67; 43,12)                 |                   | 36,83 <sup>b</sup><br>(18,94; 54,71)                 |                   | 34,53 <sup>b</sup><br>(19,08; 49,97) |                   |
| % Stredná hodnota zníženia dennej dávky OCS oproti východiskovej hodnote  | 100                                                  | 50                | 100                                                  | 50                | 100                                  | 50                |
| Percentuálne zníženie oproti východiskovej hodnote                        |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| 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              |
| Žiadne zníženie alebo žiadne zvýšenie dávky OCS alebo nedokončenie štúdie | 12,3                                                 | 33,3              | 14,6                                                 | 36,6              | 10,5                                 | 33,3              |
| <b>Sekundárne koncové body (týždeň 24)<sup>a</sup></b>                    |                                                      |                   |                                                      |                   |                                      |                   |
| Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie dávky OCS na $< 5$ mg/deň       | 77                                                   | 44                | 84                                                   | 40                | 79                                   | 34                |
| Miera pravdepodobnosti (95 % CI)                                          | 4,29 <sup>c</sup><br>(2,04, 9,04)                    |                   | 8,04 <sup>d</sup><br>(2,71, 23,82)                   |                   | 7,21 <sup>b</sup><br>(2,69, 19,28)   |                   |

<sup>a</sup>modelový odhad pomocou logaritmickej regresie

<sup>b</sup> nominálna p-hodnota  $< 0,0001$

<sup>c</sup> nominálna p-hodnota = 0,0001

<sup>d</sup> nominálna p-hodnota = 0,0002

*Dlhodobá rozšírená štúdia (TRAVERSE)*

V otvorenej rozšírenej štúdii (TRAVERSE) bola hodnotená dlhodobá bezpečnosť dupilumabu u 2 193 dospelých a 89 dospievajúcich so stredne závažnou až závažnou astmou, zahŕňajúcich 185 dospelých s astmou závislou na perorálnych kortikosteroidoch, ktorí sa zúčastnili predchádzajúcich klinických štúdií dupilumabu (DRI12544, QUEST a VENTURE) (pozri časť 4.8). Účinnosť meraná ako sekundárny koncový bod bola podobná výsledkom pozorovaným v pivotných štúdiách a pretrvávala až do 96 týždňov. U dospelých s astmou závislou na perorálnych kortikosteroidoch pretrvávala až do 96 týždňov redukcia exacerbácií a udržané zlepšenie funkcie pľúc, napriek pokračujúcemu znižovaniu dávok perorálnych kortikosteroidov alebo prerušeniu liečby.

#### *Pediatrická populácia (vek 6 až 11 rokov; VOYAGE)*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu u pediatrických pacientov sa hodnotila v 52-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (VOYAGE) u 408 pacientov vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou na strednej alebo vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov (ICS) a jednom lieku kontrolujúcom astmu (kontrolór) alebo len na vysokej dávke ICS. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali dupilumab (N = 273) alebo príslušajúce placebo (N = 135) každý druhý týždeň na základe telesnej hmotnosti  $\leq 30$  kg a  $> 30$  kg, v uvedenom poradí. Účinnosť sa hodnotila v populáciách so zápalom typu 2 definovaným ako hladina eozinofilov v krvi  $\geq 150$  buniek/ml alebo FeNO  $\geq 20$  ppb.

Primárnym koncovým bodom bola ročná miera udalostí závažnej exacerbácie počas 52-týždňového placebom kontrolovaného obdobia a kľúčovým sekundárnym koncovým bodom bola zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni. Ďalšie sekundárne koncové body zahŕňali priemernú zmenu oproti východiskovej hodnote a podiely pacientov reagujúcich na liečbu v skóre ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA.

Demografické údaje a základné charakteristiky pre štúdiu VOYAGE sú uvedené v Tabuľke 17 nižšie.

**Tabuľka 17. Demografické údaje a základné charakteristiky pre štúdiu VOYAGE**

| <b>Parameter</b>                                                     | <b>EOS <math>\geq 150</math><br/>buniek/<math>\mu</math>l alebo<br/>FeNO <math>\geq 20</math> ppb<br/>(N = 350)</b> | <b>EOS<br/><math>\geq 300</math> buniek/<math>\mu</math>l<br/>(N = 259)</b> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Priemerný vek (roky) (SD)                                            | 8,9 (1,6)                                                                                                           | 9,0 (1,6)                                                                   |
| % ženy                                                               | 34,3                                                                                                                | 32,8                                                                        |
| % belosi                                                             | 88,6                                                                                                                | 87,3                                                                        |
| Priemerná telesná hmotnosť (kg)                                      | 36,09                                                                                                               | 35,94                                                                       |
| Priemerná exacerbácia v predchádzajúcom roku ( $\pm$ SD)             | 2,47 (2,30)                                                                                                         | 2,64 (2,58)                                                                 |
| Užívanie dávok ICS (%)                                               |                                                                                                                     |                                                                             |
| Stredných                                                            | 55,7                                                                                                                | 54,4                                                                        |
| Vysokých                                                             | 43,4                                                                                                                | 44,4                                                                        |
| FEV <sub>1</sub> (L) pred dávkou, vo východiskovom stave $\pm$ SD    | 1,49 (0,41)                                                                                                         | 1,47 (0,42)                                                                 |
| Priemerný percentuálne predpokladaný EV <sub>1</sub> (%) ( $\pm$ SD) | 77,89 (14,40)                                                                                                       | 76,85 (14,78)                                                               |
| Priemerná % reverzibilita ( $\pm$ SD)                                | 27,79 (19,34)                                                                                                       | 22,59 (20,78)                                                               |

|                                                                                   |                    |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Priemerné skóre ACQ-7-IA ( $\pm$ SD)                                              | 2,14 (0,72)        | 2,16 (0,75)          |
| Priemerné skóre PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ SD)                                           | 4,94 (1,10)        | 4,93 (1,12)          |
| Celková atopická anamnéza %<br>(AD %, AR %)                                       | 94<br>(38,9, 82,6) | 96,5<br>(44,4, 85,7) |
| Celkové priemerné IgE IU/ml ( $\pm$ SD)                                           | 905,52 (1140,41)   | 1077,00 (1230,83)    |
| Priemerný FeNO ppb ( $\pm$ SD)                                                    | 30,71 (24,42)      | 33,50 (25,11)        |
| % pacientov s FeNO<br>$\geq 20$ ppb                                               | 58                 | 64,1                 |
| Priemerný počet eozinofilov vo<br>východiskovom stave ( $\pm$ SD) buniek/ $\mu$ l | 570 (380)          | 710 (360)            |
| % pacientov s EOS<br>$\geq 150$ buniek/ $\mu$ l<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l     | 94,6<br>74         | 0<br>100             |

ICS = inhalačné kortikosteroidy; FEV<sub>1</sub> = forsírovaný objem výdychu za 1 sekundu; ACQ-7-IA = Dotazník na kontrolu astmy-7 administrovaný anketárom; PAQLQ(S)-IA = Dotazník kvality života pri detskej astme so štandardizovanými aktivitami - administrovaný anketárom; AD = atopická dermatitída; AR = alergická rinitída; EOS = eozinofily v krvi (blood eosinophil); FeNO = frakčný vydechovaný oxid dusnatý (fraction of exhaled nitric oxide)

Dupilumab významne znížil ročnú mieru výskytu závažných exacerbácií astmy počas 52-týždňového obdobia liečby v porovnaní s placebom v populácii so zápalom typu 2 a v populácii definovanej východiskovými hladinami krvných eozinofilov  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l alebo FeNO  $\geq 20$  ppb. V 12. týždni sa pozorovalo klinicky významné zlepšenie FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou. Zlepšenia sa pozorovali aj v prípade ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA v 24. týždni a pretrvávali v 52. týždni. V prípade ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA sa v porovnaní s placebom v 24. týždni pozorovali vyššie podiely pacientov reagujúcich na liečbu. Výsledky účinnosti pre štúdiu VOYAGE sú uvedené v Tabuľke 18.

V populácii so zápalom typu 2 bola LS priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni 0,22 l v skupine s dupilumabom a 0,12 l v skupine s placebom, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,10 l (95 % CI: 0,04, 0,16). Účinok liečby sa udržal počas 52-týždňového obdobia liečby, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo v 52. týždni bol 0,17 l (95 % CI: 0,09, 0,24).

V populácii definovanej na základe východiskovej hodnoty eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l bol LS priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote FEV<sub>1</sub> pred bronchodilatáciou v 12. týždni 0,22 l v skupine s dupilumabom a 0,12 l v skupine s placebom, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,10 l (95 % CI: 0,03, 0,17). Účinok liečby sa udržal počas 52-týždňového obdobia liečby, pričom LS priemerný rozdiel oproti placebo v 52. týždni bol 0,17 l (95 % CI: 0,09, 0,26).

V oboch populáciách s primárnou účinnosťou nastalo rýchle zlepšenie FEF 25-75 % a FEV<sub>1</sub>/FVC (nástup rozdielu bol pozorovaný už v 2. týždni) a udržalo sa počas 52-týždňového obdobia liečby, pozri Tabuľka 18.

**Tabuľka 18: Miera závažných exacerbácií, priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub>, podielov pacientov reagujúcich na liečbu v ACQ-7-IA a PAQLQ(S)-IA v štúdiu VOYAGE**

| Liečba                                             | EOS $\geq 150$ buniek/ $\mu$ l<br>alebo FeNO $\geq 20$ ppb | EOS<br>$\geq 300$ buniek/ $\mu$ l | FeNO<br>$\geq 20$ ppb |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Ročná miera závažných exacerbácií počas 52 týždňov |                                                            |                                   |                       |

|                                                                                                          | N   | Miera<br>(95 % CI)                                   | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI)                          | N   | Miera<br>(95 % CI)                                   | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI)                                | N   | Miera<br>(95 % CI)                                   | Miera<br>výskytu<br>(95 % CI)                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 236 | 0,305<br>(0,223, 0,416)                              | 0,407 <sup>b</sup><br>(0,274, 0,605)                   | 175 | 0,235<br>(0,160, 0,345)                              | 0,353 <sup>b</sup><br>(0,222, 0,562)                         | 141 | 0,271<br>(0,170, 0,432)                              | 0,384 <sup>c</sup><br>(0,227, 0,649)                         |
| Placebo                                                                                                  | 114 | 0,748<br>(0,542, 1,034)                              |                                                        | 84  | 0,665<br>(0,467, 0,949)                              |                                                              | 62  | 0,705<br>(0,421, 1,180)                              |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEV<sub>1</sub> v 12. týždni</b> |     |                                                      |                                                        |     |                                                      |                                                              |     |                                                      |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 10,53 <sup>c</sup>                                   | 5,21<br>(2,14, 8,27)                                   | 168 | 10,15                                                | 5,32 <sup>d</sup><br>(1,76, 8,88)                            | 141 | 11,36                                                | 6,74 <sup>d</sup><br>(2,54, 10,93)                           |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 5,32                                                 |                                                        | 80  | 4,83                                                 |                                                              | 62  | 4,62                                                 |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladaného FEF 25-75% v 12. týždni</b>      |     |                                                      |                                                        |     |                                                      |                                                              |     |                                                      |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 16,70                                                | 11,93 <sup>e</sup><br>(7,44, 16,43)                    | 168 | 16,91                                                | 13,92 <sup>e</sup><br>(8,89, 18,95)                          | 141 | 17,96                                                | 13,97 <sup>e</sup><br>(8,30, 19,65)                          |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 4,76                                                 |                                                        | 80  | 2,99                                                 |                                                              | 62  | 3,98                                                 |                                                              |
| <b>Priemerná zmena z východiskovej hodnoty FEV<sub>1</sub>/FVC % v 12. týždni</b>                        |     |                                                      |                                                        |     |                                                      |                                                              |     |                                                      |                                                              |
|                                                                                                          | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS priemerný<br>rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | LS priemer<br>$\Delta$ z<br>východiskovej<br>hodnoty | LS<br>priemerný<br>rozdiel<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg)                                | 229 | 5,67                                                 | 3,73 <sup>e</sup><br>(2,25, 5,21)                      | 168 | 6,10                                                 | 4,63 <sup>e</sup><br>(2,97, 6,29)                            | 141 | 6,84                                                 | 4,95 <sup>e</sup><br>(3,08, 6,81)                            |
| Placebo                                                                                                  | 110 | 1,94                                                 |                                                        | 80  | 1,47                                                 |                                                              | 62  | 1,89                                                 |                                                              |
| <b>ACQ-7-IA v 24. týždni<sup>a</sup></b>                                                                 |     |                                                      |                                                        |     |                                                      |                                                              |     |                                                      |                                                              |
|                                                                                                          | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu %    | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu %    | ALEB<br>O<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                  | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu      | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI)                      |

|                                                                           |     |                                                   |                                         |     |                                                      |                                         |     | %                                                    |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg) | 236 | 79,2                                              | 1,82 <sup>g</sup><br>(1,02, 3,24)       | 175 | 80,6                                                 | 2,79 <sup>f</sup><br>(1,43, 5,44)       | 141 | 80,9                                                 | 2,60 <sup>g</sup><br>(1,21, 5,59)       |
| Placebo                                                                   | 114 | 69,3                                              |                                         | 84  | 64,3                                                 |                                         | 62  | 66,1                                                 |                                         |
| <b>PAQLQ(S)-IA v 24. týždni<sup>a</sup></b>                               |     |                                                   |                                         |     |                                                      |                                         |     |                                                      |                                         |
|                                                                           | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu % | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu<br>% | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) | N   | Podiel<br>pacientov<br>reagujúcich<br>na liečbu<br>% | ALEBO<br>oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
| Dupilumab<br>100 mg Q2W<br>( $< 30$ kg)/<br>200 mg Q2W<br>( $\geq 30$ kg) | 211 | 73,0                                              | 1,57<br>(0,87, 2,84)                    | 158 | 72,8                                                 | 1,84<br>(0,92, 3,65)                    | 131 | 75,6                                                 | 2,09<br>(0,95, 4,61)                    |
| Placebo                                                                   | 107 | 65,4                                              |                                         | 81  | 63,0                                                 |                                         | 61  | 67,2                                                 |                                         |

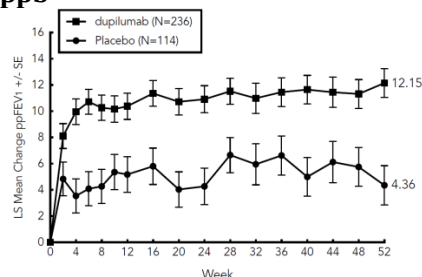
<sup>a</sup> podiel pacientov reagujúcich na liečbu bol definovaný ako zlepšenie skóre o 0,5 alebo viac (rozsah stupnice 0-6 pre ACQ-7-IA a 1-7 pre PAQLQ(S))  
<sup>b</sup> p-hodnota  $< 0,0001$ ; <sup>c</sup> p-hodnota  $< 0,001$ ; <sup>d</sup> p-hodnota  $< 0,01$  (všetky štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu);  
<sup>e</sup> nominálna p-hodnota  $< 0,0001$ , <sup>f</sup> nominálna p-hodnota  $< 0,01$ ; <sup>g</sup> nominálna p-hodnota  $< 0,05$

Významné zlepšenie percentuálne predpokladanom FEV<sub>1</sub> sa v štúdií VOYAGE pozorovalo už v 2. týždni a udržalo sa až do 52. týždňa.

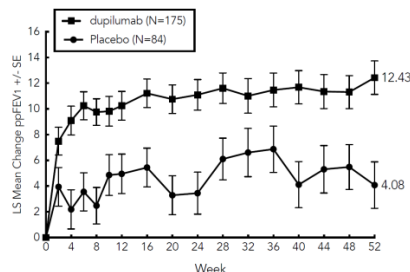
Zlepšenia percentuálne predpokladanom FEV<sub>1</sub> v priebehu času v štúdií VOYAGE sú znázornené na Obrázku 2.

**Obrázok 2: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty percentuálne predpokladanom FEV<sub>1</sub> (l) pred bronchodilatáciou v priebehu času v štúdií VOYAGE (východiskové hladiny krvných eozinofilov  $\geq 150$  buniek/ $\mu$ l alebo FeNO  $\geq 20$  ppb, východiskové eozinofily  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l, a východiskový FeNO  $\geq 20$  ppb)**

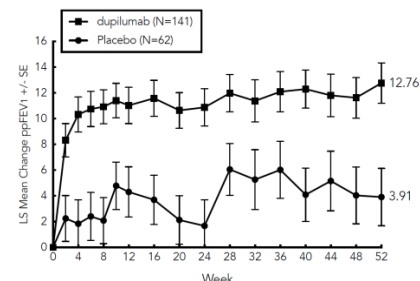
**Východiskové krvné eozinofily  $\geq 150$  buniek/ $\mu$ l alebo FeNO  $\geq 20$  ppb**



**Východiskové krvné eozinofily  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l**



**Východiskový FeNO  $\geq 20$  ppb**



V štúdií VOYAGE sa v populácii so zápalom typu 2 znížil priemerný ročný celkový počet podaní systémových kortikosteroidov kvôli astme o 59,3 % v porovnaní s placebom (0,350 [95 % CI: 0,256, 0,477] oproti 0,860 [95 % CI: 0,616, 1,200]). V populácii definovanej východiskovou hladinou eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l sa priemerný ročný celkový počet podaní systémových

kortikosteroidov kvôli astme znížil o 66,0 % oproti placebo (0,274 [95 % CI: 0,188, 0,399] oproti 0,806 [95 % CI: 0,563, 1,154]).

Dupilumab zlepšil celkový zdravotný stav meraný pomocou Európskej päťrozmernej vizuálnej analógovej škály týkajúcej sa kvality života mladých ľudí (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale - EQ-VAS) v populácii so zápalom typu 2 aj v populácii s východiskovou hladinou eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l v 52. týždni; LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 4,73 (95 % CI: 1,18, 8,28) a 3,38 (95 % CI: -0,66, 7,43), v uvedenom poradí.

Dupilumab znížil vplyv astmy pediatrických pacientov na kvalitu života opatrovateľov meranú pomocou Dotazníka týkajúceho sa kvality života pediatrických pacientov s astmou (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - PACQLQ) v populácii so zápalom typu 2 aj s východiskovou hladinou eozinofilov v krvi  $\geq 300$  buniek/ $\mu$ l v 52. týždni; LS priemerný rozdiel oproti placebo bol 0,47 (95 % CI: 0,22, 0,72), resp. 0,50 (95 % CI: 0,21, 0,79).

#### Dlhodobá predĺžená štúdia (EXCURSION)

Účinnosť dupilumabu, meraná ako sekundárny koncový ukazovateľ, sa hodnotila u 365 pediatrických pacientov s astmou (vo veku 6 až 11 rokov) v dlhodobej predĺženej štúdii (EXCURSION). Došlo k trvalému zníženiu výskytu exacerbácií vyžadujúcich si hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti a zníženiu expozície systémovým perorálnym kortikosteroidom. Trvalé zlepšenie funkcie pľúc sa pozorovalo vo viacerých parametroch vrátane percenta predpovedanej hodnoty FEV<sub>1</sub>, percenta predpovedanej hodnoty FVC, pomeru FEV<sub>1</sub>/FVC a percenta predpovedanej hodnoty FEF 25-75 %. Okrem toho 75 % pacientov dosiahlo a/alebo si udržalo normálnu funkciu pľúc s percentom predpovedanej FEV<sub>1</sub> > 80 % pred podaním bronchodilatátora na konci štúdie EXCURSION. Účinnosť sa udržala počas kumulatívnej dĺžky liečby až do 104 týždňov (štúdia VOYAGE a EXCURSION).

#### Klinická účinnosť pri eozinofilnej ezofagitíde (EoE)

##### *Pediatrickí pacienti vo veku 1 až 11 rokov s EoE*

Účinnosť a bezpečnosť dupilumabu sa hodnotili u pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov s EoE v dvojdielnej štúdii trvajúcej až do 52 týždňov (štúdia EoE KIDS časť A a časť B). U všetkých zaradených pacientov musela pred zaradením do štúdie zlyhať konvenčná medikamentózna liečba (inhibítory protónovej pumpy), 77,5 % sa liečilo inou konvenčnou medikamentóznou liečbou (perorálne užívali kortikosteroidy určené na lokálnu liečbu) a 53,5 % pacientov bolo nedostatočne kontrolovaných, netolerovalo alebo malo kontraindikované perorálne užívanie kortikosteroidov určených na lokálnu liečbu. Vhodní pacienti mali  $\geq 15$  intraepiteliálnych eozinofilov v zornom poli mikroskopu pri najväčšom zväčšení (eos/hpf) napriek prebiehajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy (PPI) buď pred alebo počas obdobia skríningu a v anamnéze mali prejavy a symptómy EoE. Časť A bolo 16-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebom kontrolované klinické skúšanie s paralelnou skupinou. Časť B predstavovala obdobie predĺženia aktívnej liečby, v ktorom sa hodnotili režimy dupilumabu počas ďalších 36 týždňov.

V časti A sa hodnotil dupilumab oproti zodpovedajúcemu placebo v dávkovacích režimoch na základe telesnej 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)). Odporúčaný dávkovací režim dupilumabu bol vybraný pre pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg (300 mg QW) na základe simulácií z populačného farmakokinetického modelu tak, aby zodpovedal expozíciám u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov s EoE liečených dávkou 300 mg QW, u ktorých sa pozorovala histologická a symptomatická účinnosť (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Do časti A bolo zaradených celkovo 71 pacientov. Priemerný vek bol 7 rokov (rozsah 1 až 11 rokov), medián telesnej hmotnosti bol 24,8 kg, 74,6 % pacientov boli chlapci, 87,3 % boli belosi, 9,9 % černoši a 1,4 % boli príslušníci ázijskej rasy. V časti B pokračovalo celkovo 55 pacientov z časti A.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v časti A bol podiel pacientov, ktorí dosiahli histologickú remisiu definovanú ako maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf v 16. týždni. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $< 15$  eos/hpf a zmenu oproti východiskovej hodnote v nasledovných parametroch: maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov (eos/hpf), absolútna zmena v priemernom skóre na stupnici histologického skórovacieho systému (*EoE Histology Scoring System*, EoEHSS), absolútna zmena v priemernom skóre štádia EoEHSS a absolútna zmena v EoE-endoskopickom referenčnom skóre (*EoE-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFs). Vplyv na prejavy EoE sa meral pomocou výsledkov hlásených pozorovateľom; Pediatrickým dotazníkom pre opatrovateľov o prejavoch/symptómoch EoE (*Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) sa hodnotil podiel dní s jedným alebo viacerými prejavmi EoE a pomocou skóre symptómov pediatrickej eozinofilnej ezofagitídy (*Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) sa hodnotila frekvencia a závažnosť prejavov EoE.

