

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dupilumab 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru

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

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti alfa podjednotce receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13, produkována ovariálními buňkami křečička čínského (CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Atopická dermatitida

Dospělí a dospívající

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

Děti ve věku od 6 do 11 let

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

Astma

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

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

Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP)

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Atopická dermatitida

Dospělí

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

Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

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

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

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

Děti ve věku od 6 do 11 let

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

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

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

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

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

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

Astma

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

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

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

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

Chronická rinosinuitida s nosní polypózou (CRSwNP)

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

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

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky podejte danou dávku co nejdříve. Poté pokračujte v dávkování v obvyklém naplánovaném čase.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

Tělesná hmotnost

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

U pacientů ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou je doporučená dávka 200 mg (< 60 kg) nebo 300 mg (≥ 60 kg) každý druhý týden.

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou jsou doporučené dávky 300 mg Q4W s možností zvýšení na 200 mg Q2W (15 kg až < 60 kg) a 300 mg Q2W (≥ 60 kg).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s atopickou dermatitidou mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s tělesnou hmotností < 15 kg nebyla stanovena. (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s těžkým astmatem mladších 12 let nebyla stanovena (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

CRSwNP se u dětí běžně nevyskytuje. Bezpečnost a účinnost u dětí s CRSwNP mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání

Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce.

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

U úvodní dávky 600 mg podejte dvě injekce dupilumabu 300 mg po sobě do různých míst.

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

Pacient si může aplikovat dupilumab sám nebo může požádat o aplikaci injekce svého pečovatele, pokud lékař usoudí, že je takový postup vhodný. Před použitím musí každý pacient a/nebo pečovatel absolvovat náležité zaškolení v nácviku přípravy a podání dupilumabu v souladu s „Návodem k použití“ v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus.

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

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

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

Eozinofilní stavy

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

Parazitární infekce (helmintózy)

Pacienti se známými parazitárními infekcemi byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Dupilumab může ovlivňovat imunitní odpověď proti parazitárním infekcím tím, že inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní.

Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

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

Pacienti mají být poučeni, aby svému lékaři hlásili nový nástup nebo zhoršení očních příznaků. Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření (bod 4.8).

Pacienti s atopickou dermatitidou nebo CRSwNP a komorbidním výskytem astmatu

Pacienti léčení dupilumabem pro středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidu nebo těžkou CRSwNP, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být po vysazení dupilumabu pečlivě sledováni.

Očkování

Živé nebo živé atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Byly hodnoceny imunitní odpovědi na vakcínu Tdap a polysacharidovou meningokokovou vakcínu, viz bod 4.5. Doporučuje se, aby měli pacienti před zahájením léčby dupilumabem aktuálně zjištěnou veškerou imunizaci živými a živými atenuovanými vakcínami v souladu se současnými doporučeními imunizačními postupy.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných klinických studiích s dupilumabem u atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP byly reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a zduření), konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Vzácně byly hlášeny případy sérové nemoci, reakce podobné sérové nemoci, anafylaktické reakce a ulcerózní keratitidy (viz bod 4.4).

Ve studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 1,9 % ve skupině užívající placebo, 1,9 % ve skupině používající dupilumab 300 mg Q2W (jednou za dva týdny) a 1,5 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg QW (jednou týdně). Ve studii se současným podáním topických kortikosteroidů u dospělých (TCS, concomitant topical corticosteroids) činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 7,6 % ve skupině užívající placebo + TCS, 1,8 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg Q2W + TCS a 2,9 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg QW + TCS).

Ve studiích DRI12544 a QUEST u astmatu činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 4,3 % ve skupině s placebem, 3,2 % ve skupině s dupilumabem 200 mg Q2W a 6,1 % ve skupině s dupilumabem 300 mg Q2W.

Ve studiích SINUS-24 a SINUS-52 týkajících se CRSwNP činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 2,0 % ve skupině s dupilumabem 300 mg Q2W a 4,6 % ve skupině s placebem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Dupilumab byl zkoumán ve 12 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích, včetně pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem a CRSwNP. Pivotní kontrolované studie zahrnovaly 4 206 pacientů dostávajících dupilumab a 2 326 pacientů dostávajících placebo během kontrolovaného období.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP a/nebo po uvedení přípravku na trh podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	Časté	Konjunktivitida* Herpes úst*
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Časté	Eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Sérová nemoc Reakce podobná sérové nemoci Anafylaktická reakce
	Méně časté	Angioedém
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Alergická konjunktivitida*
	Méně časté	Svědění oka*† Blefaritida*† Keratitida* Suché oko*†
	Vzácné	Ulcerózní keratitida*†
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Méně časté	Vyrážka v obličeji

<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	Artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a zduření)

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků při indikacích atopická dermatitida, astma a CRSwNP

Hypersenzitivita

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

Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

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

V dlouhodobé studii OLE atopické dermatitidy (AD-1225) zůstala míra výskytu konjunktivitidy a keratitidy po 3 letech podobná jako v rameni s dupilumabem v placebem kontrolovaných studiích atopické dermatitidy. U pacientů s astmatem byla frekvence konjunktivitidy a keratitidy nízká a byla u dupilumabu a placeba podobná. U pacientů s CRSwNP byla četnost konjunktivitidy vyšší u dupilumabu než u placeba, i když nižší než u pacientů s atopickou dermatitidou. V programu zaměřeném na vývoj léčby CRSwNP nebyly hlášeny žádné případy keratitidy (viz bod 4.4).

Herpetický ekzém

Výskyt herpetického ekzému byl hlášen u < 1 % pacientů ve skupině užívající dupilumab a u < 1 % pacientů ve skupině užívající placebo v 16týdenních studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů. V 52týdenní studii hodnotící dupilumab + TCS u atopické dermatitidy u dospělých pacientů byl výskyt herpetického ekzému hlášen u 0,2 % pacientů ve skupině dupilumab + TCS a u 1,9 % pacientů ve skupině placebo + TCS. Tato míra výskytu zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 3 let.

Eozinofilie

U pacientů léčených dupilumabem byl pozorován vyšší průměrný nárůst počtu eozinofilů z výchozích hodnot v porovnání s pacienty užívajícími placebo. V průběhu hodnocené léčby klesl počet eozinofilů na hodnoty blízké se výchozím hodnotám a k výchozí hodnotě se vrátil během otevřené prodloužené studie bezpečnosti astmatu (TRAVERSE). Průměrné hladiny eozinofilů v krvi klesly do 20. týdne pod výchozí hodnotu a v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) se udržovaly až po dobu 3 let.

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou (> 5000 buněk/μl) byl hlášen u < 2 % pacientů léčených dupilumabem a u < 0,5 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).

Infekce

V 16týdenních klinických studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů byly hlášeny závažné infekce u 1,0 % pacientů užívajících placebo a 0,5 % pacientů léčených dupilumabem. V 52týdenní studii atopické dermatitidy CHRONOS u dospělých pacientů byly závažné infekce hlášeny u 0,6 % pacientů léčených placebem a 0,2 % pacientů léčených dupilumabem. Míra výskytu závažných infekcí zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 3 let.

Ve sdružených bezpečnostních údajích z klinických studií astmatu nebyl pozorován nárůst celkové incidence infekcí u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s placebem. Ve 24týdenních sdružených bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,0 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,1 % pacientů léčených placebem. V 52týdenní studii QUEST byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,4 % pacientů léčených placebem.

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

Imunogenita

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

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

Přibližně u 5 % pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem nebo CRSwNP, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji ADA proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 2 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek. Podobné výsledky byly pozorovány u pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab 200 mg Q2W nebo 300 mg Q4W po dobu 16 týdnů. Podobné odpovědi ADA byly pozorovány u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou léčených dupilumabem v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) po dobu až 3 let.