Výsledky účinnosti pre časť A sú uvedené v tabuľke 19 a nižšie.

**Tabuľka 19: Výsledky účinnosti dupilumabu v 16. týždni u osôb vo veku 1 až 11 rokov s EoE (štúdia EoE KIDS časť A)**

|                                                                                                                                                                      | Dupilumab <sup>a</sup><br>N=37 | Placebo<br>N=34  | Rozdiel oproti<br>placebu<br>(95 % CI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------------------|
| <b>Primárny koncový ukazovateľ</b>                                                                                                                                   |                                |                  |                                        |
| Podiel osôb, ktoré dosiahli histologickú remisiu (maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov $\leq 6$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>                 | 25<br>(67,6)                   | 1<br>(2,9)       | 64,5<br>(48,19; 80,85)                 |
| <b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>                                                                                                                                |                                |                  |                                        |
| Podiel osôb, ktoré dosiahli maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov $\leq 15$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>                                      | 31<br>(83,8)                   | 1<br>(2,9)       | 81<br>(68,07; 94,10)                   |
| Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote v maximálnom počte ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov(eos/hpf), priemer LS (SE) <sup>c</sup>               | -86,09<br>(11,84)              | 20,98<br>(12,23) | -107,07<br>(-139,25; -74,90)           |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom skóre štádia (0-3 <sup>d</sup> ) na stupnici histologického skórovacieho systému (EoEHSS), priemer LS (SE) | -0,879<br>(0,05)               | 0,023<br>(0,05)  | -0,902<br>(-1,03; -0,77)               |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v priemernom skóre štádia (0-3 <sup>d</sup> ) na stupnici EoEHSS, priemer LS (SE)                                       | -0,835<br>(0,05)               | 0,048<br>(0,05)  | -0,883<br>(-1,01; -0,76)               |
| Absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v                                                                                                                       | -3,5<br>(0,42)                 | 0,3<br>(0,45)    | -3,8<br>(-4,94; -2,63)                 |

|                                                                                       | <b>Dupilumab<sup>a</sup></b><br><b>N=37</b> | <b>Placebo</b><br><b>N=34</b> | <b>Rozdiel oproti</b><br><b>placebu</b><br><b>(95 % CI)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| EoE-endoskopickom referenčnom skóre (EoE-EREFS) (0-18 <sup>e</sup> ), priemer LS (SE) |                                             |                               |                                                             |

<sup>a</sup> DUPIXENT sa hodnotil pri odstupňovaných dávkovacích režimoch na základe telesnej 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> Pre histologickú remisiu sa rozdiel v percentách odhadol pomocou Mantelovej-Haenszelovej metódy, upravenej na základe telesnej hmotnosti skupiny na začiatku štúdie ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg, a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg).

<sup>c</sup> Rozdiel v absolútnej zmene alebo percentuálnej zmene sa odhadol pomocou modelu ANCOVA so základným meraním ako súčiniteľom a liečbou, telesnou hmotnosťou skupiny na začiatku ( $\geq 5$  až  $< 15$  kg,  $\geq 15$  až  $< 30$  kg a  $\geq 30$  až  $< 60$  kg) ako fixnými faktormi.

<sup>d</sup> Skóre EoEHSS sa pohybuje od 0 do 3; vyššie skóre naznačujú väčšiu závažnosť a rozsah histologických abnormalít.

<sup>e</sup> Celkové skóre EoE-EREFS sa pohybuje od 0 do 18; vyššie skóre naznačujú horšie endoskopické zápalové nálezy a nálezy remodelácie.

V časti A dosiahol väčší podiel pacientov randomizovaných na dupilumab histologickú remisiu (maximálny počet ezofageálnych intraepiteliálnych eozinofilov  $\leq 6$  eos/hpf) v porovnaní s placebom. Podiel osôb s histologickou remisiou pozorovanou po 16 týždňoch liečby v časti A sa zachoval v časti B do 52 týždňov.

Numerické zlepšenie v podiele dní s 1 alebo viacerými prejavmi EoE (PESQ-C) sa pozorovalo po 16 týždňoch liečby dupilumabom v časti A a v časti B sa zachovalo do 52 týždňov.

Nominálne významné zlepšenie frekvencie a závažnosti prejavov EoE (PEESS hodnotené opatrovateľom) sa pozorovalo po 16 týždňoch liečby v časti A. V časti B sa PEESS hodnotené opatrovateľom nemeralo.

### Dospelí a dospievajúci s eozinofilnou ezofagitídou

Klinické údaje pre dospelých a dospievajúcich s eozinofilnou ezofagitídou nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku dupilumab v sile 300 mg.

### Pediatrická populácia

#### *Atopická dermatitída*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu bola preukázaná u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov a starších. Použitie dupilumabu v tejto vekovej skupine je podporené štúdiou AD-1526, ktorá zahŕňala 251 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, štúdiou AD-1652, ktorá zahŕňala 367 pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou a štúdiou AD-1539, ktorá zahŕňala 162 detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (125 z nich malo závažnú atopickú dermatitídu). Dlhodobé použitie je podporené štúdiou AD-1434, do ktorej bolo zaradených 823 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 17 rokov, čo zahŕňalo 275 dospievajúcich pacientov, 368 detí vo veku 6 až 11 rokov a 180 detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov. Bezpečnosť a účinnosť boli vo všeobecnosti konzistentné u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, 6 až 11 rokov, dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) a dospelých pacientov s atopickou dermatitídou (pozri časť 4.8). Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou vo veku  $< 6$  mesiacov neboli stanovené.

#### *Astma*

Celkovo 107 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou boli zaradení do štúdie QUEST a dostávali buď dávku 200 mg (N = 21) alebo 300 mg (N = 18)

dupilumabu (alebo prislúchajúce placebo buď 200 mg [N = 34] alebo 300 mg [N = 34]) každý druhý týždeň. Účinnosť vzhľadom na exacerbáciu závažnej astmy a funkciu pľúc bola zaznamenaná u dospievajúcich a dospelých. Pre dávky 200 mg aj 300 mg každý druhý týždeň bolo pozorované signifikantné zlepšenie v FEV1 (LS priemerná zmena z východiskovej hodnoty v 12. týždni) (0,36 L a 0,27 L v uvedenom poradí). Pri 200 mg dávke každý druhý týždeň bolo zníženie miery výskytu exacerbácií u pacientov konzistentné s dospelými. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov (< 12 rokov) so závažnou astmou nebola stanovená. Bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelých.

Do dlhodobej otvorenej štúdie (TRAVERSE) bolo celkovo zaradených 89 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou. Účinnosť meraná ako sekundárny koncový bod bola v tejto štúdii podobná výsledkom pozorovaným v pivotných štúdiách a pretrvávala až do 96 týždňov.

Do štúdie VOYAGE, v ktorej sa hodnotili dávky 100 mg Q2W a 200 mg Q2W, bolo zaradených 408 detí vo veku 6 až 11 rokov so stredne závažnou až závažnou astmou. Účinnosť dupilumabu 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov je extrapolovaná z účinnosti 100 mg a 200 mg Q2W v štúdii VOYAGE a 200 mg a 300 mg Q2W u dospelých a dospievajúcich (QUEST). Pacienti, ktorí ukončili obdobie liečby v štúdii VOYAGE, sa mohli zúčastniť na otvorenej predĺženej štúdii (EXCURSION). V tejto štúdii bolo vystavených dávke 300 mg Q4W osemnásť pacientov ( $\geq 15$  kg až < 30 kg) z 365 pacientov a bezpečnostný profil bol podobný profilu pozorovanému v štúdii VOYAGE. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov vo veku < 6 rokov s astmou neboli stanovené.

#### *Eozinofilná ezofagitída*

Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu pri liečbe EoE bola stanovená u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov. Použitie dupilumabu v tejto populácii je podporené adekvátnymi a dobre kontrolovanými štúdiami a dodatočnými farmakokinetickými údajmi. Celkovo 72 pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov dostávalo dupilumab v dávke 300 mg QW alebo placebo počas 24 týždňov (štúdie TREET časť A a B). Z nich sa 37 pacientov liečilo dupilumabom v častiach A a B; 34 pokračovalo v liečbe s dávkou 300 mg QW počas ďalších 28 týždňov (štúdia TREET časť C). Celkovo 71 pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov dostávalo dupilumab v dávke 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W alebo placebo počas 16 týždňov (štúdia EoE KIDS časť A). Z nich 37 pacientov liečených dupilumabom v časti A pokračovalo v liečbe týmito režimami s dupilumabom ďalších 36 týždňov (štúdia EoE KIDS časť B). Použitie dupilumabu v dávke 300 mg QW u pacientov vo veku 1 až 11 rokov s EoE s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg podporuje aj populačná farmakokinetická analýza [pozri časť 5.1]. Bezpečnosť a účinnosť dupilumabu u dospelých a pediatrických pacientov boli podobné [pozri časť 4.8 a časť 5.1].

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dupilumabom pri astme v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Povinnosti súvisiace s výskumnými pediatrickými plánmi pre atopickú dermatitídu a EoE boli splnené.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika dupilumabu je u pacientov s atopickou dermatitídou, astmou a EoE je podobná.

### Absorpcia

Po jednorazovej subkutánnej (s.c.) dávke 75-600 mg dupilumabu dospelým bol medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére ( $t_{max}$ ) 3-7 dní. Absolútna biologická dostupnosť dupilumabu po s.c. dávke je podobná medzi pacientmi s AD a astmou, v rozsahu od 61 % do 64 %, ako je stanovené na základe farmakokinetickej (PK) analýzy populácie.

Ustálené koncentrácie sa dosiahli do 16. týždňa po podaní úvodnej dávky 600 mg a dávky 300 mg každý druhý týždeň. V priebehu klinických skúšaní sa priemerné  $\pm$ SD ustálené najnižšie koncentrácie pohybovali v rozmedzí od  $69,2 \pm 36,9$   $\mu\text{g/ml}$  do  $80,2 \pm 35,3$   $\mu\text{g/ml}$  pre dávky 300 mg podávané každý druhý týždeň a od  $29,2 \pm 18,7$  do  $36,5 \pm 22,2$   $\mu\text{g/ml}$  pre dávky 200 mg podávané každý druhý týždeň dospelým.

### Distribúcia

Distribučný objem dupilumabu približne 4,6 l bol odhadnutý na základe farmakokinetickej analýzy populácie a poukazuje na to, že dupilumab sa distribuuje predovšetkým v cievnom systéme.

### Biotransformácia

Osobitné štúdie o metabolizme neboli vykonané, pretože dupilumab je bielkovina. Predpokladá sa, že dupilumab sa odbúrava na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

### Eliminácia

Eliminácia dupilumabu sa uskutočňuje paralelnými lineárnymi a nelineárnymi cestami. Pri vyšších koncentráciách je eliminácia dupilumabu predovšetkým nesaturovateľnou proteolytickou cestou, kým pri nižších koncentráciách prevláda nelineárna saturateľná IL-4R  $\alpha$  cieľovo-sprostredkovaná eliminácia.

Po poslednej dávke dupilumabu 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W alebo 200 mg Q4W v rovnovážnom stave mediány časov klesli pod spodnú hranicu detekcie, boli odhadnuté na základe farmakokinetickej analýzy populácie, pohybovali sa od 9-13 týždňov u dospelých a dospievajúcich a boli približne 1,5-krát dlhšie u pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov a 2,5-krát dlhšie u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov.

### Linearita/ne-linearita

Následkom nelineárneho klírensu sa expozícia dupilumabu na základe merania oblasti pod krivkou času a koncentrácie zvyšuje s dávkou väčším ako úmerným spôsobom po jednorazovej subkutánnej dávke 75 – 600 mg.

### Osobitné skupiny populácie

#### *Pohlavie*

Nebola zistená súvislosť medzi pohlavím a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie.

#### *Starší ľudia*

Z 1 539 pacientov s atopickou dermatitídou vrátane pacientov s atopickou dermatitídou rúk a nôh, ktorí boli zahrnutí do 2. fázy štúdie dupilumabu s rozmedzím dávok alebo do 3. fázy placebom kontrolovaných štúdií, celkovo 71 pacientov bolo vo veku 65 rokov a starších. Hoci sa nezaznamenali žiadne rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi s atopickou dermatitídou, počet pacientov vo veku 65 rokov a vyššom nie je dostatočný na to, aby sa stanovilo, či ich odpoveď na podávaný liek je odlišná v porovnaní s odpoveďou mladších pacientov.

Nebola zistená súvislosť medzi vekom a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie. Avšak do tejto analýzy bolo zahrnutých iba 61 pacientov nad 65 rokov.

Z 1 977 pacientov s astmou vystavených dupilumabu bolo celkovo 240 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 39 pacientov vo veku 75 rokov a starších. Účinnosť a bezpečnosť v tejto vekovej skupine bola podobná v celej skúmanej populácii.

### *Rasa*

Nebola zistená súvislosť medzi rasou a akýmkoľvek klinicky významným vplyvom na systémovú expozíciu dupilumabu stanovenú na základe farmakokinetickej analýzy populácie.

### *Porucha funkcie pečene*

Nepredpokladá sa, že dupilumab, ako monoklonálna protilátka, podlieha významnej pečenej eliminácii. Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré hodnotia vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dupilumabu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Nepredpokladá sa, že dupilumab, ako monoklonálna protilátka, podlieha významnej obličkovej eliminácii. Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré hodnotili vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dupilumabu. Farmakokinetická analýza populácie nestanovila, že mierna alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek má klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu dupilumabu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii iba veľmi obmedzený počet údajov.

### *Telesná hmotnosť*

Najnižšia koncentrácia dupilumabu bola nižšia u jedincov s vyššou telesnou hmotnosťou, bez významného vplyvu na účinnosť.

### *Pediatrická populácia*

#### Atopická dermatitída

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie vek neovplyvnil klírens dupilumabu u dospelých a u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov. U pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov sa klírens zvyšoval s vekom, no je prispôbený odporúčanému dávkovaciemu režimu.

Farmakokinetika dupilumabu v pediatrickej populácii s atopickou dermatitídou (vo veku < 6 mesiacov) alebo s telesnou hmotnosťou < 5 kg nebola skúmaná.

U dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov s atopickou dermatitídou dostávajúcich dávku buď 200 mg (< 60 kg) alebo 300 mg ( $\geq$  60 kg) každý druhý týždeň (Q2W), bola priemerná ustálená  $\pm$ SD minimálna koncentrácia dupilumabu  $54,5 \pm 27,0$   $\mu$ g/ml.

Pre deti vo veku od 6 do 11 rokov s atopickou dermatitídou, ktoré dostávali každý štvrtý týždeň (Q4W) dávku 300 mg ( $\geq$  15 kg) v AD-1652, bola priemerná ustálená  $\pm$  SD minimálna koncentrácia  $76,3 \pm 37,2$   $\mu$ g/ml. V 16. týždni v AD-1434 u detí vo veku od 6 do 11 rokov, ktorí začali s dávkou 300 mg ( $\geq$  15 kg) každý štvrtý týždeň (Q4W), a ktorých dávka sa zvýšila na 200 mg každý druhý týždeň (Q2W) ( $\geq$  15 až < 60 kg) alebo 300 mg ( $\geq$  60 kg) bola priemerná ustálená  $\pm$  SD minimálna koncentrácia  $108 \pm 53,8$   $\mu$ g/ml. Pre deti vo veku od 6 do 11 rokov, ktoré dostávali 300 mg Q4W vyvolala úvodná dávka 300 mg v 1. deň a v 15. deň podobnú expozíciu v rovnovážnom stave ako úvodná dávka 600 mg v 1. deň, na základe PK simulácií.

U detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s atopickou dermatitídou, ktoré dostávajú každé štyri týždne (Q4W) dávku 300 mg ( $\geq$  15 až < 30 kg) alebo 200 mg ( $\geq$  5 až < 15 kg) bola priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave  $\pm$  SD  $110 \pm 42,8$   $\mu$ g/ml a  $109 \pm 50,8$   $\mu$ g/ml, v uvedenom poradí.

#### Astma

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientov (< 6 rokov) s astmou nebola skúmaná.

Celkovo 107 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s astmou bolo zaradených do štúdie QUEST. Priemerné  $\pm$ SD ustálené najnižšie koncentrácie dupilumabu boli  $107 \pm 51,6$   $\mu$ g/ml a  $46,7 \pm 26,9$   $\mu$ g/ml, pre 300 mg a 200 mg podávané každý druhý týždeň, v uvedenom poradí. U

dospievajúcich pacientov neboli po úprave telesnej hmotnosti pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely súvisiace s vekom.

V štúdií VOYAGE sa farmakokinetika dupilumabu skúmala u 270 pacientov so stredne závažnou až závažnou astmou po subkutánnom podaní buď 100 mg Q2W (u 91 detí s hmotnosťou < 30 kg) alebo 200 mg Q2W (u 179 detí s hmotnosťou ≥ 30 kg). Distribučný objem dupilumabu približne 3,7 l sa odhadol pomocou analýzy populačnej farmakokinetiky. Ustálené koncentrácie sa dosiahli v 12. týždni. Priemerná ± SD ustálená koncentrácia v rovnovážnom stave bola 58,4 ± 28,0 µg/ml a 85,1 ± 44,9 µg/ml, v uvedenom poradí. Simulácia subkutánnej dávky 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg až < 30 kg a ≥ 30 kg až < 60 kg viedla k predpokladaným ustáleným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky podobným pozorovaným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky pri 200 mg Q2W (≥ 30 kg) a 100 mg Q2W (< 30 kg), v uvedenom poradí. Okrem toho simulácia subkutánnej dávky 300 mg Q4W u detí vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg až < 60 kg viedla k predpokladaným ustáleným koncentráciám dosiahnutým bezprostredne pred podaním ďalšej dávky podobným tým, ktoré sa ukázali ako účinné u dospelých a dospievajúcich. Po poslednej ustálenej dávke bol medián času poklesu koncentrácií dupilumabu pod dolnú hranicu detekcie, odhadnutý na základe analýzy populačnej farmakokinetiky, 14 až 18 týždňov pre 100 mg Q2W, 200 mg Q2W alebo 300 mg Q4W.

#### Eozinofilná ezofagitída

V klinickej štúdií (štúdia EoE KIDS časť A) sa farmakokinetika dupilumabu skúmala u 36 detí vo veku 1 až 11 rokov s EoE, ktoré dostávali dupilumab [≥ 5 až < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 až < 30 kg (200 mg Q2W) a ≥ 30 až < 60 kg (300 mg Q2W)], priemerná ± SD minimálna koncentrácia dupilumabu v rovnovážnom stave bola 163±60,8 µg/ml.

Simulácie pre pediatrických pacientov vo veku 1 až 11 rokov sa vykonali s populačným farmakokinetickým modelom na predpovedanie minimálnych koncentrácií dupilumabu v rovnovážnom stave nasledovne: ≥ 15 až < 30 kg pri podávaní dávky 200 mg Q2W (170±78 µg/ml); ≥ 30 až < 40 kg pri podávaní dávky 300 mg Q2W (158±63 µg/ml); alebo ≥ 40 kg pri podávaní dávky 300 mg QW (276±99 µg/ml). Minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave sa simulovali aj u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov a pacientov od ≥ 30 do < 40 kg, ktorí dostávali dávku 300 mg Q2W (159±61 µg/ml).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní (vrátane farmakologických koncových ukazovateľov bezpečnosti) a štúdií reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagénny potenciál dupilumabu nebol hodnotený, avšak predpokladá sa, že monoklonálne protilátky nemenia DNA alebo chromozómy.

Štúdie karcinogenity dupilumabu neboli vykonané. Hodnotenia dostupných dôkazov súvisiacich s inhibíciou IL-4Rα a toxikologických údajov na zvieratách s náhradnými protilátkami nenaznačujú zvýšený karcinogénny potenciál dupilumabu.

Počas reprodukčnej toxikologickej štúdie vykonanej na opiciach, v ktorej sa použili náhradné protilátky špecifické pre opice IL-4Rα, sa pri dávkach, ktoré saturujú IL-4Rα, nezaznamenali žiadne abnormality u plodu.

Vylepšená štúdia o prednatálnom a postnatálnom vývine nepreukázala nepriaznivé účinky na materské zvieratá alebo ich potomkov až do 6 mesiacov po pôrode/po narodení.

Štúdie o fertilite, ktoré sa vykonávali na samcoch a samiciach myší s použitím náhradných protilátok proti IL-4R $\alpha$ , nepreukázali žiadne poškodenie fertility (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-arginínium-monohydrochlorid  
L-histidín  
L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát  
Polysorbát 80 (E 433)  
Octan sodný, trihydrát  
Kyselina octová, ľadová (E260)  
Sacharóza  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnené injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero môžu vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránené pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto poskytnuté na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume expirácie.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke ( 2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1,14 ml roztoku v silikonizovanej naplnenej injekčnej striekačke z číreho skla typu 1 s krytom na ihlu, s nasadenou fixovanou nerezovou ihlou s tenkou stenou s kalibrom 27 a dĺžkou 12,7 mm.

Veľkosť balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 2 naplnené injekčné striekačky
- Multibalenie obsahujúce 6 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 2)

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

1,14 ml roztoku v silikonizovanej naplnenej injekčnej striekačke z číreho skla typu 1 v naplnenom injekčnom pere, s nasadenou fixovanou nerezovou ihlou s tenkou stenou s kalibrom 27 a dĺžkou 12,7 mm.

Naplnené pero je dostupné buď s okrúhlym uzáverom a oválnym kontrolným okienkom ohraničeným šípkou, alebo so štvorcovým uzáverom s ryhami a oválnym kontrolným okienkom bez šípky.

Veľkosť balenia:

- 1 naplnené injekčné pero
- 2 naplnené injekčné perá
- 6 naplnených injekčných pier
- Multibalenie obsahujúce 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Úplné pokyny na podanie Dupixentu v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý. Ak je roztok zakalený, zafarbený alebo obsahuje viditeľné častice, roztok sa nesmie použiť.

Po vytiahnutí naplnenej injekčnej striekačky 200 mg alebo naplneného pera z chladničky je potrebné počkať 30 minút, aby Dupixent pred aplikáciou dosiahol izbovú teplotu do 25 °C.

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero nesmú byť vystavené teplu alebo priamemu slnečnému svetlu a nesmie sa nimi triasť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po použití vhodte injekčnú striekačku alebo injekčné pero do nádoby určenej na likvidáciu ihl a ostrých predmetov a zlikvidujte ich v súlade s miestnymi požiadavkami. Nádobu nerecyklujte.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. septembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobnejšie informácie o lieku sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A  
VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.  
81 Columbia Turnpike  
RENSSELAER  
NEW YORK 12144  
SPOJENÉ ŠTÁTY

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

Genzyme Flanders  
Cipalstraat 8  
B-2440 Geel  
Belgicko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT  
FRANCÚZSKO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50  
Industriepark Höchst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
NEMECKO

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA  
Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly  
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/005 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

EU/1/17/1229/006 2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 300 mg striekačka

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (OBSAHUJE BLUE BOX)  
Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Multi-balenie: 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.  
Neuchovávať v mrazničke.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.  
Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky:    /    /   

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1229/008 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dupixent 300 mg striekačka

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)  
Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

Súčasť multi-balenia, nemôže sa predávať osobitne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/008 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 300 mg striekačka

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK**

**Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Dupixent 300 mg injekcia

dupilumab

Subkutánne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

300 mg/2 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**Naplnené injekčné pero 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnené injekčné pero

2 naplnené injekčné perá

6 naplnených injekčných pier

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/017 1 naplnené injekčné pero

EU/1/17/1229/018 2 naplnené injekčné perá

EU/1/17/1229/020 6 naplnených injekčných pier

EU/1/17/1229/026 1 naplnené injekčné pero

EU/1/17/1229/027 2 naplnené injekčné perá

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 300 mg pero

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA  
Naplnené injekčné pero 300 mg – multibalenie (obsahuje blue box)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Multibalenie: 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.  
Neuchovávať v mrazničke.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.  
Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/028 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 300 mg pero

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.      ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA  
Naplnené injekčné pero 300 mg – multibalenie (bez blue box)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku (150 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

3 naplnené injekčné perá  
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať osobitne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/028 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 300 mg pero

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK**

**Naplnené injekčné pero 300 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Dupixent 300 mg injekcia  
dupilumab  
Subkutánne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

300 mg/2 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 200 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly  
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/009 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

EU/1/17/1229/010 2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg striekačka

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (OBSAHUJE BLUE BOX)  
Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 200 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Multi-balenie: 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_/ \_/ \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/012 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg striekačka

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)  
Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 200 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly  
2 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly  
Súčasť multi-balenia, nemožno predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajúte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/012 6 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly (3 balenia po 2)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg striekačka

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK**

**Naplnená injekčná striekačka s krytom ihly 200 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Dupixent 200 mg injekcia

dupilumab

Subkutánne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

200 mg/1,14 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUEKA

Naplnené injekčné pero 200 mg

#### 1. NÁZOV LIEKU

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

#### 2. LIEČIVO

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené injekčné pero

2 naplnené injekčné perá

6 naplnených injekčných pier

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/013 1 naplnené injekčné pero

EU/1/17/1229/014 2 naplnené injekčné perá

EU/1/17/1229/016 6 naplnených injekčných pier

EU/1/17/1229/023 1 naplnené injekčné pero

EU/1/17/1229/024 2 naplnené injekčné perá

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg pero

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA  
Naplnené injekčné pero 200 mg – multibalenie (obsahuje blue box)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Multibalenie: 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Nepretrepávajte

Tu otvoriť

[QR kód bude pridaný]

dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/025 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg pero

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA**  
**Naplnené injekčné pero 200 mg – multibalenie (bez blue box)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
dupilumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčný roztok**

3 naplnené injekčné perá  
Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať osobitne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne použitie  
Nepretrepávajte  
Tu otvoriť  
[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Dupixent sa môže uchovávať pri izbovej teplote maximálne do 25°C počas obdobia až do 14 dní, ak je chránený pred svetlom.

Použite do 14 dní od vybratia z chladničky alebo zlikvidujte.

Dátum vybratia z chladničky: \_ / \_ / \_

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1229/025 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dupixent 200 mg pero

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK**

**Naplnené injekčné pero 200 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Dupixent 200 mg injekcia  
dupilumab  
Subkutánne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

[QR kód bude pridaný]  
dupixent.eu

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

200 mg/1,14 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

dupilumab

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dupixent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent
3. Ako používať Dupixent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dupixent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Dupixent a na čo sa používa**

##### **Čo je Dupixent**

Dupixent obsahuje liečivo dupilumab.

Dupilumab je monoklonálna protilátka (typ špecializovanej bielkoviny), ktorá blokuje účinok bielkovín zvaných interleukíny (IL)-4 a IL-13. Obe hrajú významnú úlohu pri prejavoch a príznakoch atopickej dermatitídy, astmy, chronickej rinosinuitídy s nazálnou polypózou (CRSwNP), nodulárneho pruriga (NP), eozinofilnej ezofagitídy (EoE) a chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCOP).

##### **Na čo sa Dupixent používa**

Dupixent sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou známou tiež ako atopický ekzém. Dupixent sa tiež používa na liečbu detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou. Dupixent možno používať v kombinácii s inými liekmi na liečenie ekzémov, ktoré sa podávajú na kožu alebo sa môže používať aj samostatne.

Dupixent sa tiež používa spolu s inými liekmi proti astme na udržiavaciu liečbu závažnej astmy u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorých astma nie je pod kontrolou s ich súčasnými liekmi na astmu (napr. kortikosteroidmi).

Dupixent sa tiež používa spolu s inými liekmi na udržiavaciu liečbu CRSwNP u dospelých, u ktorých aktuálne podávané CRSwNP lieky nezabezpečujú dostatočnú kontrolu ochorenia. Dupixent môže tiež znížiť potrebu chirurgického zákroku a potrebu užívania systémových kortikosteroidov.

Dupixent sa tiež používa na liečbu dospelých so stredne závažným až závažným prurigo nodularis (PN), známym aj ako chronické nodulárne prurigo (*chronic nodular prurigo*, CNPG). Dupixent sa môže používať s liekmi na PN, ktoré si nanášajú na kožu, alebo sa môže používať samostatne.

Dupixent sa tiež používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí s eozinofilnou ezofagitídou (EoE) vo veku 1 roka a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg.

Dupixent sa tiež používa s inými liekmi na udržiavaciu liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) u dospelých s nekontrolovanou CHOCHP.

### **Ako Dupixent účinkuje**

Používanie Dupixentu pri liečbe atopickej dermatitídy (atopického ekzému) môže zlepšiť stav vašej pokožky a zmierniť svrbenie. Tiež bolo preukázané, že Dupixent zlepšuje príznaky bolesti, úzkosti a depresie spojené s atopickou dermatitídou. Okrem toho, Dupixent pomáha zlepšovať poruchy spánku a celkovú kvalitu života.

Dupixent napomáha predchádzaniu závažných astmatických záchvatov (exacerbácií) a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže taktiež dopomôcť k zníženiu množstva iných liekov, nazývaných perorálne kortikosteroidy, ktoré potrebujete, aby ste mali vašu astmu pod kontrolou, zatiaľ čo predchádzate závažným astmatickým záchvatom a dochádza k zlepšeniu dýchania.

Dupixent pomáha predchádzať stredne závažným alebo závažným záchvatom (exacerbáciám) pri CHOCHP a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže pomôcť zlepšiť aj celkové príznaky CHOCHP.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent**

### **Nepoužívajte Dupixent**

- ak ste alergický na dupilumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak si myslíte, že ste alergický, alebo ak si nie ste istý, pred používaním Dupixentu sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Dupixent, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Dupixent **nie je záchranný liek** a nemá sa používať na liečbu náhleho astmatického záchvatu alebo náhleho záchvatu pri CHOCHP.

Vždy, keď dostanete nové balenie Dupixentu, je dôležité, aby ste si poznačili názov lieku, dátum podania a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale za „Lot“) a uložili si tieto informácie na bezpečnom mieste.

### **Alergické reakcie**

- Dupixent môže zriedkavo spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií (precitlivenosť), anafylaktických reakcií a angioedému. Tieto reakcie sa môžu objaviť v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po podaní Dupixentu. Počas používania Dupixentu musíte dávať pozor, či sa u vás neobjavia prejavy týchto stavov (t.j. problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka, mdloby, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi), horúčka, celková nepohoda/celkový pocit choroby, opuch lymfatických uzlín, žihľavka, svrbenie, bolesť kĺbov, kožné vyrážky). Tieto prejavy sú uvedené v odseku "Závažné vedľajšie účinky" v časti 4.
- Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie, prerušte používanie Dupixentu a oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

### **Eozinofilné stavy**

- U pacientov, ktorí užívajú lieky na astmu môže zriedkavo dôjsť k zápalu krvných ciev alebo pľúc, kvôli zvýšeniu hladiny určitých bielych krviniek (eozinofília).

- Nie je známe, či je tento stav spôsobený Dupixentom. Toto sa zvyčajne, ale nie vždy, stáva pacientom, ktorí užívajú aj steroidné lieky, ktorých užívanie sa musí prerušiť alebo sa ich dávka musí znížiť.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov, akými sú chrípke podobné ochorenie, trpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka.

#### Parazitárne infekcie (črevné parazity)

- Dupixent môže znížiť vašu odolnosť voči infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte parazitárnu infekciu, musí sa liečiť ešte pred začatím používania Dupixentu.
- Poradte sa so svojím lekárom ak máte hnačku, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, mazľavú stolicu a dehydratáciu, čo môžu byť prejavy parazitárnej infekcie.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak žijete v oblasti, kde sú takéto infekcie bežné, alebo ak máte naplánované cestovať do takejto oblasti.

#### Astma

Ak máte astmu a užívate lieky na astmu, potom ich bez predchádzajúceho poradenia sa s lekárom nemeňte, ani neprestávajte užívať. Pred ukončením používania Dupixentu alebo v prípade, že astma nie je počas liečby týmto liekom stále pod kontrolou alebo sa zhorší, poradte sa so svojím lekárom.

#### Problémy s očami

Pri prejavení sa nového, alebo pri zhoršení sa existujúceho problému s očami, vrátane bolesti očí, alebo pri zmenách videnia sa poradte so svojím lekárom.

#### **Deti a dospievajúci**

- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s atopickou dermatitídou vo veku do 6 mesiacov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s astmou vo veku do 6 rokov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s CRSwNP mladších ako 18 rokov nie je ešte známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s PN mladších ako 18 rokov nie sú známe.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s EoE mladších ako 1 rok alebo s telesnou hmotnosťou < 15 kg nie sú zatiaľ známe.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s CHOCHP mladších ako 18 rokov nie sú známe.

#### **Iné lieky a Dupixent**

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno boli očkovaní alebo sa chystáte podstúpiť očkovanie.

#### **Iné lieky na astmu**

Neprestávajte užívať alebo neznižujte dávku vašich liekov na astmu, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak.

- Liečba týmito liekmi (hlavne kortikosteroidmi) musí byť ukončená postupne.
- Musí sa tak udiť pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od vašej odpovede na Dupixent.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Vplyvy tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe; preto sa v prípade tehotenstva odporúča vyhnúť používaniu Dupixentu, ibaže by vám váš lekár jeho používanie odporučil.

- Ak dojčíte, alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Spoločne so svojím lekárom sa dohodnete, či budete dojčiť, alebo používať Dupixent. Oboje naraz nesmiete robiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vplyv Dupixentu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje je nepravdepodobný.

### **Dupixent obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 300 mg dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Dupixent obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg dávke (2 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

## **3. Ako používať Dupixent**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko Dupixentu sa vám podá**

Váš lekár rozhodne, akú dávku Dupixentu potrebujete.

#### Odporúčaná dávka u dospelých s atopickou dermatitídou

Pre pacientov s atopickou dermatitídou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- začiatková dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

#### Odporúčaná dávka u dospievajúcich s atopickou dermatitídou

Odporúčaná dávka Dupixentu u dospievajúcich (12 až 17 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

#### Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 11 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                         |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg <b>každé 4 týždne*</b> , so začiatkom 4 týždne po dávke na 15. deň |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie)                                                   | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

\*Dávka sa môže zvýšiť na 200 mg každý druhý týždeň, podľa toho, ako určí lekár.

#### Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky            |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg <b>každé 4 týždne</b> |

Odporúčaná dávka u dospelých a dospievajúcich pacientov s astmou (vo veku 12 rokov a starších)

Pre pacientov so závažnou astmou, a ktorí užívajú kortikosteroidy ústami alebo pacientom so závažnou astmou a pridruženou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, alebo dospelým s pridruženou závažnou chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou, je odporúčaná dávka Dupixentu:

- začiatková dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Pre všetkých ostatných pacientov so závažnou astmou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- začiatková dávka 400 mg (dve 200 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 200 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Odporúčaná dávka u detí s astmou

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg     | 300 mg <b>každé 4 týždne</b>                                              |
| 30 kg až menej ako 60 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b><br>alebo<br>300 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 60 kg alebo viac          | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

Pre pacientov vo veku 6 až 11 rokov s astmou a súbežne so závažnou atopickou dermatitídou, váš lekár rozhodne o tom, ktorá dávka Dupixentu je pre vás vhodná.

Odporúčaná dávka u dospelých s chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou (CRSwNP)

U CRSwNP je odporúčaná prvá dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 300 mg podávaných každý druhý týždeň subkutánnou injekciou.

Odporúčaná dávka u dospelých s prurigo nodularis (PN)

Pre pacientov s prurigo nodularis je odporúčaná dávka Dupixentu:

- Úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- Po nej nasleduje 300 mg podávaných každý druhý týždeň subkutánnou (podkožnou) injekciou.

Odporúčaná dávka u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 1 roka a staršie) s eozinofilnou ezofagitídou (EoE)

| Telesná hmotnosť | Dávka                            |
|------------------|----------------------------------|
| ≥ 15 až < 30 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b> |
| ≥ 30 až < 40 kg  | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b> |
| ≥ 40 kg          | 300 mg <b>každý týždeň</b>       |

### Odporúčaná dávka u dospelých s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Pri CHOCHP je odporúčaná dávka 300 mg Dupixentu podávaná každý druhý týždeň subkutánnou (podkožnou) injekciou.

### **Aplikácia injekcie Dupixentu**

Dupixent sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánna injekcia). Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodne o tom, či si môžete sami Dupixent podať.

Dupixent si podávajte sami, len ak vás to správne naučil váš lekár, alebo vaša zdravotná sestra. Po primeranom zaučení lekárom alebo zdravotnou sestrou vám injekciu Dupixentu môže podať aj osoba, ktorá sa o vás stará.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu dávku Dupixentu (300 mg). Striekačkou netraste ani nepotriasajte.

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Dupixentu si pozorne prečítajte "Návod na použitie" uvedený na konci Písomnej informácie pre používateľa..

### **Ak si podáte viac Dupixentu ako máte**

Pri podaní si väčšieho množstva Dupixentu ako je potrebné, alebo ak bola dávka podaná príliš skoro, sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom, alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### **Ak si zabudnete podať dávku Dupixentu**

Ak ste si zabudli podať dávku Dupixentu, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Navyše:

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu čo najskôr a začnite novú dávkovaciu schému každý týždeň od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý druhý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte s podaním injekcie Dupixentu do nasledujúcej plánovanej dávky.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každé 4 týždne** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, začnite s novou dávkovacou schémou každé 4 týždne od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

### **Ak prestanete používať Dupixent**

Dupixent neprestaňte používať bez predchádzajúceho poradenia sa s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, alebo lekárnika, alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dupixent môže spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane zriedkavých alergických reakcií (precitlivenosť), ktoré zahŕňajú anafylaktickú reakciu, reakciu sérovej choroby, reakciu podobnú sérovej chorobe; k prejavom môžu patriť:

- problémy s dýchaním
- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi)
- horúčka
- pocit celkovej nepohody/celkovej choroby
- opuch lymfatických uzlín
- žihľavka
- svrbenie
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, prestaňte Dupixent používať a okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom.

#### Ďalšie vedľajšie účinky

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) iba pre atopickú dermatitídu:

- reakcie v mieste vpichu (napr. lokalizované sčervenenie, opuch, svrbenie, bolesť, tvorba modrín)
- sčervenenie a svrbenie očí
- očná infekcia
- opar (na perách a pokožke)
- zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofily)
- bolesť kĺbov (artralgia)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- svrbenie, sčervenenie a opuch očného viečka
- zápal na povrchu oka, niekedy s rozmazaným videním (keratitída)
- vyrážka na tvári alebo sčervenenie
- suchosť oka

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- závažné alergické reakcie (precitlivenosť)
- vredy na vonkajšej vrstve oka, niekedy s rozmazaným videním (ulceratívna keratitída)

#### Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou

**Časté:** mŕľa detská (enterobióza)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dupixent**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnená injekčná striekačka môže vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránená pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto poskytnuté na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume expirácie.

Pri spozorovaní zákalu alebo zafarbenia lieku, alebo prítomnosti tuhých častí liek nepoužívajte. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. O správnej likvidácii nepoužívaných liekov sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dupixent obsahuje**

- Liečivo je dupilumab.
- Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku na injekciu (injekcia).
- Ďalšie zložky sú L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Dupixent a obsah balenia**

Dupixent je číry až mierne opalescentný roztok, bezfarebný až svetložltý a dodáva sa v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s krytom ihly.

Dupixent sa dodáva v balení s obsahom 1 alebo 2 naplnených injekčných striekačiek, alebo v multibalení s obsahom 6 (3 balenia po 2) 300 mg naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

### **Výrobca**

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

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Withrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

**Suomi/Finland**

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

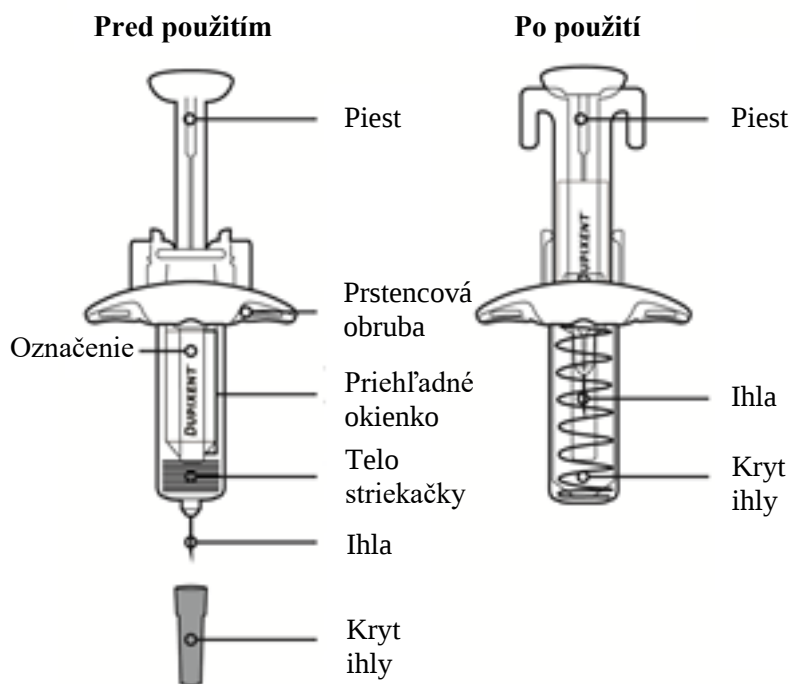
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s krytom ihly dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti injekčnej striekačky naplnenej Dupixentom s ochranným krytom ihly.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie. Obsahuje 300 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospelých vo veku 12 rokov a starších sa odporúča podávať Dupixent pod dohľadom dospelé osoby. U detí mladších ako 12 rokov má Dupixent podávať opatrovatel'.

- Pred použitím striekačky si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Pred prvým podaním injekcie požiadajte odborného zdravotníckeho pracovníka (lekára), aby vám ukázal ako správne použiť injekčnú striekačku.
- Každú injekciu si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** striekačku, ktorá spadla na tvrdý povrch, alebo ktorá je poškodená.
- **Nepoužívajte** striekačku, ak na nej chýba kryt ihly, alebo ak kryt nie je pevne nasadený.
- **Nedotýkajte** sa piestu pokiaľ nie ste na podanie injekcie pripravený.
- Injekciu si **nepichajte** cez oblečenie.
- **Nevyháňajte/neodstraňujte** zo striekačky žiadne vzduchové bublinky.

- V záujme ochrany pred nebezpečenstvom náhodného poranenia ihlou má každá naplnená striekačka ochranný kryt ihly, ktorý sa po podaní injekcie automaticky aktivuje a ihlu prekryje.
- **Nikdy** neťahajte piest striekačky v opačnom smere.
- Striekačku **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Striekačku(y) uchovávajúte mimo dosahu detí.
- Nepoužité striekačky uchovávajúte v pôvodnom obale a uchovávajúte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- **Neuchovávajúte** Dupixent pri teplote miestnosti (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Striekačkou **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Striekačku **neohrievajte**.
- Striekačku **neuchovávajúte v mrazničke**.
- **Neukladajte** striekačku na priame slnečné svetlo.

### Krok 1: Vybratie

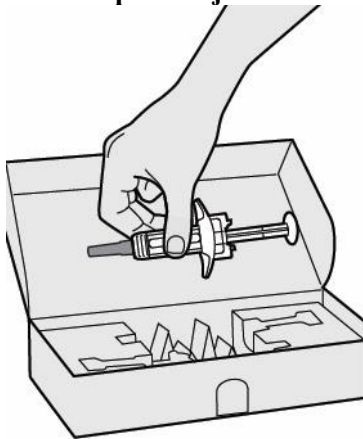
Striekačku chytíte za jej stred a vyberte zo škatule.