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

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

Bez ohledu na věk nebo populaci byla přibližně u 2 až 4 % pacientů zařazených do skupin s placebem zjištěna pozitivita na protilátky proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 1 % vykazovalo přítomnost neutralizačních protilátek.

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

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Dospívající ve věku od 12 do 17 let

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

Astma

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

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

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

Dlouhodobá bezpečnost

Atopická dermatitida

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

V multicentrické otevřené prodloužené (OLE) studii fáze 3 (AD-1225) byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost opakovaných dávek dupilumabu u 2 677 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD exponovaných dávce 300 mg týdně (99,7 %), včetně 347 pacientů, kteří ve studii dokončili léčbu v délce trvání alespoň 148 týdnů. Dlouhodobý bezpečnostní profil pozorovaný v této studii po dobu až 3 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dupilumabu pozorovanému v kontrolovaných studiích.

Astma

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

CRSwNP

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování sledujte u pacienta všechny příznaky a projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahajte vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Dupilumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka třídy IgG4, která inhibuje signální dráhu interleukinu-4 a interleukinu-13. Dupilumab inhibuje signální dráhu IL-4 prostřednictvím receptoru typu I (IL-4R α / γ c) a signální dráhu IL-4 a IL-13 prostřednictvím receptoru typu II (IL-4R α / IL-13R α).

IL-4 a IL-13 představují hlavní hnací faktory zánětlivého onemocnění typu 2 u člověka, jako jsou atopická dermatitida, astma a CRSwNP. Blokování dráhy IL-4/IL-13 dupilumabem vede u pacientů k poklesu řady mediátorů zánětu typu 2.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích atopické dermatitidy byla léčba dupilumabem spojena s poklesem koncentrace biomarkerů imunity typu 2, jako jsou chemokin TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v séru a alergen specifického IgE v séru. Při léčbě dupilumabem byla u dospělých a dospívajících s atopickou dermatitidou pozorována redukce laktátdehydrogenázy (LDH), což je biomarker spojený s aktivitou a závažností onemocnění u AD.

V klinických studiích astmatu vedla léčba dupilumabem u pacientů s astmatem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací eotaxinu-3, celkového IgE, alergen specifických IgE, TARC a periostinu ve srovnání s placebem. Tento pokles biomarkerů zánětu typu 2 byl u režimu 200 mg Q2W a 300 mg Q2W srovnatelný. Uvedené markery se po dvou týdnech léčby blížily maximální supresi, vyjma IgE, u nichž docházelo k pomalejšímu poklesu. Tyto účinky přetrvávaly po celou dobu léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost u atopické dermatitidy

Dospělí s atopickou dermatitidou

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

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

Do studie SOLO 1 bylo zařazeno 671 pacientů (224 pacientů k užívání placeba, 224 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W a 223 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW) a délka léčebného období byla 16 týdnů.

Do studie SOLO 2 bylo zařazeno 708 pacientů (236 pacientů k užívání placeba, 233 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W a 239 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW) a délka léčebného období byla 16 týdnů.

Do studie CHRONOS bylo zařazeno 740 pacientů (315 pacientů k léčbě kombinací placebo + topické kortikosteroidy (TCS), 106 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W + TCS a 319 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW + TCS) a délka léčebného období činila 52 týdnů. Pacienti dostávali dupilumab nebo placebo současně s použitím TCS od zahájení studie za použití standardizovaného režimu. Pacientům bylo rovněž povoleno používat topické inhibitory kalcineurinu (TCI).

Cílové parametry (endpoints)

Ve všech třech pivotních studiích byly společnými primárními cílovými parametry procentní podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke snížení o ≥ 2 body na škále 0-4 IGA a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI (EASI-75) o nejméně 75% v týdnu

16 ve srovnání s výchozí hodnotou. Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90), redukce svědění měřená pomocí numerické hodnotící škály pro maximální pruritus Numerical Rating Scale (NRS) a procentuální změna skóre ve škále SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) v 16 týdnu ve srovnání s výchozím stavem. Doplňující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Dermatology Life Quality Index (DLQI), a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) v 16 týdnu oproti výchozím hodnotám. Ve studii CHRONOS byla rovněž hodnocena účinnost v 52. týdnu.