**Nesťahujte kryt ihly pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.**



**Nepoužívajte striekačku, ktorá je poškodená alebo padla na tvrdý povrch.**



### Krok 2: Príprava

Uistite sa, že máte nasledovné:

- naplnenú injekčnú striekačku s Dupixentom
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok 12)

*\*nie je súčasťou balenia*

Pozrite sa na etiketu:

- skontrolujte dátum expirácie.

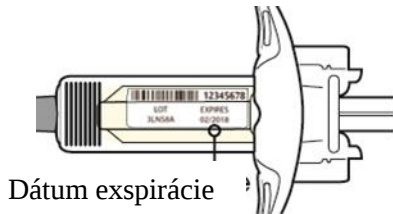
- skontrolujte, či máte správny liek a správnu dávku.



**Nepoužívajte striekačku s uplynutým dátumom expirácie.**



**Dupixent neuskladňujte pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**



### **Krok 3: Kontrola**

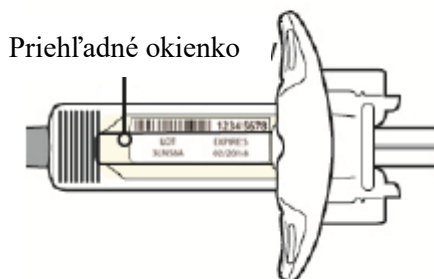
Skontrolujte liek cez priehľadné okienko na striekačke:

Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až svetložltý.

*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*



**Striekačku nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sfarbený, alebo ak obsahuje vločky alebo iné tuhé častice.**



### **Krok 4: Počkajte 45 minút**

Striekačku umiestnite na rovný povrch najmenej na 45 minút, aby sa prirodzene ohriala na teplotu miestnosti.



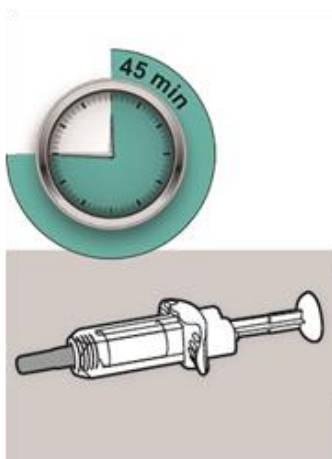
**Neohrievajte striekačku v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.**



**Striekačku neumiestňujte na priame slnečné svetlo.**



**Neuchovávajte Dupixent pri teplote miestnosti dlhšie ako 14 dní.**



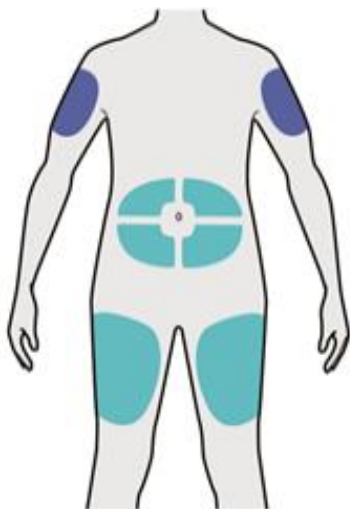
### Krok 5: Voľba miesta vpichu

Zvoľte si miesto vpichu.

- Injekciu si môžete pichnúť do stehna alebo brucha, okrem 5 cm oblasti okolo pupka.
- Ak injekciu podáva druhá osoba, môže ju pichnúť aj do hornej časti ramena.
- Miesto vpichu pri každej injekcii meňte.



**Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá je jemná alebo poškodená, alebo sú na nej modriny alebo jazvy.**



- pacient si pichá injekciu sám, alebo mu ju podá iná osoba
- na tomto mieste pichá injekciu výlučne iná osoba

### Krok 6: Očistenie

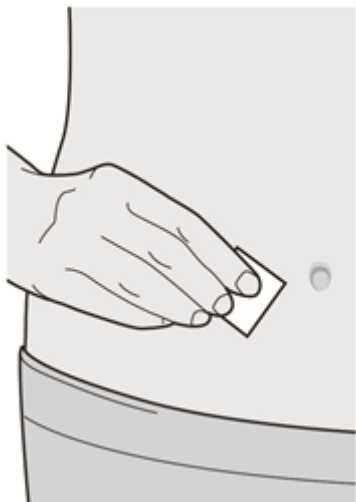
Umyte si ruky.

Miesto vpichu očistíte alkoholovým tampónom.

Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



### **Krok 7: Stiahnutie krytu ihly**

Držte striekačku za jej stred s ihlou smerom od tela a stiahnite kryt ihly.

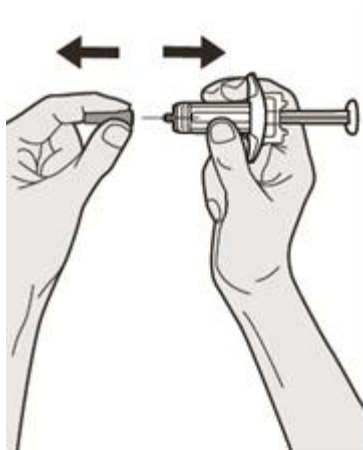


**Kryt ihly už opätovne nenasadzujte.**



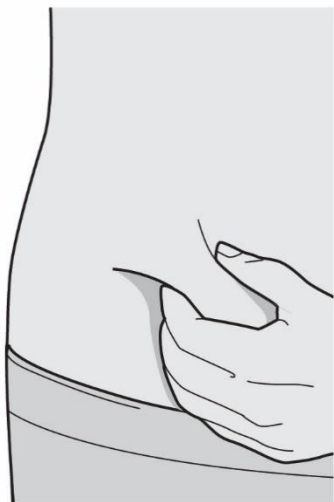
**Ihly sa nedotýkajte.**

Liek si vpichnete okamžite po sňatí krytu ihly.



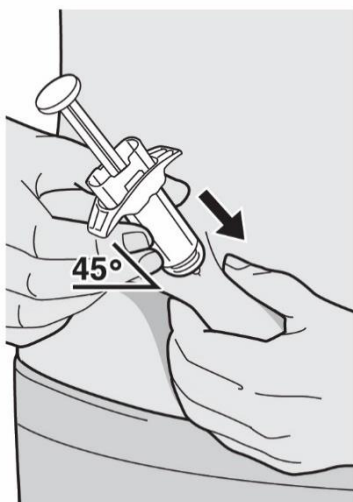
### **Krok 8: Stlačenie kože**

V mieste vpichu si na pokožke vytvorte stlačením záhyb, ako je znázornené na obrázku.



### Krok 9: Vpichnutie

Vpichnete celú ihlu do záhybu pokožky približne v 45° uhle.



### Krok 10: Potlačenie striekačky

Uvoľnite záhyb.

Piest tlačte pomaly a pevne smerom nadol až po samý koniec do úplného vyprázdnenia striekačky.

*Poznámka: Pocítite určitý odpor. Je to normálne.*



### Krok 11: Uvoľnenie a vytiahnutie

Zdvíhajte palec z piestu, až kým sa ihla nevtiahne nahor do ochranného krytu a následne odstráňte striekačku z miesta vpichu.

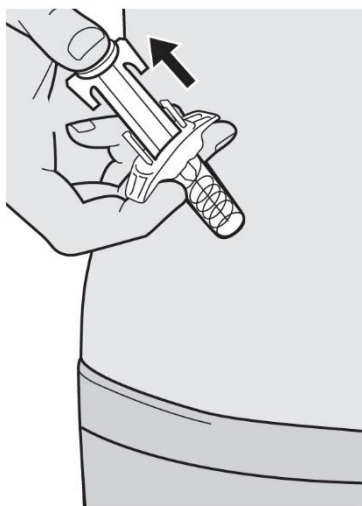
V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Kryt už na ihlu nenasadzujte.**



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



### Krok 12: Likvidácia

Striekačku a kryt ihly vložte do nádoby odolnej proti prepichnutiu.



**Kryt už na ihlu nenasadzujte.**

Nádobu vždy ukladajte na miesto mimo dosahu detí.



## Písomná informácia pre používateľa

### Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

dupilumab

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dupixent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent
3. Ako používať Dupixent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dupixent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Dupixent a na čo sa používa**

##### **Čo je Dupixent**

Dupixent obsahuje liečivo dupilumab.

Dupilumab je monoklonálna protilátka (typ špecializovanej bielkoviny), ktorá blokuje účinok bielkovín zvaných interleukíny (IL)-4 a IL-13. Obe hrajú významnú úlohu pri prejavoch a príznakoch atopickej dermatitídy, astmy, chronickej rinosinuitídy s nazálnou polypózou (CRSwNP), nodulárneho pruriga (NP), eozinofilnej ezofagitídy (EoE) a chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCOP).

##### **Na čo sa Dupixent používa**

Dupixent sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou známou tiež ako atopický ekzém. Dupixent sa tiež používa na liečbu detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou (pozri časť Deti a dospievajúci). Dupixent možno používať v kombinácii s inými liekmi na liečenie ekzémov, ktoré sa podávajú na kožu alebo sa môže používať aj samostatne.

Dupixent sa tiež používa spolu s inými liekmi proti astme na udržiavaciu liečbu závažnej astmy u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorých astma nie je pod kontrolou s ich súčasnými liekmi na astmu (napr. kortikosteroidmi).

Dupixent sa tiež používa aj spolu s inými liekmi na udržiavaciu liečbu CRSwNP u dospelých, u ktorých aktuálne podávané CRSwNP lieky nezabezpečujú dostatočnú kontrolu ochorenia. Dupixent môže tiež znížiť potrebu chirurgického zákroku a potrebu užívania systémových kortikosteroidov.

Dupixent sa tiež používa na liečbu dospelých so stredne závažným až závažným prurigo nodularis (PN), známym aj ako chronické nodulárne prurigo (*chronic nodular prurigo*, CNPG). Dupixent sa môže používať s liekmi na PN, ktoré si nanášajú na kožu, alebo sa môže používať samostatne.

Dupixent sa tiež používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí s eozinofilnou ezofagitídou (EoE) vo veku 1 roka a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg.

Dupixent sa tiež používa s inými liekmi na udržiavaciu liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) u dospelých s nekontrolovanou CHOCHP.

### **Ako Dupixent účinkuje**

Používanie Dupixentu pri liečbe atopickej dermatitídy (atopického ekzému) môže zlepšiť stav vašej pokožky a zmierňovať svrbenie. Tiež bolo preukázané, že Dupixent zlepšuje príznaky bolesti, úzkosti a depresie spojené s atopickou dermatitídou. Okrem toho, Dupixent pomáha zlepšovať poruchy spánku a celkovú kvalitu života.

Dupixent napomáha predchádzaniu závažných astmatických záchvatov (exacerbácií) a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže taktiež dopomôcť k zníženiu množstva iných liekov, nazývaných perorálne kortikosteroidy, ktoré potrebujete, aby ste mali vašu astmu pod kontrolou, zatiaľ čo predchádzate závažným astmatickým záchvatom a dochádza k zlepšeniu dýchania.

Dupixent pomáha predchádzať stredne závažným alebo závažným záchvatom (exacerbáciám) pri CHOCHP a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže pomôcť zlepšiť aj celkové príznaky CHOCHP.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent**

### **Nepoužívajte Dupixent**

- ak ste alergický na dupilumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak si myslíte, že ste alergický, alebo ak si nie ste istý, pred používaním Dupixentu sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Dupixent, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Dupixent **nie je záchranný liek** a nemá sa používať na liečbu náhleho astmatického záchvatu alebo náhleho záchvatu pri CHOCHP.

Vždy, keď dostanete nové balenie Dupixentu, je dôležité, aby ste si poznačili názov lieku, dátum podania a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale za „Lot“) a uložili si tieto informácie na bezpečnom mieste.

### **Alergické reakcie**

- Dupixent môže zriedkavo spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií (precitlivenosť), anafylaktických reakcií a angioedému. Tieto reakcie sa môžu objaviť v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po podaní Dupixentu. Počas používania Dupixentu musíte dávať pozor, či sa u vás neobjavia prejavy týchto stavov (t.j. problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka, mdloby, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi), horúčka, celková nepohoda/celkový pocit choroby, opuch lymfatických uzlín, žihľavka, svrbenie, bolesť kĺbov, kožné vyrážky). Tieto prejavy sú uvedené v odseku „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4.
- Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie, prerušte používanie Dupixentu a oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

### **Eozinofilné stavy**

- U pacientov, ktorí užívajú lieky na astmu môže zriedkavo dôjsť k zápalu krvných ciev alebo pľúc kvôli zvýšeniu hladiny určitých bielych krviniek (eozinofília).

- Nie je známe, či je tento stav spôsobený Dupixentom. Toto sa zvyčajne, ale nie vždy, stáva pacientom, ktorí užívajú aj steroidné lieky, ktorých užívanie sa musí prerušiť alebo sa ich dávka musí znížiť.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov, akými sú chrípke podobné ochorenie, trpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka.

#### Parazitárne infekcie (črevné parazity)

- Dupixent môže znížiť vašu odolnosť voči infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte parazitárnu infekciu, musí sa liečiť ešte pred začatím používania Dupixentu.
- Poradte sa so svojím lekárom ak máte hnačku, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, mazľavú stolicu a dehydratáciu, čo môžu byť prejavy parazitárnej infekcie.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak žijete v oblasti, kde sú takéto infekcie bežné, alebo ak máte naplánované cestovať do takejto oblasti.

#### Astma

Ak máte astmu a užívate lieky na astmu, potom ich bez predchádzajúceho poradenia sa s lekárom nemeňte, ani neprestávajte užívať. Pred ukončením používania Dupixentu alebo v prípade, že astma nie je počas liečby týmto liekom stále pod kontrolou alebo sa zhorší, poradte sa so svojím lekárom.

#### Problémy s očami

Pri prejavení sa nového, alebo pri zhoršení sa existujúceho problému s očami, vrátane bolesti očí, alebo pri zmenách videnia sa poradte so svojím lekárom.

#### **Deti a dospievajúci**

- Dupixent naplnený v injekčnom pere nie je určený na použitie u **detí mladších ako 2 roky**.
- Pri deťoch vo veku 6 mesiacov a menej ako 2 rokov kontaktujte svojho lekára, ktorý vám predpíše vhodnú formu Dupixentu naplneného v injekčnej striekačke.
- Deťom vo veku od 6 mesiacov a menej ako 12 rokov má dupilumab podávať ošetrovateľ.
- U detí vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby dupilumab podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospelaj osoby.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s atopickou dermatitídou vo veku do 6 mesiacov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s astmou vo veku do 6 rokov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s CRSwNP mladších ako 18 rokov nie je ešte známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s PN mladších ako 18 rokov nie sú známe.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s EoE mladších ako 1 rok alebo s telesnou hmotnosťou < 15 kg nie sú zatiaľ známe.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s CHOCHP mladších ako 18 rokov nie sú známe.

#### **Iné lieky a Dupixent**

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno boli očkovaní alebo sa chystáte podstúpiť očkovanie.

#### **Iné lieky na astmu**

Neprestávajte užívať alebo neznižujte dávku vašich liekov na astmu, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak.

- Liečba týmito liekmi (hlavne kortikosteroidmi) musí byť ukončená postupne.
- Musí sa tak udiť pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od vašej odpovede na Dupixent.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Vplyvy tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe; preto sa v prípade tehotenstva radšej odporúča vyhnúť používaniu Dupixentu, ibaže by vám váš lekár jeho používanie odporučil.
- Ak dojčíte, alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Spoločne so svojim lekárom sa dohodnete, či budete dojčiť, alebo používať Dupixent. Oboje naraz nesmiete robiť.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vplyv Dupixentu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje je nepravdepodobný.

### Dupixent obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 300 mg dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Dupixent obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 4 mg polysorbátu 80 v každej 300 mg dávke (2 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

## 3. Ako používať Dupixent

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### Koľko Dupixentu sa vám podá

Váš lekár rozhodne, akú dávku Dupixentu potrebujete.

#### Odporúčaná dávka u dospelých s atopickou dermatitídou

Pre pacientov s atopickou dermatitídou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- začiatková dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná každý druhý týždeň subkutánnou injekciou.

#### Odporúčaná dávka u dospievajúcich s atopickou dermatitídou

Odporúčaná dávka Dupixentu u dospievajúcich (12 až 17 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

#### Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 11 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                         |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg <b>každé 4 týždne*</b> , so začiatkom 4 týždne po dávke na 15. deň |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie)                                                   | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

\*Dávka sa môže zvýšiť na 200 mg každý druhý týždeň, podľa toho, ako určí lekár.

Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky            |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg <b>každé 4 týždne</b> |

Odporúčaná dávka u dospelých a dospievajúcich pacientov s astmou (vo veku 12 rokov a starších)

Pre pacientov so závažnou astmou, a ktorí užívajú kortikosteroidy ústami alebo pacientom so závažnou astmou a pridruženou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou alebo dospelým s pridruženou závažnou chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou, je odporúčaná dávka Dupixentu:

- úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Pre všetkých ostatných pacientov so závažnou astmou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- začiatková dávka 400 mg (dve 200 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 200 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Odporúčaná dávka u detí s astmou

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg     | 300 mg <b>každé 4 týždne</b>                                              |
| 30 kg až menej ako 60 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b><br>alebo<br>300 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 60 kg alebo viac          | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

U pacientov vo veku 6 až 11 rokov s astmou a súbežne so závažnou atopickou dermatitídou váš lekár rozhodne, ktorá dávka lieku Dupixent je pre vás vhodná.

Odporúčaná dávka u dospelých s chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou (CRSwNP)

U CRSwNP je odporúčaná prvá dávka 300 mg, po ktorej nasleduje 300 mg podávaných každý druhý týždeň subkutánnou injekciou.

Odporúčaná dávka u dospelých s prurigo nodularis (PN)

Pre pacientov s prurigo nodularis je odporúčaná dávka Dupixentu:

- Úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- Po nej nasleduje 300 mg podávaných každý druhý týždeň subkutánnou (podkožnou) injekciou.

Odporúčaná dávka u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 1 roka a staršie) s eozinofilnou ezofagitídou (EoE)

| Telesná hmotnosť | Dávka                            |
|------------------|----------------------------------|
| ≥ 15 až < 30 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b> |

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| ≥ 30 až < 40 kg | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b> |
| ≥ 40 kg         | 300 mg <b>každý týždeň</b>       |

#### Odporúčaná dávka u dospelých s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Pri CHOCHP je odporúčaná dávka 300 mg Dupixentu podávaná každý druhý týždeň subkutánnou (podkožnou) injekciou.

#### **Aplikácia injekcie Dupixentu**

Dupixent sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánnu injekcia). Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodne o tom, či si môžete sami Dupixent podať.

Dupixent si podávajte sami len ak vás to správne naučili váš lekár, alebo vaša zdravotná sestra. Po primeranom zaučení lekárom alebo zdravotnou sestrou vám injekciu Dupixentu môže podať aj osoba, ktorá sa o vás stará.

Každé naplnené injekčné pero obsahuje jednu dávku Dupixentu (300 mg). Naplneným perom netraste.

Pred použitím naplneného injekčného pera Dupixent si pozorne prečítajte "Návod na použitie" uvedený na konci Písomnej informácie pre používateľa..

#### **Ak si podáte viac Dupixentu ako máte**

Pri podaní väčšieho množstva Dupixentu ako je potrebné, alebo ak bola dávka podaná príliš skoro, sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom, alebo so svojou zdravotnou sestrou.

#### **Ak si zabudnete podať dávku**

Ak ste si zabudli podať dávku Dupixentu, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Navyše:

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu čo najskôr a začnite novú dávkovaciu schému každý týždeň od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý druhý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte s podaním injekcie Dupixentu do nasledujúcej plánovanej dávky.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každé 4 týždne** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, začnite s novou dávkovacou schémou každé 4 týždne od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

#### **Ak prestanete používať Dupixent**

Dupixent neprestaňte používať bez predchádzajúceho poradenia sa s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dupixent môže spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane zriedkavých alergických reakcií (precitlivenosť), ktoré zahŕňajú anafylaktickú reakciu, reakciu sérovej choroby, reakciu podobnú sérovej chorobe; k prejavom môžu patriť:

- problémy s dýchaním
- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi)
- horúčka
- pocit celkovej nepohody/celkovej choroby
- opuch lymfatických uzlín
- žihľavka
- svrbenie
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, prestaňte Dupixent používať a okamžite sa poroďte so svojím lekárom.

#### Ďalšie vedľajšie účinky

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) - iba pre atopickú dermatitídu:

- reakcie v mieste vpichu (napr. lokalizované sčervenenie, opuch, svrbenie, bolesť, tvorba modrín)
- sčervenenie a svrbenie očí
- očná infekcia
- opar (na perách a pokožke)
- zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofily)
- bolesť kĺbov (artralgia)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- svrbenie, sčervenenie a opuch očného viečka
- zápal na povrchu oka, niekedy s rozmazaným videním (keratitída)
- vyrážka na tvári alebo sčervenenie
- suchosť oka

**Zriedkavé** (môže postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- závažné alergické reakcie (precitlivenosť)
- vredy na vonkajšej vrstve oka, niekedy s rozmazaným videním (ulceratívna keratitída)

#### Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou

**Časté:** mrľa detská (enterobióza)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dupixent**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnené injekčné pero môže vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránené pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto poskytnuté na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume exspirácie.

Pri spozorovaní zákalu alebo zafarbenia lieku, alebo prítomnosti tuhých čiaščiek liek nepoužívajte. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. O správnej likvidácii nepoužívaných liekov sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dupixent obsahuje**

- Liečivo je dupilumab.
- Každé naplnené injekčné pero obsahuje 300 mg dupilumabu v 2 ml roztoku na injekciu (injekcia).
- Ďalšie zložky sú L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Dupixent a obsah balenia**

Dupixent je číry až mierne opalescentný roztok, bezfarebný až svetložltý a dodáva sa v naplnenom injekčnom pere.