Výchozí charakteristiky

Ve studiích monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2) byl ve všech léčebných skupinách průměrný věk 38,3 let, průměrná hmotnost byla 76,9 kg, 42,1 % zařazených pacientů byly ženy, 68,1 % zařazených byly bílé rasy, 21,8 % zařazených pacientů byli Asiaté a 6,8 % zařazených pacientů byli černé pleti.

V těchto studiích mělo 51,6 % pacientů výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 48,3 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD) a 32,4 % pacientů užívalo dříve systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 33,0; výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS činilo 7,4; výchozí průměrná hodnota skóre SCORAD byla 67,8; výchozí průměrná hodnota skóre POEM činila 20,5; výchozí průměrná hodnota skóre DLQI činila 15,0 a výchozí průměrná hodnota celkového skóre HADS činila 13,3.

Ve studii se současným podáním TCS (CHRONOS) byl ve všech léčebných skupinách průměrný věk 37,1; průměrná hmotnost 74,5 kg, ženy tvořily 39,7 % zařazených pacientů, 66,2 % zařazených pacientů byli bílé rasy, 27,2 % zařazených pacientů byli Asiaté a 4,6 % zařazených pacientů byli černé pleti. V této studii mělo 53,1 % pacientů výchozí hodnotu skóre IGA 3; 46,9 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 4 a 33,6 % pacientů užívalo dříve systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre EASI činila 32,5; výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS bylo 7,3; výchozí průměrná hodnota skóre SCORAD byla 66,4; výchozí průměrná hodnota skóre POEM byla 20,1; výchozí průměrná hodnota skóre DLQI byla 14,5 a výchozí průměrná hodnota celkového skóre HADS činila 12,7.

Klinická odpověď

16týdenní studie monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2)

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

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 2. týdnu, $p < 0,01$), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem než ve skupině užívající placebo, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval. Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy.

Obrázek 1 a 2 znázorňuje průměrnou procentuální změnu skóre EASI resp. průměrnou procentuální změnu skóre NRS v průběhu 16 týdnů léčby oproti výchozí hodnotě.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti monoterapie dupilumabem v týdnu 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomizovaní pacienti	224	224	223	236	233	239
IGA 0 nebo 1 ^b , % respondérů ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % respondérů ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % respondérů ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % respondérů ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, výchozí hodnota LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, výchozí hodnota LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
Pruritus NRS, výchozí hodnota LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre pruritu NRS > 4	212	213	201	221	225	228
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5%	36,0 % ^e	39,0 % ^e

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

^a Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

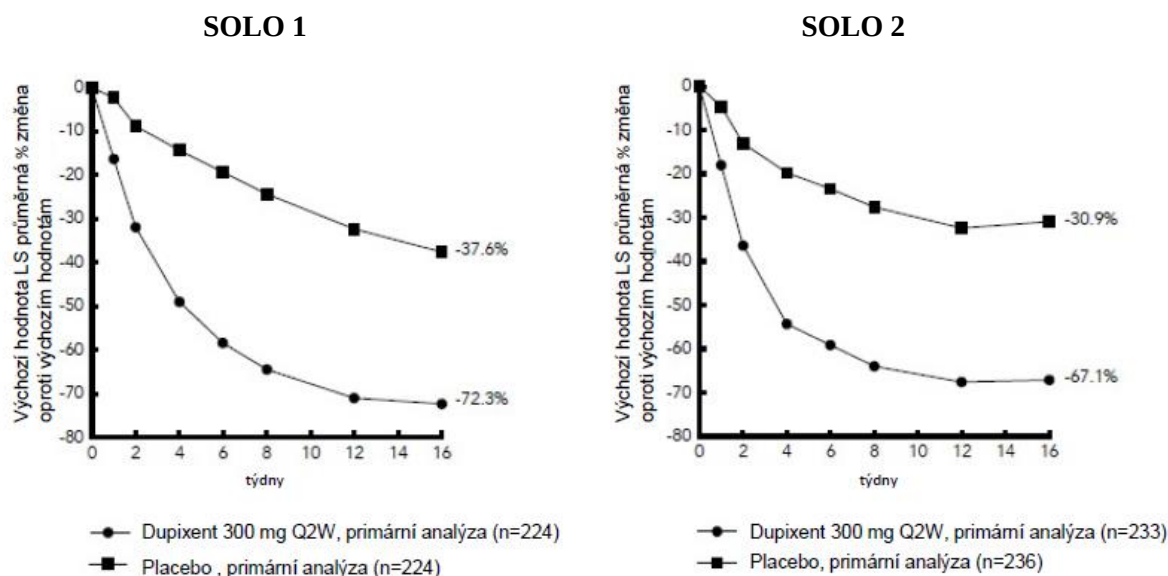
^b Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u kterého došlo k redukci o ≥ 2 body na stupnici 0-4 IGA.

^c Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

^d Podíl pacientů, kteří ve 2. týdnu dosáhli zlepšení skóre pruritu NRS o ≥ 4 body, byl významně vyšší ve skupině užívající dupilumab než ve skupině užívající placebo ($p < 0,01$).

^e Hodnota $p < 0,0001$

Obrázek 1: Průměrná procentuální změna skóre EASI oproti výchozím hodnotám ve studiích SOLO 1^a a SOLO 2^a (FAS)^b

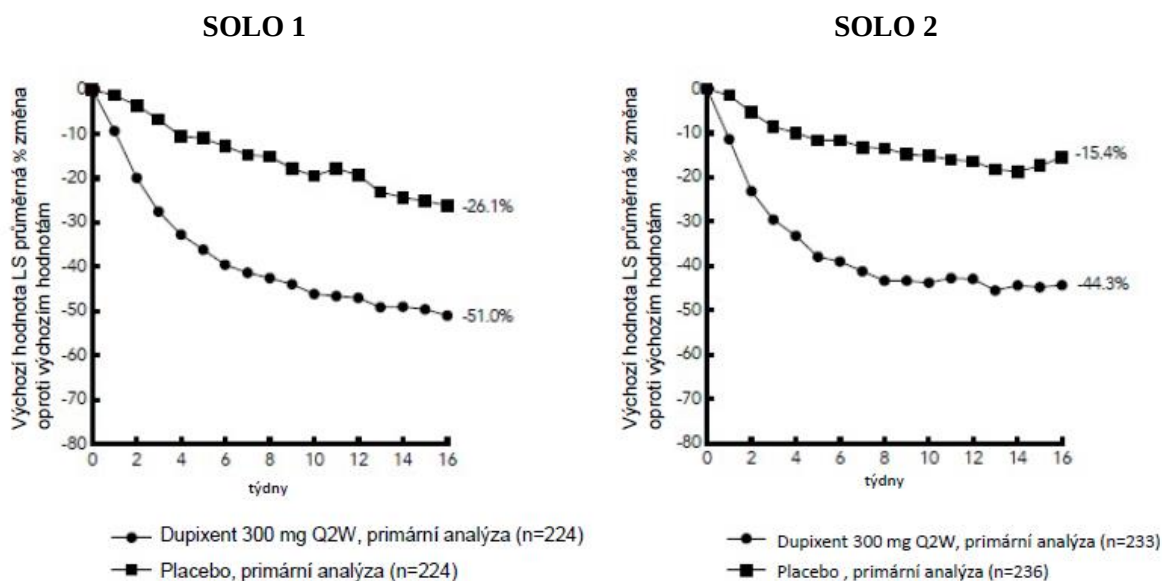


LS = metoda nejmenších čtverců

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

^b Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

Obrázek 2: Průměrná procentuální změna skóre NRS oproti výchozím hodnotám ve studiích SOLO 1^a a SOLO 2^a (FAS)^b