Naplnené pero môže mať buď okrúhly uzáver a oválne kontrolné okienko ohraničené šípkou, alebo môže mať štvorcový uzáver s ryhami a oválne kontrolné okienko bez šípky. Hoci existujú menšie rozdiely vo vzhľade dvoch naplnených injekčných pier, obe fungujú rovnakým spôsobom.

Dupixent sa dodáva ako 300 mg naplnené injekčné pero v balení s obsahom 1, 2 alebo 6 naplnených injekčných pier alebo v balení s obsahom 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

### **Výrobca**

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50  
Industriepark Hoechst  
65926 FRANKFURT AM MAIN  
NEMECKO

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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.

**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: +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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

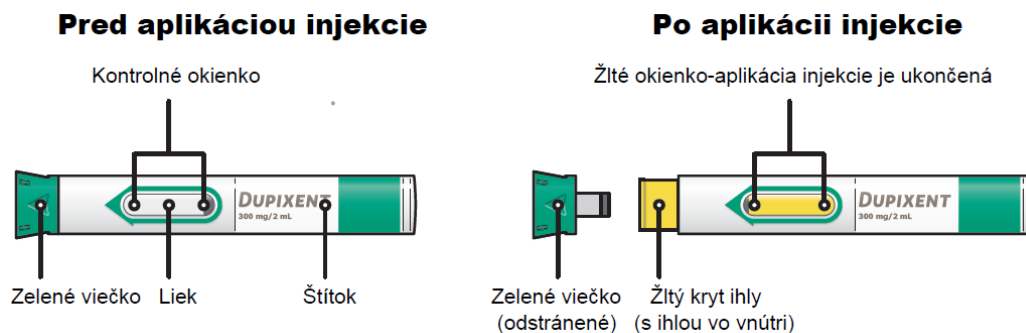
**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>

## Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti naplneného pera Dupixent.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnené pero na jednorazové použitie. Obsahuje 300 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby Dupixent podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospeléj osoby. Deťom mladším ako 12 rokov má Dupixent podávať ošetrovateľ. Dupixent naplnený v injekčnom pere je určený iba na použitie u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

- Pred použitím naplneného pera si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Každé naplnené pero si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ktoré je poškodené.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ak na ňom chýba zelené viečko, alebo nie je pevne nasadené.
- **Nestláčajte ani sa nedotýkajte** prstami žltého krytu ihly.
- **Neaplikujte** cez oblečenie.
- **Neodstraňujte** zelené viečko, pokiaľ nie ste pripravený na injekciu.
- **Nenasadzujte** zelené viečko späť na naplnené pero.
- Pero **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Naplnené pero(á) a všetky lieky uchovávať mimo dosahu detí.
- Nepoužívané naplnené pero uchovávať v pôvodnom obale a uchovávať v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Naplnené perá uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- **Neuchovávať** Dupixent pri teplote miestnosti (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Naplneným perom **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Naplnené pero **neohrievajte**.
- Naplnené pero **neuchovávať v mrazničke**.

- **Neukladajte** naplnené pero na priame slnečné svetlo.

## A: Príprava

### A1. Pripravte si pomôcky

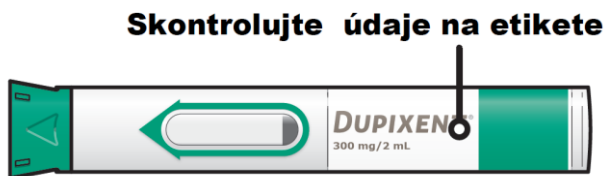
Uistite sa, že máte nasledovné:

- Dupixent naplnené pero
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok D)

*\*nie je súčasťou balenia*

### A2. Pozrite sa na etiketu

- Uistite sa, že máte správny liek a dávku.



### A3. Skontrolujte dátum expirácie

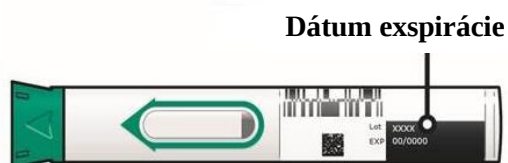
- Skontrolujte dátum expirácie.



**Nepoužívajte naplnené pero s uplynutým dátumom expirácie.**



**Neuskladňujte Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**



### A4. Skontrolujte liek

Skontrolujte liek cez kontrolné okienko na naplnenom pere .

Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až bledožltý.

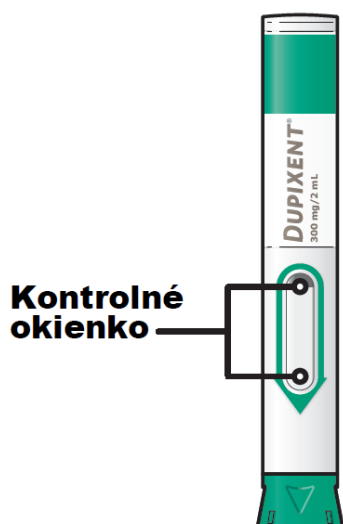
*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*



**Naplnené pero nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sfarbený, alebo ak obsahuje vločky alebo iné tuhé častice.**



Naplnené pero nepoužite, v prípade, že okienko na ňom je žlté.



#### A5. Počkajte 45 minút

Naplnené pero umiestnite na rovný povrch najmenej na 45 minút, aby sa prirodzene ohrialo na teplotu miestnosti (menej ako 25 °C).



Naplnené injekčné pero neohrievajte v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.



Naplnené injekčné pero neumiestňujte na priame slnečné svetlo.



Neuchovávajte Dupixent pri izbovej teplote miestnosti dlhšie ako 14 dní.



#### B. Voľba miesta vpichu

##### B1. Odporúčané miesta vpichu sú

- **Stehno**
- **Brucho**, okrem oblasti do 5 cm od pupku.
- **Horná časť ramena.** V prípade, že vám dávku podáva zdravotnícky pracovník, ako miesto vpichu môže použiť aj vonkajšiu oblasť hornej časti ramena.

Miesto vpichu meňte pri každej injekcii Dupixentu.



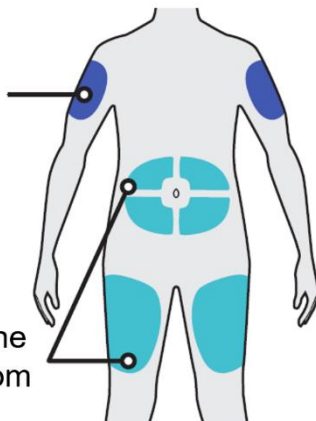
**Injekciu nepodávajte cez šaty.**



**Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá je jemná alebo poškodená, alebo sú na nej modriny alebo jazvy.**

Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom



 Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom

 Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

## B2. Umyte si ruky

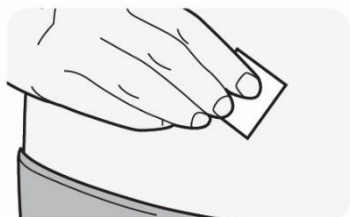


## B3. Pripravte miesto vpichu

- Miesto vpichu očistíte alkoholovým tampónom.
- Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



## C. Podanie injekcie

### C1. Odstráňte zelené viečko

Odstráňte zelené viečko.

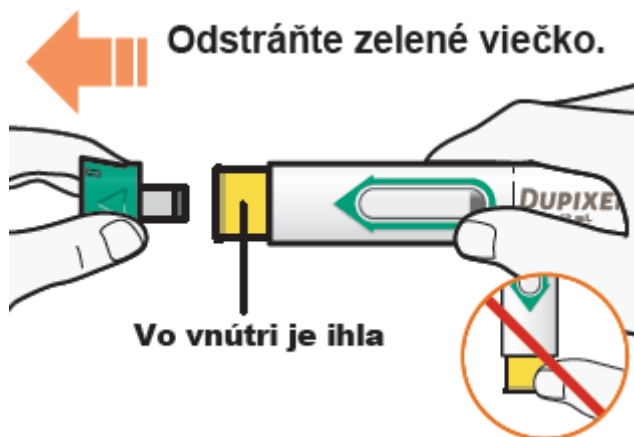
**Nekrúťte** zeleným viečkom pri jeho odstraňovaní.

**Neodstraňujte** zelené viečko pokiaľ nie ste pripravený na injekciu.

**Nestláčajte** a nechytajte žltý kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.



**Zelené viečko už opätovne nenasadzujte späť na naplnené pero potom ako ste ho dali dolu.**



## C2. Vytvorte kožnú riasu a priložte pero

- Pred podaním injekcie a počas podávania vytvorte kožnú riasu.
- Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.
- Keď prikladáte žltý kryt ihly na pokožku, držte naplnené pero tak, že vidíte okienko.
- Priložte žltý kryt na pokožku v približne 90 stupňovom uhle.



**Nestláčajte** a nechytajte žltý kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.

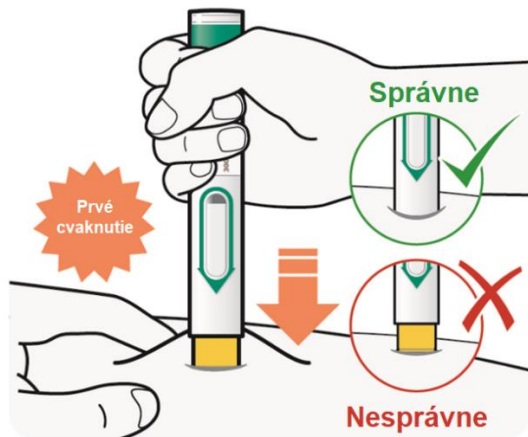


## C3. Pritlačte pero

Naplnené pero pevne pritlačte na vašu pokožku tak, aby nebolo vidieť žltý kryt ihly a držte.

- Budete počuť “cvaknutie“ keď podávanie injekcie začne.
- Okienko sa začne meniť na žlté.

Podávanie injekcie môže trvať až 20 sekúnd.



Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C4. Držte pevne

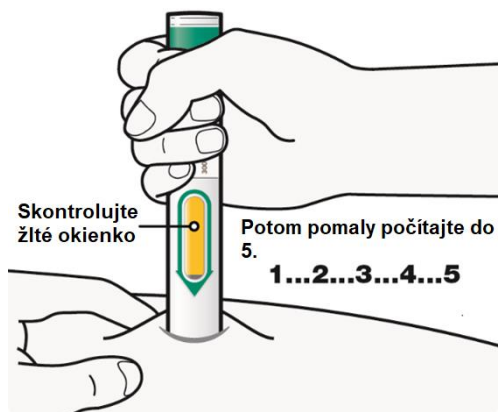
Naplnené injekčné pero držte pevne na pokožke.

- Môžete počuť druhé cvaknutie.
- Pozrite sa či sa celé okienko zafarbilo na žlté.
- Následne začnite pomaly rátať do 5.
- Dvihnite pero od pokožky, aplikácia vašej injekcie je ukončená.

Pokiaľ sa okienko nezafarbilo na žlté, odstráňte pero a zavolajte vášmu lekárovi.



**Nedávajte si druhú dávku bez komunikácie s vaším lekárom.**



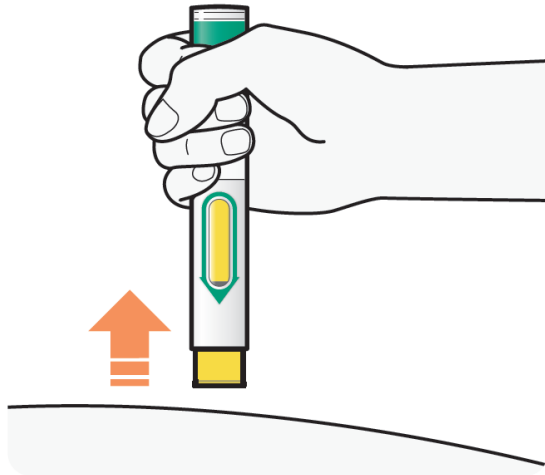
Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C5. Vytiahnite pero

- Po ukončení aplikácie vašej injekcie, dvihnite naplnené pero kolmo nahor od pokožky a okamžite zlikvidujte, ako je to popísané v časti D.
- V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



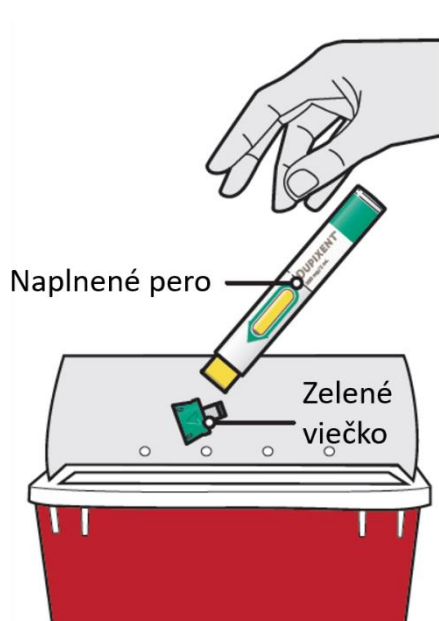
#### **D. Likvidácia**

- Naplnené pero (s ihlou vo vnútri) a zelené viečko odhodíte do nádoby odolnej proti prepichnutiu hneď po použití.

**Nevhadzujte** naplnené pero (s ihlou vo vnútri) a zelené viečko do odpadu v domácnosti.



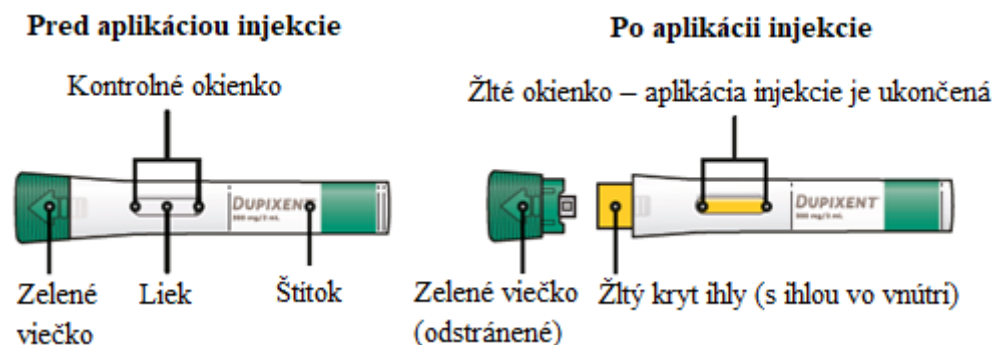
**Zelené viečko už na ihlu nenasadzujte.**



## Dupixent 300 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti naplneného injekčného pera Dupixent.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnené injekčné pero na jednorazové použitie. Obsahuje 300 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby Dupixent podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospelé osoby. Deťom mladším ako 12 rokov má Dupixent podávať ošetrovateľ. Dupixent naplnený v injekčnom pere je určený iba na použitie u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

- Pred použitím naplneného injekčného pera si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Každé naplnené injekčné pero si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero, ktoré je poškodené.
- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero, ak na ňom chýba zelené viečko, alebo nie je pevne nasadené.
- **Nestláčajte ani sa nedotýkajte** prstami žltého krytu ihly.
- **Injekciu si nepodávajte** cez oblečenie.
- **Neodstraňujte** zelené viečko, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
- **Nenasadzujte** zelené viečko späť na naplnené injekčné pero.
- Injekčné pero **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Naplnené injekčné pero(á) a všetky lieky uchovávajúte mimo dosahu detí.
- Nepoužitú naplnené injekčné perá uchovávajúte v pôvodnom obale a v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Naplnené injekčné perá uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- **Neuchovávajúte** injekčné perá pri izbovej teplote (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Naplneným injekčným perom **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Naplnené injekčné pero **neohrievajte**.

- Naplnené injekčné pero **neuchovávajú v mrazničke**.
- **Neukladajte** naplnené injekčné pero na priame slnečné svetlo.

## A: Príprava

### A1. Pripravte si pomôcky

Uistite sa, že máte nasledovné:

- Dupixent naplnené pero
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok D)

*\*nie je súčasťou balenia*

### A2. Pozrite sa na etiketu

- Uistite sa, že máte správny liek a dávku.

**Skontrolujte údaje na štítku**



### A3. Skontrolujte dátum expirácie

- Skontrolujte dátum expirácie.



**Nepoužívajte naplnené injekčné pero s uplynutým dátumom expirácie.**



**Neuchovávajú Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**

**Dátum expirácie**



### A4. Skontrolujte liek

Skontrolujte liek cez kontrolné okienko na naplnenom injekčnom pere.

Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až bledožltý.

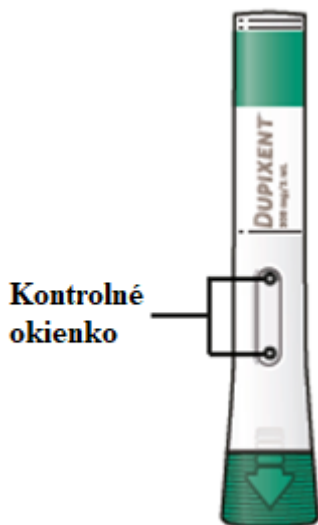
*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*



**Naplnené injekčné pero nepoužite, ak je roztok sfarbený alebo zakalený, alebo ak obsahuje viditeľné vločky alebo iné častice.**



Naplnené injekčné pero nepoužite, ak je okienko žlté.



#### A5. Počkajte 45 minút

Naplnené injekčné pero umiestnite na rovný povrch najmenej na 45 minút, aby sa prirodzene zohrialo na izbovú teplotu (menej ako 25 °C).



Naplnené injekčné pero nezohrievajte v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.



Naplnené injekčné pero neumiestňujte na priame slnečné svetlo.



Neuchovávajte Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.



#### B. Voľba miesta vpichu injekcie

##### B1. Odporúčané miesta vpichu injekcie sú:

- **Stehno**
- **Brucho**, okrem oblasti do 5 cm od pupku.
- **Horná časť ramena.** V prípade, že vám dávku podáva zdravotnícky pracovník, ako miesto vpichu môže použiť aj vonkajšiu oblasť hornej časti ramena.

Miesto vpichu injekcie meňte pri každej injekcii Dupixentu.



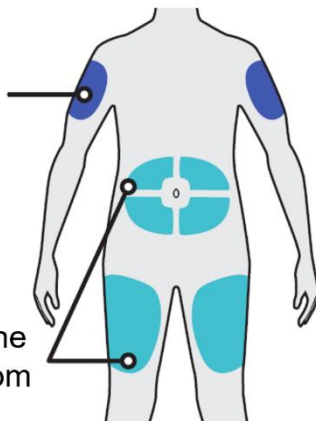
**Injekciu nepodávajúte cez šaty.**



**Nepodávajúte injekciu do pokožky, ktorá je jemná, poškodená, sú na nej modriny alebo jazvy.**

Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom



 Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom

 Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

## B2. Umyte si ruky

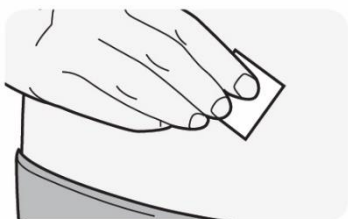


## B3. Pripravte miesto vpichu injekcie

- Miesto vpichu injekcie očistite alkoholovým tampónom.
- Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



## C. Podanie injekcie

### C1. Odstráňte zelené viečko

Odstráňte zelené viečko.

**Nekrúťte** zelené viečko pri jeho odstraňovaní.

**Neodstraňujte** zelené viečko, ak nie ste pripravený na podanie injekcie.

**Nestláčajte** a nechytajte žltý kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.



**Zelené viečko už opätovne nenasadzujte späť na naplnené injekčné pero potom ako ste ho dali dolu.**

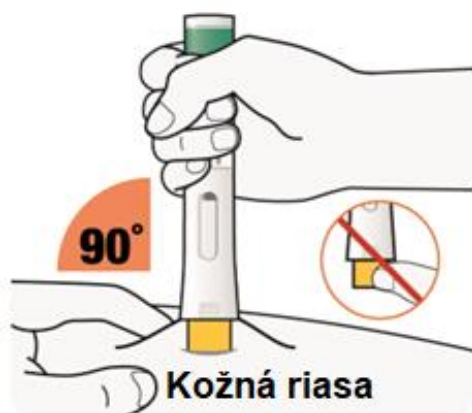


## C2. Vytvorte kožnú riasu a priložte pero

- Pred podaním injekcie a počas podávania vytvorte kožnú riasu.
- Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.
- Keď prikladáte žltý kryt ihly na pokožku, držte naplnené pero tak, že vidíte okienko.
- Priložte žltý kryt na pokožku v približne 90 stupňovom uhle.



**Nestláčajte a nechytajte žltý kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.**



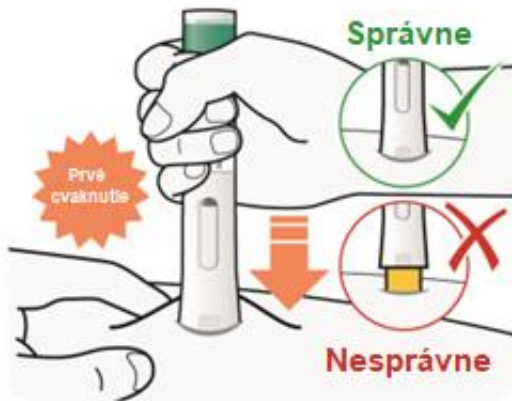
## C3. Pritlačte pero

Naplnené injekčné pero pevne pritlačte na vašu pokožku tak, aby nebolo vidieť žltý kryt ihly a držte.

- Budete počuť “cvaknutie“, keď začne podávanie injekcie.

- Okienko sa začne meniť na žlté.

Podávanie injekcie môže trvať až 15 sekúnd.



Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C4. Držte pevne

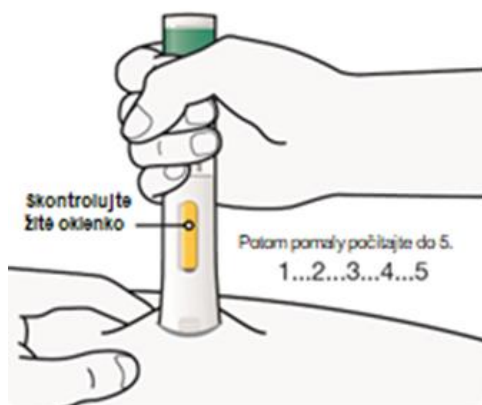
Naplnené injekčné pero držte pevne na pokožke.