LS = metoda nejmenších čtverců

^a Pacienti, kteří dostali záchranou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy primárních cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry

^b Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

52týdenní studie se současnou léčbou TCS (CHRONOS)

Podíl randomizovaných pacientů, kteří ve studii CHRONOS dosáhli odpovědi IGA 0 nebo 1, EASI-75 a/nebo zlepšení ≥ 4 body ve skóre pruritu NRS v týdnu 16 a v týdnu 52 ve srovnání s výchozím stavem, byl signifikantně vyšší ve skupině užívající dupilumab 300 mg Q2W + TCS než ve skupině užívající placebo + TCS (viz tabulka 5).

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení ≥ 4 body již ve 2. týdnu, $p < 0,05$), byl signifikantně vyšší ve skupině pacientů randomizovaných k léčbě dupilumab + TCS než ve skupině placebo + TCS, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval. Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy.

Obrázek 3 a obrázek 4 znázorňuje průměrnou procentuální změnu skóre EASI resp. průměrnou procentuální změnu skóre NRS v průběhu 52 týdnů léčby oproti výchozí hodnotě ve studii CHRONOS.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti dupilumabu při současném podání s TCS^a v týdnu 16 a týdnu 52 studie CHRONOS

	Týden 16 (FAS) ^b			Týden 52 (FAS týden 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomizovaní pacienti	315	106	319	264	89	270
IGA 0 nebo 1 ^c , % respondérů ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
EASI-50, % respondérů ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, % respondérů ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, % respondérů ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre pruritu NRS ≥ 4	299	102	295	249	86	249

	Týden 16 (FAS) ^b			Týden 52 (FAS týden 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^{d, e}	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

^a Všichni pacienti užívali základní léčbu topickými kortikosteroidy a pacienti měli možnost užívat topické inhibitory kalcineurinu.

^b Full analysis set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty. FAS týden 52 zahrnuje všechny pacienty randomizované minimálně jeden rok před rozhodným (cutoff) datem primární analýzy.

^c Respondér byl definován jako pacient s hodnotou skóre IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u kterého došlo k redukci o ≥ 2 body na stupnici 0-4 IGA.

^d Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

^e Podíl pacientů, kteří ve 2. týdnu dosáhli zlepšení skóre pruritu NRS o ≥ 4 body, byl významně vyšší ve skupině užívající dupilumab než ve skupině užívající placebo ($p < 0,05$).