- Môžete počuť druhé cvaknutie.
- Pozrite sa či sa celé okienko zafarbilo na žlté.
- Následne začnite pomaly rátať do 5.
- Dvihnite pero od pokožky, aplikácia vašej injekcie je ukončená.

Ak sa okienko nezafarbilo na žlté, odstráňte injekčné pero a zavolajte vášmu lekárovi.



**Nedávajte si druhú dávku bez komunikácie s vaším lekárom.**



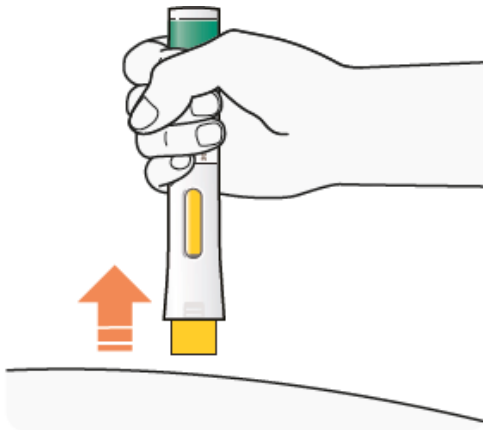
Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C5. Vytiahnite pero

- Po ukončení aplikácie vašej injekcie, dvihnite naplnené injekčné pero kolmo nahor od pokožky a okamžite zlikvidujte, ako je to opísané v časti D.
- V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



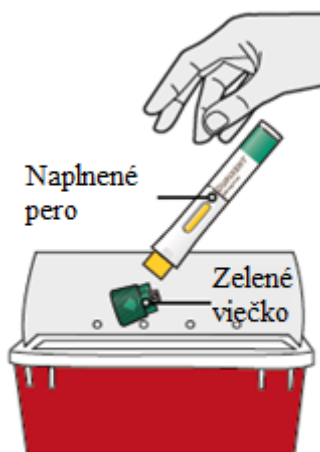
#### **D. Likvidácia**

- Naplnené perá (s ihlou vo vnútri) a zelené viečka odhodíte do nádoby odolnej proti prepichnutiu hneď po použití.

**Nevhadzujte** naplnené perá (s ihlou vo vnútri) a zelené viečka do odpadu v domácnosti.



**Zelené viečko už na ihlu nenasadzujte.**



## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke dupilumab**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dupixent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent
3. Ako používať Dupixent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dupixent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Dupixent a na čo sa používa**

##### **Čo je Dupixent**

Dupixent obsahuje liečivo dupilumab.

Dupilumab je monoklonálna protilátka (typ špecializovanej bielkoviny), ktorá blokuje účinok bielkovín zvaných interleukíny (IL)-4 a IL-13. Obe hrajú významnú úlohu pri prejavoch a príznakoch atopickej dermatitídy a astmy.

##### **Na čo sa Dupixent používa**

Dupixent sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou známou tiež ako atopický ekzém. Dupixent sa tiež používa na liečbu detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou. Dupixent možno používať v kombinácii s inými liekmi na liečenie ekzémov, ktoré sa podávajú na kožu alebo sa môže používať aj samostatne.

Dupixent sa tiež používa spolu s inými liekmi proti astme na udržiavaciu liečbu závažnej astmy u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorých astma nie je pod kontrolou s ich súčasnými liekmi na astmu (napr. kortikosteroidmi).

Dupixent sa tiež používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí s eozinofilnou ezofagitídou (EoE) vo veku 1 roka a staršie s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg.

##### **Ako Dupixent účinkuje**

Používanie Dupixentu pri liečbe atopickej dermatitídy (atopického ekzému) môže zlepšiť stav vašej pokožky a zmierňovať svrbenie. Tiež bolo preukázané, že Dupixent zlepšuje príznaky bolesti, úzkosti a depresie spojené s atopickou dermatitídou. Okrem toho, Dupixent pomáha zlepšovať poruchy spánku a celkovú kvalitu života.

Dupixent napomáha predchádzaniu závažných astmatických záchvatov (exacerbácií) a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže tiež dopomôcť k zníženiu množstva iných liekov, nazývaných

perorálne kortikosteroidy, ktoré potrebujete, aby ste mali vašu astmu pod kontrolou, zatiaľ čo predchádzate závažným astmatickým záchvatom a dochádza k zlepšeniu dýchania.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent

### Nepoužívajte Dupixent

- ak ste alergický na dupilumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak si myslíte, že ste alergický, alebo ak si nie ste istý, pred používaním Dupixentu sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Dupixent, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Dupixent **nie je záchranný liek** a nemá sa používať na liečbu náhlych astmatických záchvatov.

Vždy, keď dostanete nové balenie Dupixentu, je dôležité, aby ste si poznačili názov lieku, dátum podania a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale za „Lot“) a uložili si tieto informácie na bezpečnom mieste.

### Alergické reakcie

- Dupixent môže zriedkavo spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií (precitlivenosť), anafylaktických reakcií a angioedému. Tieto reakcie sa môžu objaviť v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po podaní Dupixentu. Počas používania Dupixentu musíte dávať pozor, či sa u vás neobjavia prejavy týchto stavov (t.j. problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka, mdloby, závrat, pocit slabosti (nízky tlak krvi), horúčka, celková nepohoda/celkový pocit choroby, opuch lymfatických uzlín, žihľavka, svrbenie, bolesť kĺbov, kožné vyrážky). Tieto prejavy sú uvedené v odseku "Závažné vedľajšie účinky" v časti 4.
- Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie, prerušte používanie Dupixentu a oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

### Eozinofilné stavy

- U pacientov, ktorí užívajú lieky na astmu môže zriedkavo dôjsť k zápalu krvných ciev alebo pľúc, kvôli zvýšeniu hladiny určitých bielych krviniek (eozinofília).
- Nie je známe, či je tento stav spôsobený Dupixentom. Toto sa zvyčajne, ale nie vždy, stáva pacientom, ktorí užívajú aj steroidné lieky, ktorých užívanie sa musí prerušiť alebo sa ich dávka musí znížiť.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov, akými sú chrípke podobné ochorenie, trpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka.

### Parazitárne infekcie (črevné parazity)

- Dupixent môže znížiť vašu odolnosť voči infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte parazitárnu infekciu, musí sa liečiť ešte pred začatím používania Dupixentu.
- Poradte sa so svojím lekárom ak máte hnačku, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, mazľavú stolicu a dehydratáciu, čo môžu byť prejavy parazitárnej infekcie.
- Poradte sa so svojím lekárom, aj keď žijete v oblasti, kde sú takéto infekcie bežné, alebo ak máte naplánované cestovať do takejto oblasti.

### Astma

Ak máte astmu a užívate lieky na astmu, potom ich bez predchádzajúceho poradenia sa s lekárom nemeňte, ani neprestávajte užívať. Pred ukončením používania Dupixentu alebo v prípade, že astma nie je počas liečby týmto liekom stále pod kontrolou alebo sa zhorší, poraďte sa so svojim lekárom.

#### Problémy s očami

Pri prejavení sa nového, alebo pri zhoršení sa existujúceho problému s očami, vrátane bolesti očí, alebo pri zmenách videnia sa poraďte so svojim lekárom.

#### **Deti a dospievajúci**

- Bezpečnosť a prínos liečby Dupixentom u detí s atopickou dermatitídou vo veku do 6 mesiacov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínos liečby Dupixentom u detí s astmou vo veku do 6 rokov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínosy liečby Dupixentom u detí s EoE mladších ako 1 rok alebo s telesnou hmotnosťou < 15 kg nie sú zatiaľ známe.

#### **Iné lieky a Dupixent**

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno boli očkovaný alebo sa chystáte podstúpiť očkovanie.

#### **Iné lieky na astmu**

Neprestávajte užívať alebo neznižujte dávku vašich liekov na astmu, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak.

- Liečba týmito liekmi (hlavne kortikosteroidmi) musí byť ukončená postupne.
- Musí sa tak udiť pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od vašej odpovede na Dupixent.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Vplyvy tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe; preto sa v prípade tehotenstva radšej odporúča vyhnúť používaniu Dupixentu, ibaže by vám váš lekár jeho používanie odporučil.
- Ak dojčíte, alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Spoločne so svojim lekárom sa dohodnete, či budete dojčiť, alebo používať Dupixent. Oboje naraz nesmiete robiť.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vplyv Dupixentu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje je nepravdepodobný.

#### **Dupixent obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 200 mg dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **Dupixent obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg dávke (1,14 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

### **3. Ako používať Dupixent**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Koľko Dupixentu sa vám podá**

Váš lekár rozhodne, akú dávku Dupixentu potrebujete.

Odporúčaná dávka u dospelých s atopickou dermatitídou

Odporúčaná dávka Dupixentu u dospelých (12 až 17 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 11 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                         |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg <b>každé 4 týždne*</b> , so začiatkom 4 týždne po dávke na 15. deň |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie)                                                   | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

\*Dávka sa môže zvýšiť na 200 mg každý druhý týždeň, podľa toho, ako určí lekár.

Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky            |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg <b>každé 4 týždne</b> |

Odporúčaná dávka u dospelých a dospelých pacientov s astmou (vo veku 12 rokov a starších)

Pre väčšinu pacientov so závažnou astmou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- úvodná dávka 400 mg (dve 200 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 200 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Pacientom so závažnou astmou, a ktorí užívajú kortikosteroidy ústami alebo pacientom so závažnou astmou a pridruženou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou, alebo dospelým s pridruženou závažnou chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou, je odporúčaná dávka Dupixentu:

- úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Odporúčaná dávka u detí s astmou

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg     | 300 mg <b>každé 4 týždne</b>                                              |
| 30 kg až menej ako 60 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b><br>alebo<br>300 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 60 kg alebo viac          | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

U pacientov vo veku 6 až 11 rokov s astmou a súbežne so závažnou atopickou dermatitídou váš lekár rozhodne, ktorá dávka lieku Dupixent je pre vás vhodná.

Odporúčaná dávka u dospelých, dospievajúcich a detí (vo veku 1 roka a staršie) s eozinofilnou ezofagitídou (EoE)

| Telesná hmotnosť | Dávka                            |
|------------------|----------------------------------|
| ≥ 15 až < 30 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b> |
| ≥ 30 až < 40 kg  | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b> |
| ≥ 40 kg          | 300 mg <b>každý týždeň</b>       |

#### Aplikácia injekcie Dupixentu

Dupixent sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánna injekcia). váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodne o tom, či si môžete sami Dupixent podať.

Dupixent si podávajte sami len ak vás to správne naučili váš lekár, alebo vaša zdravotná sestra. Po primeranom zaučení lekárom alebo zdravotnou sestrou vám injekciu Dupixentu môže podať aj osoba, ktorá sa o vás stará.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu dávku Dupixentu (200 mg). Naplnenou striekačkou netraste ani nepotriasajte.

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Dupixentu si pozorne prečítajte "Návod na použitie" uvedený na konci Písomnej informácie pre používateľa.

#### Ak si podáte viac Dupixentu ako máte

Pri podaní si väčšieho množstva Dupixentu ako je potrebné, alebo ak bola dávka podaná príliš skoro, sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom, alebo so svojou zdravotnou sestrou.

#### Ak si zabudnete podať dávku

Ak ste si zabudli podať dávku Dupixentu, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Navyše:

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu čo najskôr a začnite novú dávkovaciu schému každý týždeň od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý druhý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte s podaním injekcie Dupixentu do nasledujúcej plánovanej dávky.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každé 4 týždne** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, začnite s novou dávkovacou schémou každé 4 týždne od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

#### **Ak prestanete používať Dupixent**

Dupixent neprestaňte používať bez predchádzajúceho poradenia sa s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, alebo lekárnika, alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dupixent môže spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane zriedkavých alergických reakcií (precitlivenosť), ktoré zahŕňajú anafylaktickú reakciu, reakciu sérovej choroby, reakciu podobnú sérovej chorobe; k prejavom môžu patriť:

- problémy s dýchaním
- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi)
- horúčka
- pocit celkovej nepohody/celkovej choroby
- opuch lymfatických uzlín
- žihľavka
- svrbenie
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, prestaňte Dupixent používať a okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom.

#### Ďalšie vedľajšie účinky

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste vpichu (t.j. lokalizované sčervenenie, opuch, svrbenie, bolesť, tvorba modrín)
- sčervenenie a svrbenie očí
- očná infekcia
- opar (na perách a pokožke)
- zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofily)
- bolesť kĺbov (artralgia)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- svrbenie, sčervenenie a opuch očného viečka
- zápal na povrchu oka, niekedy s rozmazaným videním (keratitída)
- vyrážka na tvári alebo sčervenenie
- suchosť oka

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- závažné alergické reakcie (precitlivenosť)
- vredy na vonkajšej vrstve oka, niekedy s rozmazaným videním (ulceratívna keratitída)

Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou

**Časté:** mrľa detská (enterobióza)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dupixent**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Uchováajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnená injekčná striekačka môže vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránená pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto poskytnuté na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume expirácie.

Uchováajte v pôvodnom obale (škatuľke) na ochranu pred svetlom.

Pri spozorovaní zákalu alebo zafarbenia lieku, alebo prítomnosti tuhých čiaštočiek liek nepoužívajte. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. O správnej likvidácii nepoužívaných liekov sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom, alebo zdravotnou sestrou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dupixent obsahuje**

- Liečivo je dupilumab.
- Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku na injekciu (injekcia).
- Ďalšie zložky sú L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Dupixent a obsah balenia**

Dupixent je číry až mierne opalescentný roztok, bezfarebný až svetložltý a dodáva sa v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s krytom ihly.

Dupixent sa dodáva v balení s obsahom 1 alebo 2 naplnených injekčných striekačiek, alebo v multibalení s obsahom 6 (3 balenia po 2) 200 mg naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: + 31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska****România**

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

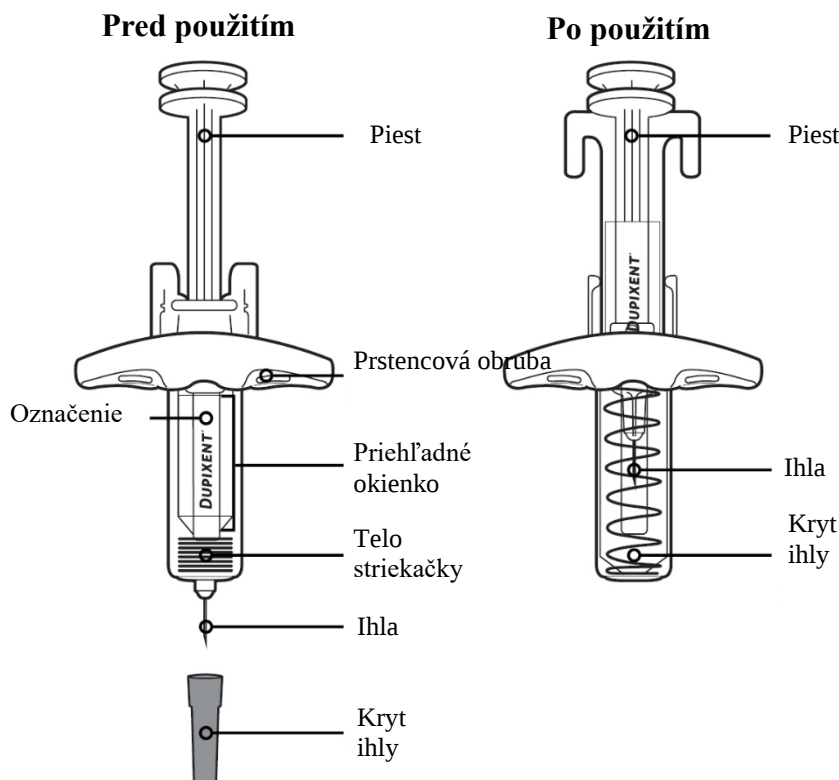
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

## Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s krytom ihly dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti injekčnej striekačky naplnenej Dupixentom s ochranným krytom ihly.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie. Obsahuje 200 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospelých vo veku 12 rokov a starších sa odporúča podávať Dupixent pod dohľadom dospelého. U detí mladších ako 12 rokov má Dupixent podávať opatrovateľ.

- Pred použitím striekačky si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Pred prvým podaním injekcie požiadajte odborného zdravotníckeho pracovníka (lekára), aby vám ukázal ako správne použiť injekčnú striekačku.
- Každú injekciu si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** striekačku, ktorá spadla na tvrdý povrch, alebo ktorá je poškodená.
- **Nepoužívajte** striekačku, ak na nej chýba kryt ihly, alebo ak kryt nie je pevne nasadený.
- **Nedotýkajte** sa piestu pokiaľ nie ste na podanie injekcie pripravený.
- Injekciu si **nepichajte** cez oblečenie.
- **Nevyháňajte/neodstraňujte** zo striekačky žiadne vzduchové bublinky.

- V záujme ochrany pred nebezpečenstvom náhodného poranenia ihlou má každá naplnená striekačka ochranný kryt ihly, ktorý sa po podaní injekcie automaticky aktivuje a ihlu prekryje.
- **Nikdy** neťahajte piest striekačky v opačnom smere.
- Striekačku **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Striekačku(y) uchovávajúte mimo dosahu detí.
- Nepoužité striekačky uchovávajúte v pôvodnom obale a uchovávajúte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- **Neuchovávajúte** Dupixent pri teplote miestnosti (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Striekačkou **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Striekačku **neohrievajte**.
- Striekačku **neuchovávajúte v mrazničke**.
- **Neukladajte** striekačku na priame slnečné svetlo.

### Krok 1: Vybratie

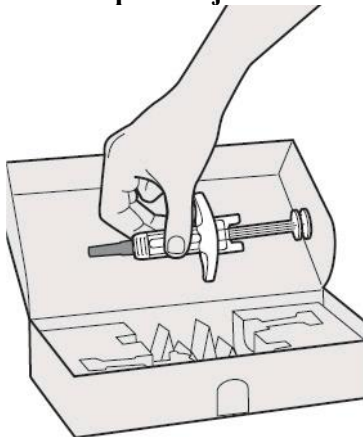
Striekačku chytíte za jej stred a vyberte zo škatule.



**Nesťahujte kryt ihly pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.**



**Nepoužívajte striekačku, ktorá je poškodená alebo padla na tvrdý povrch.**



### Krok 2: Príprava

Uistite sa, že máte nasledovné:

- naplnenú injekčnú striekačku s Dupixentom
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok 12)

*\*nie je súčasťou balenia*

Pozrite sa na etiketu:

- skontrolujte dátum expirácie.

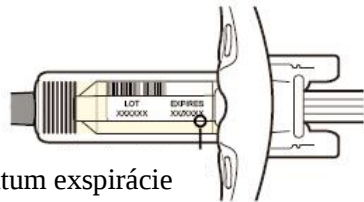
- skontrolujte, či máte správny liek a správnu dávku.



**Nepoužívajte striekačku s uplynutým dátumom expirácie.**



**Dupixent neuskladňujte pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**



Dátum expirácie

### Krok 3: Kontrola

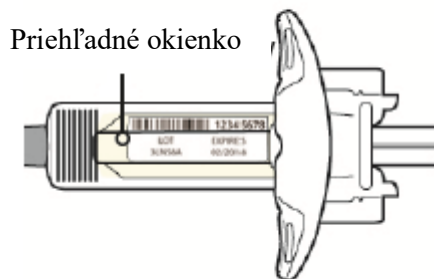
Skontrolujte liek cez priehľadné okienko na striekačke:

Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až svetložltý.

*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*



**Striekačku nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sfarbený, alebo ak obsahuje vločky alebo iné tuhé častice.**



Priehľadné okienko

### Krok 4: Počkejte 30 minút

Striekačku umiestnite na rovný povrch najmenej na 30 minút, aby sa prirodzene ohriala na teplotu miestnosti.



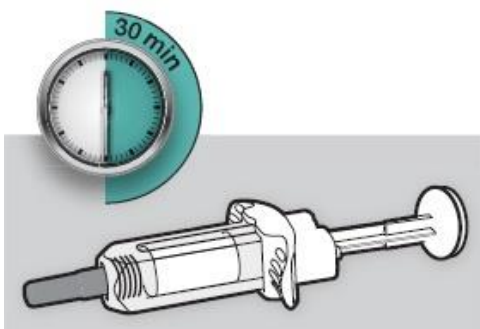
**Neohrievajte striekačku v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.**



**Striekačku neumiestňujte na priame slnečné svetlo.**



**Neuchovávajte Dupixent pri teplote miestnosti dlhšie ako 14 dní.**



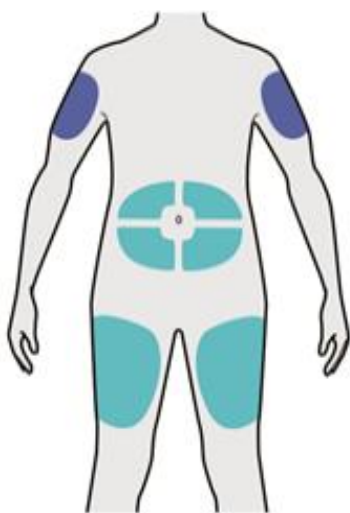
### Krok 5: Voľba miesta vpichu

Zvoľte si miesto vpichu.

- Injekciu si môžete pichnúť do stehna alebo brucha, okrem 5 cm oblasti okolo pupka.
- Ak injekciu podáva druhá osoba, môže ju pichnúť aj do hornej časti ramena.
- Miesto vpichu pri každej injekcii meňte.



**Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá je jemná alebo poškodená, alebo sú na nej modriny alebo jazvy.**



 pacient si pichá injekciu sám, alebo mu ju podá iná osoba

 na tomto mieste pichá injekciu výlučne iná osoba

### Krok 6: Očistenie

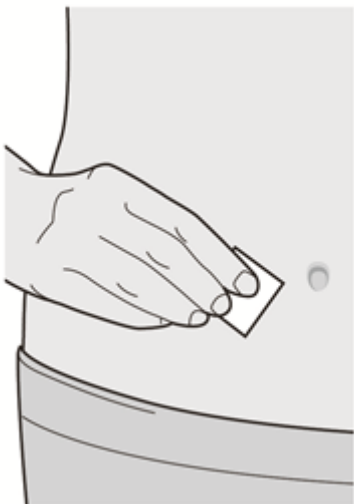
Umyte si ruky.

Miesto vpichu očistite alkoholovým tampónom.

Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



### **Krok 7: Stiahnutie krytu ihly**

Držte striekačku za jej stred s ihlou smerom od tela a stiahnite kryt ihly.

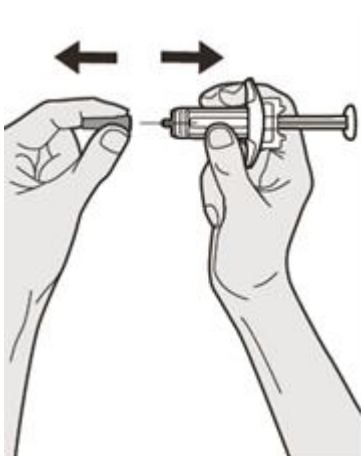


**Kryt ihly už opätovne nenasadzujte.**



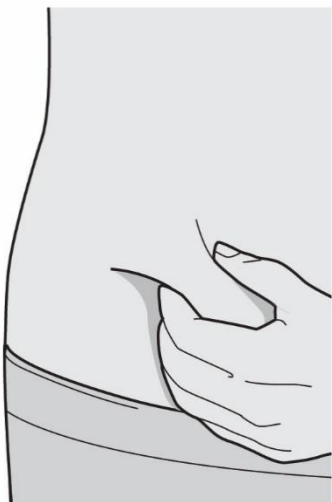
**Ihly sa nedotýkajte.**

Liek si vpichnete okamžite po sňatí krytu ihly.



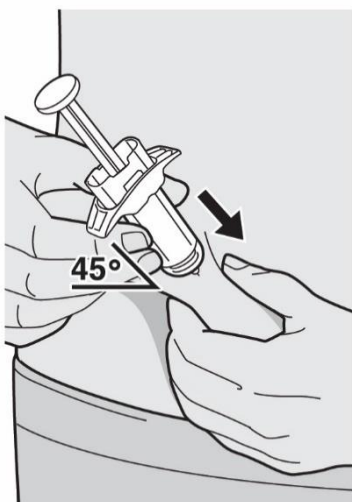
### **Krok 8: Stlačenie kože**

V mieste vpichu si na pokožke vytvorte stlačením záhyb, ako je znázornené na obrázku.



### Krok 9: Vpichnutie

Vpichnete celú ihlu do záhybu pokožky približne v 45° uhle.



### Krok 10: Potlačenie striekačky

Uvoľnite záhyb.

Piest tlačte pomaly a pevne smerom nadol až po samý koniec do úplného vyprázdnenia striekačky.

*Poznámka: Pocítite určitý odpor. Je to normálne.*



### Krok 11: Uvoľnenie a vytiahnutie

Zdvíhajte palec z piestu, až kým sa ihla nevtiahne nahor do ochranného krytu a následne odstráňte striekačku z miesta vpichu.

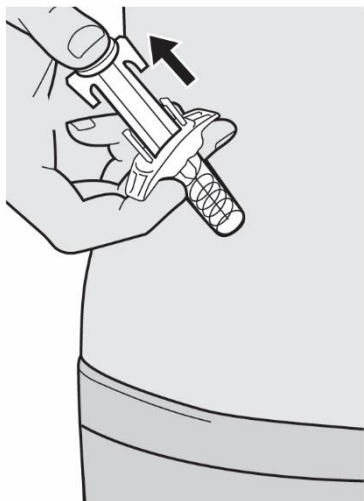
V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Kryt už na ihlu nenasadzujte.**



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



### Krok 12: Likvidácia

Striekačku a kryt ihly vložte do nádoby odolnej proti prepichnutiu.



**Kryt už na ihlu nenasadzujte.**

Nádobu vždy ukladajte na miesto mimo dosahu detí.



## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere dupilumab**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dupixent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent
3. Ako používať Dupixent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dupixent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Dupixent a na čo sa používa**

##### **Čo je Dupixent**

Dupixent obsahuje liečivo dupilumab.

Dupilumab je monoklonálna protilátka (typ špecializovanej bielkoviny), ktorá blokuje účinok bielkovín zvaných interleukíny (IL)-4 a IL-13. Obe hrajú významnú úlohu pri prejavoch a príznakoch atopickej dermatitídy a astmy.

##### **Na čo sa Dupixent používa**

Dupixent sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou známou tiež ako atopický ekzém. Dupixent sa tiež používa na liečbu detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov so závažnou atopickou dermatitídou (pozri časť Deti a dospievajúci). Dupixent možno používať v kombinácii s inými liekmi na liečenie ekzémov, ktoré sa podávajú na kožu alebo sa môže používať aj samostatne.

Dupixent sa tiež používa spolu s inými liekmi proti astme na udržiavaciu liečbu závažnej astmy u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorých astma nie je pod kontrolou s ich súčasnými liekmi na astmu (napr. kortikosteroidmi).

##### **Ako Dupixent účinkuje**

Používanie Dupixentu pri liečbe atopickej dermatitídy (atopického ekzému) môže zlepšiť stav vašej pokožky a zmierniť svrbenie. Tiež bolo preukázané, že Dupixent zlepšuje príznaky bolesti, úzkosti a depresie spojené s atopickou dermatitídou. Okrem toho, Dupixent pomáha zlepšovať poruchy spánku a celkovú kvalitu života.

Dupixent napomáha predchádzaniu závažných astmatických záchvatov (exacerbácií) a môže zlepšiť vaše dýchanie. Dupixent môže taktiež dopomôcť k zníženiu množstva iných liekov, nazývaných perorálne kortikosteroidy, ktoré potrebujete, aby ste mali vašu astmu pod kontrolou, zatiaľ čo predchádzate závažným astmatickým záchvatom a dochádza k zlepšeniu dýchania.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dupixent

### Nepoužívajte Dupixent

- ak ste alergický na dupilumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak si myslíte, že ste alergický(á), alebo ak si nie ste istý(á), pred používaním Dupixentu sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Dupixent, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Dupixent **nie je záchranný liek** a nemá sa používať na liečbu náhlych astmatických záchvatov.

Vždy, keď dostanete nové balenie Dupixentu, je dôležité, aby ste si poznačili názov lieku, dátum podania a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale za „Lot“) a uložili si tieto informácie na bezpečnom mieste.

### Alergické reakcie

- Dupixent môže zriedkavo spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane alergických reakcií (precitlivenosť), anafylaktických reakcií a angioedému. Tieto reakcie sa môžu objaviť v čase od niekoľkých minút až do siedmich dní po podaní Dupixentu. Počas používania Dupixentu musíte sledovať, či sa u vás neobjavia prejavy týchto stavov (t.j. problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka, mdloby, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi), horúčka, celková nepohoda/celkový pocit choroby, opuch lymfatických uzlín, žihľavka, svrbenie, bolesť kĺbov, kožné vyrážky). Tieto prejavy sú uvedené v odseku "Závažné vedľajšie účinky" v časti 4.
- Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie, prerušte používanie Dupixentu a oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

### Eozinofilné stavy

- U pacientov, ktorí užívajú lieky na astmu môže zriedkavo dôjsť k zápalu krvných ciev alebo pľúc kvôli zvýšeniu hladiny určitých bielych krviniek (eozinofília).
- Nie je známe, či je tento stav spôsobený Dupixentom. Toto sa zvyčajne, ale nie vždy, stáva pacientom, ktorí užívajú aj steroidné lieky, ktorých užívanie sa musí prerušiť alebo sa ich dávka musí znížiť.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov, akými sú chrípke podobné ochorenie, trpnutie alebo necitlivosť rúk alebo nôh, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka.

### Parazitárne infekcie (črevné parazity)

- Dupixent môže znížiť vašu odolnosť voči infekciám spôsobeným parazitmi. Ak už máte parazitárnu infekciu, musí sa liečiť ešte pred začatím používania Dupixentu.
- Poraďte sa so svojím lekárom ak máte hnačku, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, mazľavú stolicu a dehydratáciu, čo môžu byť prejavy parazitárnej infekcie.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak žijete v oblasti, kde sú takéto infekcie bežné, alebo ak máte naplánované cestovať do takejto oblasti.

### Astma

Ak máte astmu a užívate lieky na astmu, potom ich bez predchádzajúceho poradenia sa s lekárom nemeňte, ani neprestávajte užívať. Pred ukončením používania Dupixentu alebo v prípade, že astma nie je počas liečby týmto liekom stále pod kontrolou alebo sa zhorší, poraďte sa so svojím lekárom.

### Problémy s očami

Pri prejavení sa nového, alebo pri zhoršení sa existujúceho problému s očami, vrátane bolesti očí, alebo pri zmenách videnia sa poraďte so svojím lekárom.

### **Deti a dospievajúci**

- Dupixent naplnený v injekčnom pere nie je určený na použitie u **detí mladších ako 2 roky**.
- Pri deťoch vo veku od 6 mesiacov a menej ako 2 rokov, kontaktujte svojho lekára, ktorý vám predpíše vhodnú formu Dupixentu naplneného v injekčnej striekačke.
- Deťom vo veku od 6 mesiacov a menej ako 12 rokov má dupilumab podávať ošetrovateľ.
- U detí vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby dupilumab podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospeléj osoby.
- Bezpečnosť a prínos liečby Dupixentom u detí s atopickou dermatitídou vo veku do 6 mesiacov nie je zatiaľ známy.
- Bezpečnosť a prínos liečby Dupixentom u detí s astmou vo veku do 6 rokov nie je zatiaľ známy.

### **Iné lieky a Dupixent**

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste nedávno boli očkovaní alebo sa chystáte podstúpiť očkovanie.

### **Iné lieky na astmu**

Neprestávajte užívať alebo neznižujte dávku vašich liekov na astmu, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak.

- Liečba týmito liekmi (hlavne kortikosteroidmi) musí byť ukončená postupne.
- Musí sa tak udiť pod priamym dohľadom vášho lekára a v závislosti od vašej odpovede na Dupixent.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Vplyvy tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe; preto sa v prípade tehotenstva radšej odporúča vyhnúť používaniu Dupixentu, ibaže by vám váš lekár jeho používanie odporučil.
- Ak dojčíte, alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Spoločne so svojím lekárom sa dohodnete, či budete dojčiť, alebo používať Dupixent. Oboje naraz nesmiete robiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vplyv Dupixentu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje je nepravdepodobný.

### **Dupixent obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 200 mg dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Dupixent obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 2,28 mg polysorbátu 80 v každej 200 mg dávke (1,14 ml). Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

## **3. Ako používať Dupixent**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko Dupixentu sa vám podá**

Váš lekár rozhodne, akú dávku Dupixentu potrebujete.

Odporúčaná dávka u dospelých s atopickou dermatitídou

Odporúčaná dávka Dupixentu u dospelých (12 až 17 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                 | Nasledujúce dávky (každý druhý týždeň) |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| menej ako 60 kg           | 400 mg (dve 200 mg injekcie) | 200 mg                                 |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie) | 300 mg                                 |

Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 až 11 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s atopickou dermatitídou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                                                                   | Nasledujúce dávky                                                         |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 60 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) v 1. deň, po ktorej nasleduje 300 mg na 15. deň | 300 mg <b>každé 4 týždne*</b> , so začiatkom 4 týždne po dávke na 15. deň |
| 60 kg alebo viac          | 600 mg (dve 300 mg injekcie)                                                   | 300 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

\*Dávka sa môže zvýšiť na 200 mg každý druhý týždeň, podľa toho, ako určí lekár.

Odporúčaná dávka u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí s atopickou dermatitídou vo veku 6 mesiacov až 5 rokov závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka                   | Nasledujúce dávky            |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 5 kg až menej ako 15 kg   | 200 mg (jedna 200 mg injekcia) | 200 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 15 kg až menej ako 30 kg  | 300 mg (jedna 300 mg injekcia) | 300 mg <b>každé 4 týždne</b> |

Odporúčaná dávka u dospelých a dospelých pacientov s astmou (vo veku 12 rokov a starších)

Pre väčšinu pacientov so závažnou astmou je odporúčaná dávka Dupixentu:

- úvodná dávka 400 mg (dve 200 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 200 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Pacientom so závažnou astmou, a ktorí užívajú kortikosteroidy ústami alebo pacientom so závažnou astmou a pridruženou stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou alebo dospelým s pridruženou závažnou chronickou rinosinuitídou s nazálnou polypózou, je odporúčaná dávka Dupixentu:

- úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie)
- nasledujúca dávka 300 mg podaná ako subkutánna injekcia každý druhý týždeň.

Odporúčaná dávka u detí s astmou

Odporúčaná dávka Dupixentu u detí (vo veku 6 až 11 rokov) s astmou závisí od telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť pacienta | Úvodná dávka a nasledujúce dávky                                          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 15 až menej ako 30 kg     | 300 mg <b>každé 4 týždne</b>                                              |
| 30 kg až menej ako 60 kg  | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b><br>alebo<br>300 mg <b>každé 4 týždne</b> |
| 60 kg alebo viac          | 200 mg <b>každý druhý týždeň</b>                                          |

U pacientov vo veku 6 až 11 rokov s astmou a súbežne so závažnou atopickou dermatitídou váš lekár rozhodne, ktorá dávka lieku Dupixent je pre vás vhodná.

### Aplikácia injekcie Dupixentu

Dupixent sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánna injekcia). Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodne o tom, či si môžete sami Dupixent podať.

Dupixent si podávajte sami len ak vás to správne naučili váš lekár, alebo vaša zdravotná sestra. Po primeranom zaučení lekárom alebo zdravotnou sestrou vám injekciu Dupixentu môže podať aj osoba, ktorá sa o vás stará.

Každé naplnené pero obsahuje jednu dávku Dupixentu (200 mg). Perom netraste ani nepotriasajte.

Pred použitím Dupixentu si pozorne prečítajte "Návod na použitie" pre naplnené pero uvedený na konci Písomnej informácie pre používateľa.

### Ak si podáte viac Dupixentu ako máte

Pri podaní väčšieho množstva Dupixentu ako je potrebné, alebo ak bola dávka podaná príliš skoro, sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom, alebo so svojou zdravotnou sestrou.

### Ak si zabudnete podať dávku

Ak ste si zabudli podať dávku Dupixentu, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Navyše:

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu čo najskôr a začnite novú dávkovaciu schému každý týždeň od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každý druhý týždeň** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, počkajte s podaním injekcie Dupixentu do nasledujúcej plánovanej dávky.

Ak je vaša dávkovacia schéma **každé 4 týždne** a vynecháte dávku Dupixentu:

- podajte si injekciu Dupixentu do 7 dní od vynechanej dávky, potom pokračujte podľa pôvodnej schémy podávania.
- ak sa vynechaná dávka nepodá do 7 dní, začnite s novou dávkovacou schémou každé 4 týždne od času, kedy ste si spomenuli, že si máte podať injekciu Dupixentu.

### Ak prestanete používať Dupixent

Dupixent neprestaňte používať bez predchádzajúceho poradenia sa s vaším lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dupixent môže spôsobovať závažné vedľajšie účinky, vrátane zriedkavých alergických reakcií (precitlivenosť), ktoré zahŕňajú anafylaktickú reakciu, reakciu sérovej choroby, reakciu podobnú sérovej chorobe; k prejavom môžu patriť:

- problémy s dýchaním
- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- mdloba, závrat, pocit točenia hlavy (nízky tlak krvi)
- horúčka
- pocit celkovej nepohody/celkovej choroby
- opuch lymfatických uzlín
- žihľavka
- svrbenie
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka

Ak sa u vás vyskytne alergická reakcia, prestaňte Dupixent používať a okamžite sa poroďte so svojím lekárom.

#### Ďalšie vedľajšie účinky

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste vpichu (t.j. lokalizované sčervenenie, opuch, svrbenie, bolesť, tvorba modrín)
- sčervenenie a svrbenie očí
- očná infekcia
- opar (na perách a pokožke)
- zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofily)
- bolesť kĺbov (artralgia)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- opuch tváre, pier, úst, hrdla alebo jazyka (angioedém)
- svrbenie, sčervenenie a opuch očného viečka
- zápal na povrchu oka, niekedy s rozmazaným videním (keratitída)
- vyrážka na tvári alebo sčervenenie
- suchosť oka

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- závažné alergické reakcie (precitlivenosť)
- vredy na vonkajšej vrstve oka, niekedy s rozmazaným videním (ulceratívna keratitída)

#### Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku 6 až 11 rokov s astmou

**Časté:** mrľa detská (enterobióza)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené

v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dupixent**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

V prípade nevyhnutnosti, sa naplnené injekčné pero môže vybrať z chladničky a uchovávať v obale pri izbovej teplote do 25 °C až do 14 dní, chránené pred svetlom. Dátum vybratia z chladničky sa má zaznamenať na voľné miesto poskytnuté na vonkajšom obale. Balenie sa musí zlikvidovať, ak sa uchováva mimo chladničky dlhšie ako 14 dní alebo je po dátume expirácie.

Pri spozorovaní zákalu alebo zafarbenia lieku, alebo prítomnosti tuhých častíc liek nepoužívajte. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. O správnej likvidácii nepoužívaných liekov sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dupixent obsahuje**

- Liečivo je dupilumab.
- Každé naplnené injekčné pero obsahuje 200 mg dupilumabu v 1,14 ml roztoku na injekciu (injekcia).
- Ďalšie zložky sú L-arginínium-monohydrochlorid, L-histidín, L-histidínium-monohydrochlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E 433), octan sodný, trihydrát, kyselina octová, ľadová (E 260), sacharóza, voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Dupixent a obsah balenia**

Dupixent je číry až mierne opalescentný roztok, bezfarebný až svetložltý a dodáva sa v naplnenom injekčnom pere.

Naplnené pero môže mať buď okrúhly uzáver a oválne kontrolné okienko ohraničené šípkou, alebo môže mať štvorcový uzáver s ryhami a oválne kontrolné okienko bez šípky. Hoci existujú menšie rozdiely vo vzhľade dvoch naplnených injekčných pier, obe fungujú rovnakým spôsobom.

Dupixent sa dodáva ako 200 mg naplnené injekčné perá v balení s obsahom 1, 2, 3 alebo 6 naplnených injekčných pier alebo v balení s obsahom 6 naplnených injekčných pier (2 balenia po 3).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francúzsko

### **Výrobca**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,  
76580 LE TRAIT,  
FRANCÚZSKO

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

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Sanofi, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: + 31 20 245 4000

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**  
Sanofi Withrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555

**Portugal**  
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

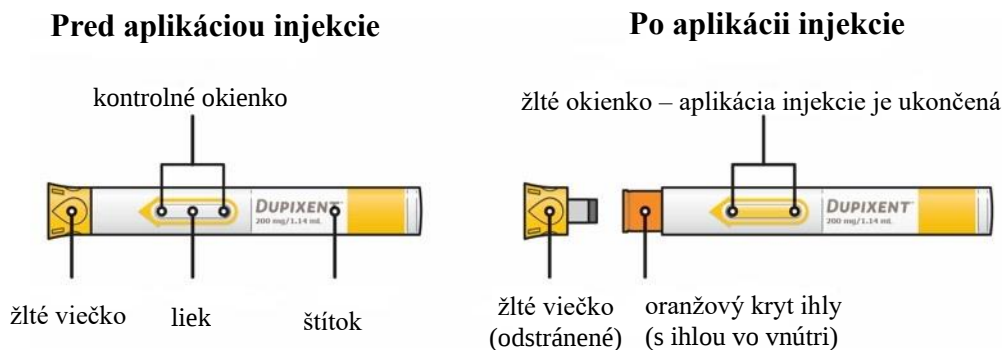
**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>

## Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere s krytom ihly dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti naplneného pera Dupixent.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnené pero na jednorazové použitie. Obsahuje 200 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby Dupixent podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospeléj osoby. Deťom mladším ako 12 rokov má Dupixent podávať ošetrovateľ. Dupixent naplnený v injekčnom pere je určený na použitie u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

- Pred použitím naplneného pera si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Každé naplnené pero si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ktoré je poškodené.
- **Nepoužívajte** naplnené pero, ak na ňom chýba žlté viečko, alebo nie je pevne nasadené.
- **Nestláčajte ani sa nedotýkajte** prstami oranžového krytu ihly.
- **Neaplikujte** cez oblečenie.
- **Neodstraňujte** žlté viečko, pokiaľ nie ste pripravený na injekciu.
- **Nenasadzujte** žlté viečko späť na naplnené pero.
- Pero **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Naplnené pero(á) uchovávať mimo dosahu detí.
- Nepoužitú naplnené pero uchovávať v pôvodnom obale a uchovávať v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- **Neuchovávať** Dupixent pri teplote miestnosti (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Perom **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Pero **neohrievajte**.

- Pero **neuchovávajte v mrazničke**.
- **Neukladajte** pero na priame slnečné svetlo.

## A: Príprava

### A1. Pripravte si pomôcky

Uistite sa, že máte nasledovné:

- Dupixent naplnené pero
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok D)

*\*nie je súčasťou balenia*

### A2. Pozrite sa na etiketu

- Uistite sa, že máte správny liek a dávku.



### A3. Pozrite si dátum expirácie

- Pozrite si dátum expirácie.



**Nepoužívajte naplnené pero s uplynutým dátumom expirácie.**



**Neuchovávajte Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**



### A4. Skontrolujte liek

Skontrolujte liek cez kontrolné okienko na naplnenom pere.

Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až bledožltý.

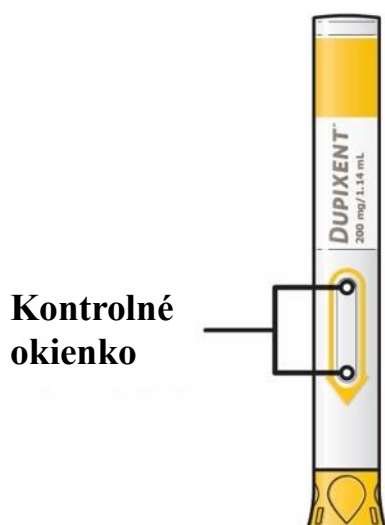
*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*



**Naplnené pero nepoužite, ak je roztok zakalený alebo sfarbený, alebo ak obsahuje vločky alebo iné tuhé častice.**



**Naplnené pero nepoužite, v prípade, že okienko na ňom je žlté.**



#### A5. Počkajte 30 minút

Naplnené pero umiestnite na rovný povrch najmenej na 30 minút, aby sa prirodzene ohrialo na teplotu miestnosti (menej ako 25 °C).



**Naplnené pero neohrievajte v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.**



**Naplnené pero neumiestňujte na priame slnečné svetlo.**



**Neuchovávajte Dupixent pri teplote miestnosti dlhšie ako 14 dní.**



#### B. Voľba miesta vpichu

##### B1. Odporúčané miesta vpichu sú:

- **Stehno**
- **Brucho**, okrem oblasti do 5 cm od pupku.
- **Horná časť ramena** V prípade, že vám dávku podáva zdravotnícky pracovník, ako miesto vpichu môže použiť aj vonkajšiu oblasť hornej časti ramena.

Miesto vpichu meňte pri každej injekcii Dupixentu.



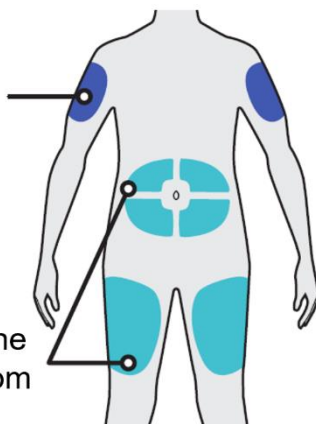
**Injekciu nepodávajte cez šaty.**



**Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá je jemná alebo poškodená, alebo sú na nej modriny alebo jazvy.**

Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom



 Injekcia aplikovateľná samostatne alebo zdravotníckym pracovníkom

 Injekcia môže byť aplikovaná iba zdravotníckym pracovníkom

## B2. Umyte si ruky

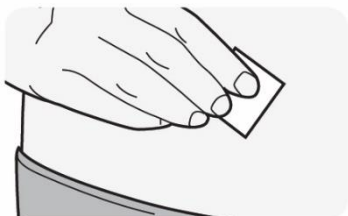


## B3. Pripravte miesto vpichu

- Miesto vpichu očistite alkoholovým tampónom.
- Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



## C. Podanie injekcie

### C1. Odstráňte žlté viečko

Odstráňte žlté viečko.

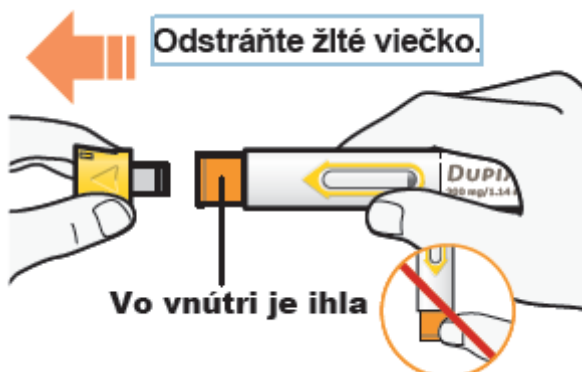
**Nekrúťte** žltým viečkom pri jeho odstraňovaní.

**Neodstraňujte** žlté viečko pokiaľ nie ste pripravený na injekciu.

**Nestláčajte** a nechytajte oranžový kryt ihly s prstami. Vnútri je ihla.



**Žlté viečko už opätovne nenasadzujte späť na naplnené pero potom ako ste ho dali dolu.**

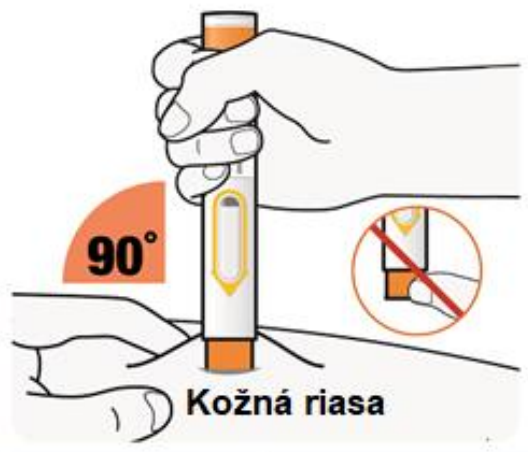


## C2. Vytvorte kožnú riasu a priložte pero

- Pred podaním injekcie a počas podávania vytvorte kožnú riasu.
- Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.
- Keď prikladáte oranžový kryt ihly na pokožku, držte naplnené pero tak, že vidíte okienko.
- Priložte oranžový kryt na pokožku v približne 90 stupňovom uhle.



**Nestláčajte** a nechytajte oranžový kryt ihly s prstami. Vnútri je ihla.

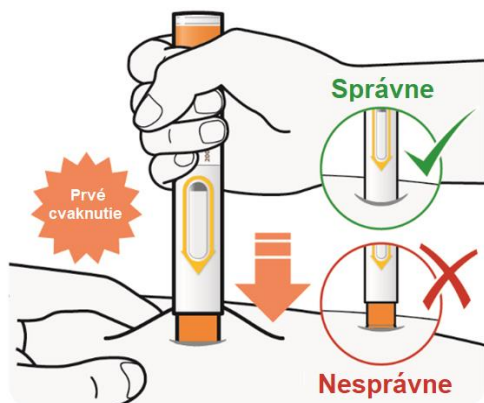


## C3. Pritlačte pero

Naplnené pero pevne pritlačte na vašu pokožku tak, aby nebolo vidieť oranžový kryt ihly a držte.

- Budete počuť “cvaknutie“, keď podávanie injekcie začne.
- Okienko sa začne meniť na žlté.

Podávanie injekcie môže trvať až 20 sekúnd.



Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C4. Držte pevne

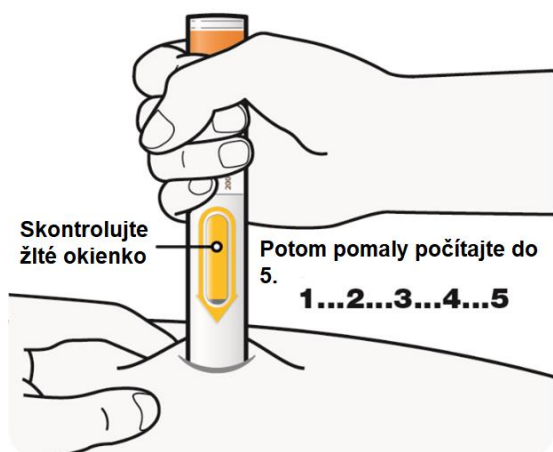
Naplnené pero držte pevne na pokožke.

- Môžete počuť druhé cvaknutie.
- Pozrite sa, či sa celé okienko zafarbilo na žlté.
- Následne začnite pomaly rátať do 5.
- Dvihnite pero od pokožky, aplikácia vašej injekcie je ukončená.

Pokiaľ sa okienko nezafarbilo na žlté, odstráňte pero a zavolajte vášmu lekárovi.



**Nedávajte si druhú dávku bez komunikácie s vaším lekárom.**



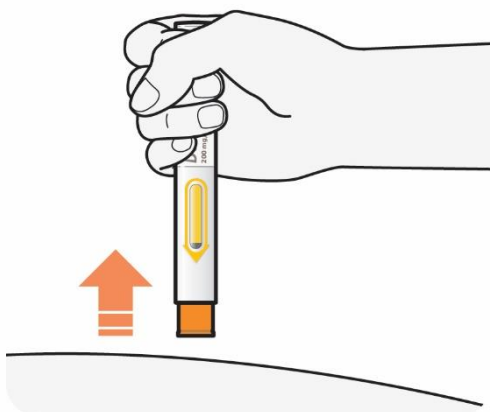
Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C5. Vytiahnite pero

- Po ukončení aplikácie vašej injekcie, dvihnite naplnené pero kolmo nahor od pokožky a okamžite zlikvidujte, ako je to popísané v časti D.
- V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



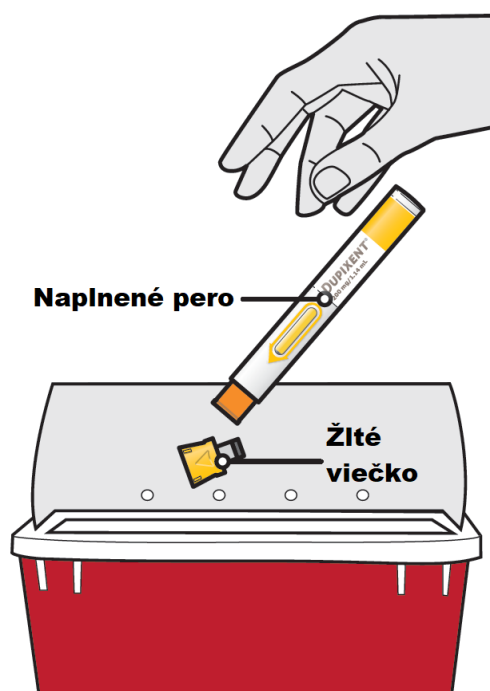
#### **D. Likvidácia**

- Naplnené pero a žlté viečko odhodíte do nádoby odolnej proti prepichnutiu hneď po použití.

**Nevhadzujte** naplnené pero (s ihlou vo vnútri) a žlté viečko do odpadu v domácnosti.



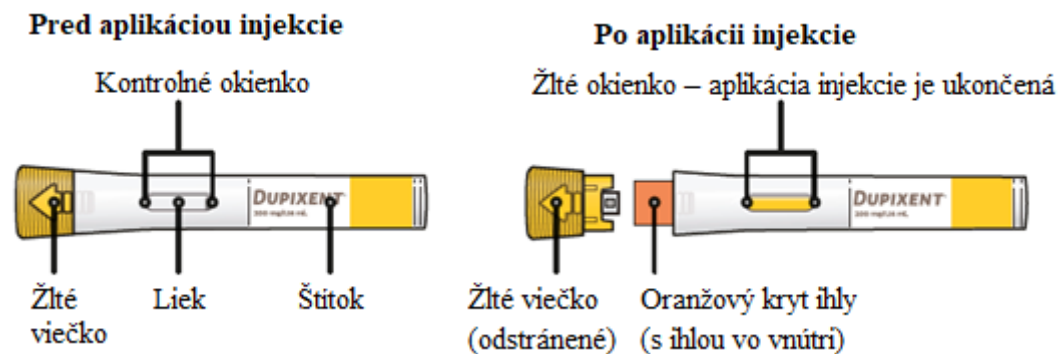
**Viečko už na ihlu nenasadzujte.**



## Dupixent 200 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere dupilumab

### Návod na použitie

Na tomto obrázku sú znázornené časti naplneného injekčného pera Dupixent.



### Dôležité informácie

Táto pomôcka je naplnené injekčné pero na jednorazové použitie. Obsahuje 200 mg Dupixentu na injekciu pod kožu (subkutánna injekcia).

Nesmiete sa pokúšať o podanie injekcie sami sebe alebo niekomu inému, ak vás na to primerane nezaškolil odborný zdravotnícky pracovník. U dospelých vo veku 12 rokov a starších sa odporúča, aby Dupixent podávala dospelá osoba alebo aby sa podával pod dohľadom dospelé osoby. Deťom mladším ako 12 rokov má Dupixent podávať ošetrovateľ. Dupixent naplnený v injekčnom pere je určený iba na použitie u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších.

- Pred použitím naplneného injekčného pera si dôkladne prečítajte všetky pokyny.
- O tom, ako často budete potrebovať injekciu tohto lieku sa poraďte s odborným zdravotníckym pracovníkom (so svojím lekárom).
- Každé naplnené injekčné pero si pichnete na iné miesto.
- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero, ktoré je poškodené.
- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero, ak na ňom chýba žlté viečko, alebo nie je pevne nasadené.
- **Nestláčajte ani sa nedotýkajte** prstami oranžového krytu ihly.
- **Injekciu si nepodávajte** cez oblečenie.
- **Neodstraňujte** žlté viečko, pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
- **Nenasadzujte** žlté viečko späť na naplnené injekčné pero.
- Injekčné pero **opakovane nepoužívajte**.

### Ako uchovávať Dupixent

- Naplnené injekčné pero(á) a všetky lieky uchovávajúte mimo dosahu detí.
- Nepoužité naplnené injekčné perá uchovávajúte v pôvodnom obale a v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- Naplnené injekčné perá uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- **Neuchovávajúte** injekčné perá pri izbovej teplote (< 25 °C) dlhšie ako 14 dní. Ak je potrebné vybrať škatuľku z chladničky natrvalo, zaznačte dátum vybratia z chladničky na miesto, ktoré je na to určené na vonkajšom obale a Dupixent spotrebujte do 14 dní.
- Naplneným injekčným perom **nikdy netraste/nepotriasajte**.
- Naplnené injekčné pero **neohrievajte**.

- Naplnené injekčné pero **neuchovávajú v mrazničke**.
- **Neukladajte** naplnené injekčné pero na priame slnečné svetlo.

## A: Príprava

### A1. Pripravte si pomôcky

Uistite sa, že máte nasledovné:

- Dupixent naplnené pero
- 1 alkoholový tampón\*
- 1 vatový alebo gázový tampón\*
- nádobku odolnú proti prepichnutiu\* (pozri Krok D)

*\*nie je súčasťou balenia*

### A2. Pozrite sa na etiketu

- Uistite sa, že máte správny liek a dávku.

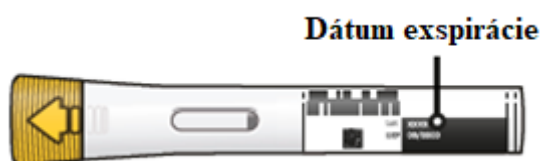


### A3. Skontrolujte dátum expirácie

- Skontrolujte dátum expirácie.

 **Nepoužívajte naplnené injekčné pero s uplynutým dátumom expirácie.**

 **Neuchovávajú Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.**



### A4. Skontrolujte liek

Skontrolujte liek cez kontrolné okienko na naplnenom injekčnom pere.

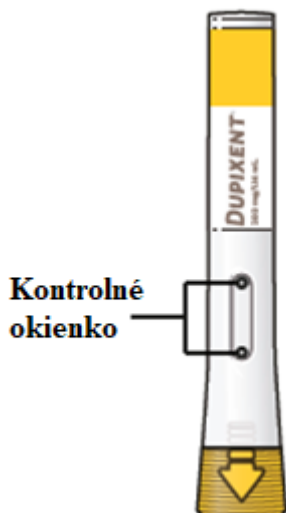
Skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný až bledožltý.

*Poznámka: Môžu byť viditeľné vzduchové bublinky, čo je normálne.*

 **Naplnené injekčné pero nepoužite, ak je roztok sfarbený alebo zakalený, alebo ak obsahuje viditeľné vločky alebo iné častice.**



Naplnené injekčné pero nepoužite, ak je okienko žlté.



#### A5. Počkajte 30 minút

Naplnené injekčné pero umiestnite na rovný povrch najmenej na 30 minút, aby sa prirodzene zohrialo na izbovú teplotu (menej ako 25 °C).



Naplnené injekčné pero nezohrievajte v mikrovlnke, horúcou vodou, ani na priamom slnku.



Naplnené injekčné pero neumiestňujte na priame slnečné svetlo.



Neuchovávajte Dupixent pri izbovej teplote dlhšie ako 14 dní.



#### B. Voľba miesta vpichu injekcie

##### B1. Odporúčané miesta vpichu injekcie sú:

- **Stehno**
- **Brucho**, okrem oblasti do 5 cm od pupku.
- **Horná časť ramena.** V prípade, že vám dávku podáva zdravotnícky pracovník, ako miesto vpichu môže použiť aj vonkajšiu oblasť hornej časti ramena.

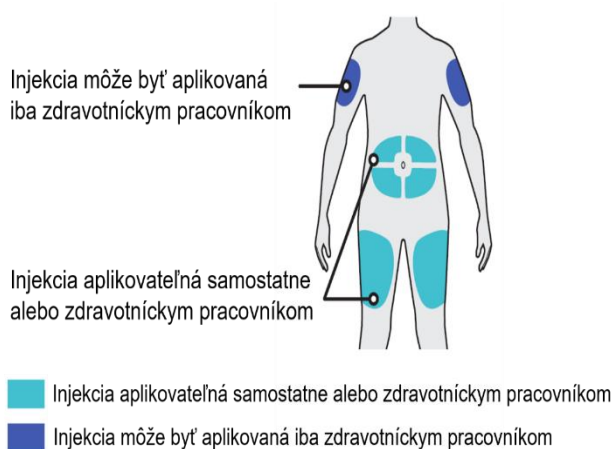
Miesto vpichu injekcie meňte pri každej injekcii Dupixentu.



Injekciu nepodávajte cez šaty.



**Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá je jemná, poškodená, sú na nej modriny alebo jazvy.**



## B2. Umyte si ruky

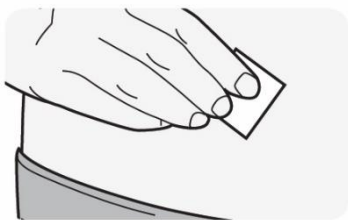


## B3. Pripravte miesto vpichu injekcie

- Miesto vpichu injekcie očistite alkoholovým tampónom.
- Pred pichnutím injekcie nechajte miesto vpichu uschnúť.



**Pred pichnutím injekcie sa už miesta vpichu nedotýkajte, ani naň nefúkajte.**



## C. Podanie injekcie

### C1. Odstráňte žlté viečko

Odstráňte žlté viečko.

**Nekrúťte** žlté viečko pri jeho odstraňovaní.

**Neodstraňujte** žlté viečko, ak nie ste pripravený na podanie injekcie.

**Nestláčajte** a nechytajte oranžový kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.

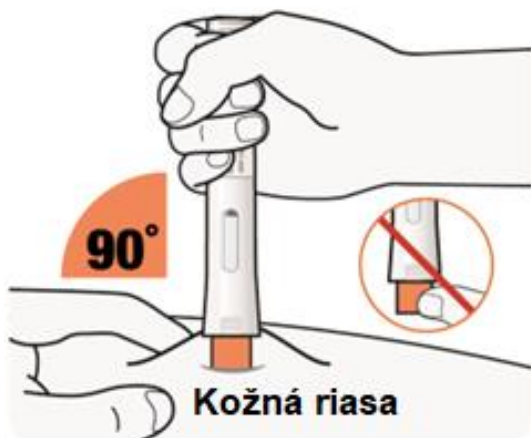
- !** Žlté viečko už opätovne nenasadzujte späť na naplnené injekčné pero potom ako ste ho dali dolu.



## C2. Vytvorte kožnú riasu a priložte pero

- Pred podaním injekcie a počas podávania vytvorte kožnú riasu.
- Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.
- Keď prikladáte oranžový kryt ihly na pokožku, držte naplnené pero tak, že vidíte okienko.
- Priložte oranžový kryt na pokožku v približne 90 stupňovom uhle.

- !** Nestláčajte a nechytajte oranžový kryt ihly prstami. Vnútri je ihla.



## C3. Pritlačte pero

Naplnené injekčné pero pevne pritlačte na vašu pokožku tak, aby nebolo vidieť oranžový kryt ihly a držte.

- Budete počuť “cvaknutie“, keď začne podávanie injekcie.
- Okienko sa začne meniť na žlté.

Podávanie injekcie môže trvať až 15 sekúnd.

Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C4. Držte pevne

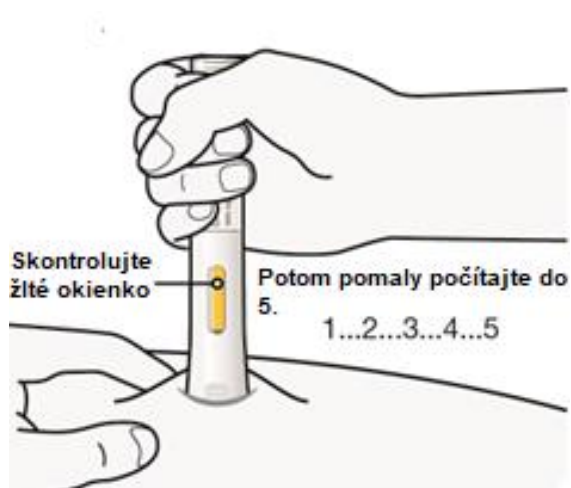
Naplnené injekčné pero držte pevne na pokožke.

- Môžete počuť druhé cvaknutie.
- Pozrite sa či sa celé okienko zafarbilo na žltó.
- Následne začnite pomaly rátať do 5.
- Dvihnite pero od pokožky, aplikácia vašej injekcie je ukončená.

Ak sa okienko nezafarbilo na žltó, odstráňte injekčné pero a zavolajte vášmu lekárovi.



**Nedávajte si druhú dávku bez komunikácie s vaším lekárom.**



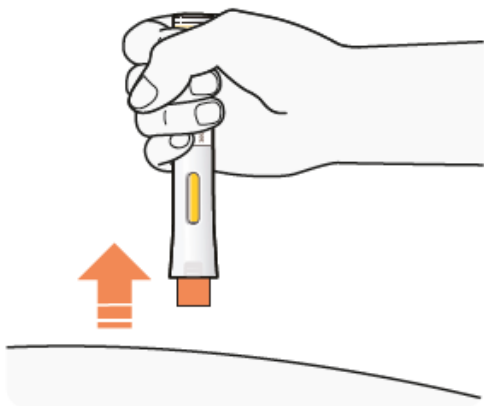
Kožná riasa nie je potrebná u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších.

#### C5. Vytiahnite pero

- Po ukončení aplikácie vašej injekcie, dvihnite naplnené injekčné pero kolmo nahor od pokožky a okamžite zlikvidujte, ako je to opísané v časti D.
- V prípade krvácania z miesta vpichu naň jemne pritlačte vatový, alebo gázový tampón.



**Pokožku po podaní injekcie v mieste vpichu netrite.**



#### D. Likvidácia

- Naplnené perá (s ihlou vo vnútri) a žlté viečka odhodťte do nádoby odolnej proti prepichnutiu hneď po použití.

**Nevhadzujte** naplnené perá (s ihlou vo vnútri) a žlté viečka do odpadu v domácnosti.



**Žlté viečko už na ihlu nenasadzujte.**