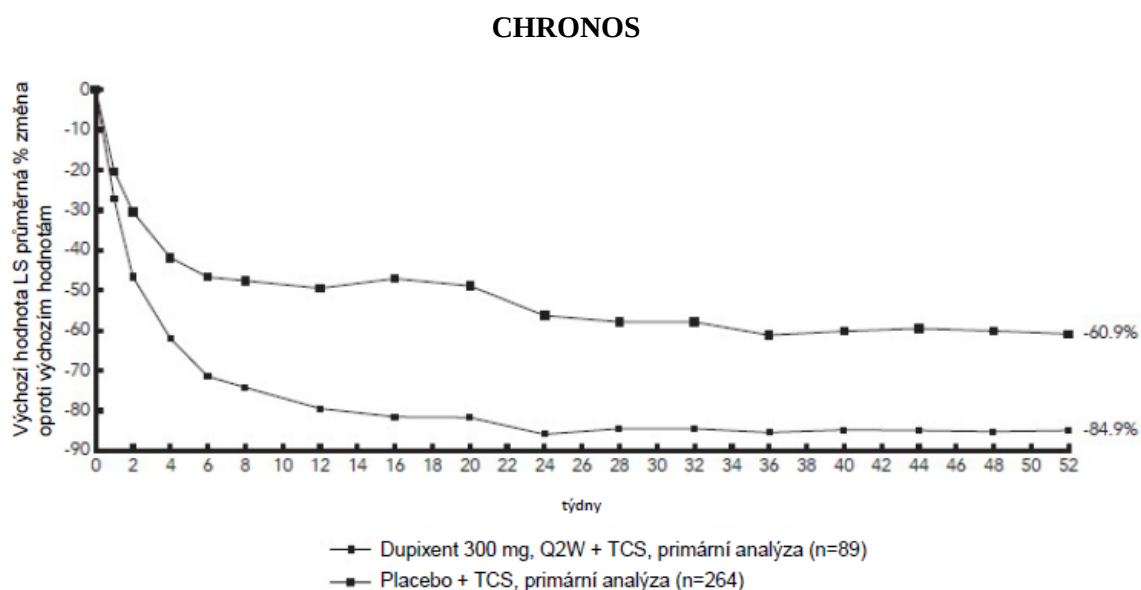
^f Hodnota $p < 0,0001$

^g Hodnota $p = 0,0015$

^h Hodnota $p = 0,0003$

ⁱ Hodnota $p = 0,0005$

Obrázek 3: Průměrná změna skóre EASI oproti výchozím hodnotám ve studii CHRONOS^a (FAS týden 52)^b

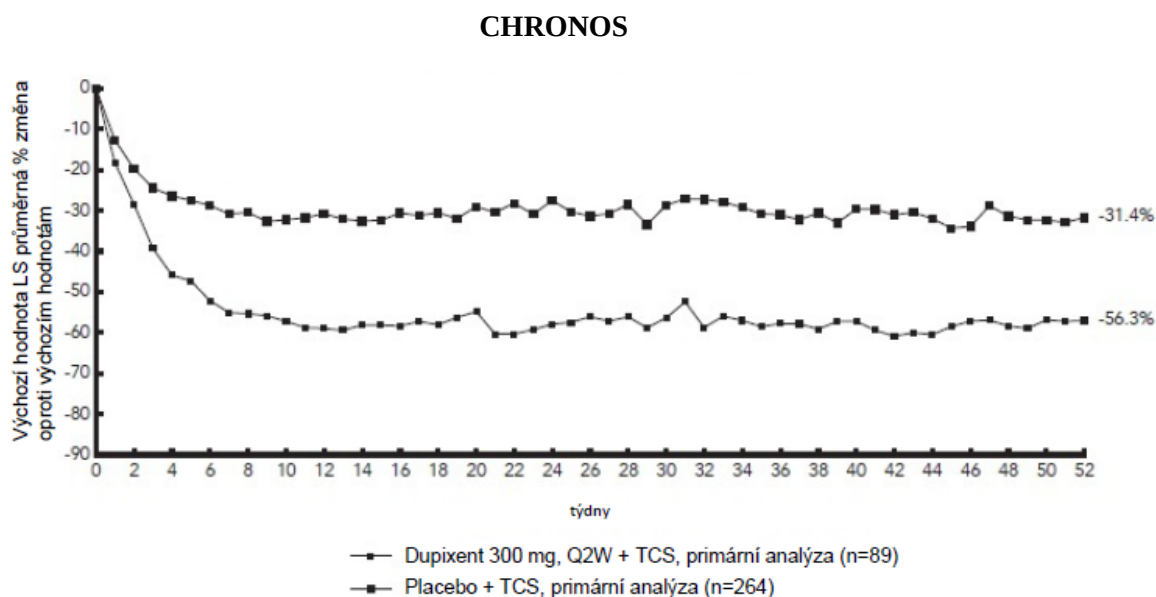


LS = metoda nejmenších čtverců

^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy primárních cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

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

Obrázek 4: Průměrná procentuální změna skóre NRS oproti výchozím hodnotám ve studii CHRONOS^a (FAS týden 52)^b



LS = metoda nejmenších čtverců

^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy primárních cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

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

Účinky léčby v podskupinách (hmotnost, věk, pohlaví, rasa a základní léčba, včetně imunosupresiv) ve studii CHRONOS byly v souladu s výsledky v celkové hodnocené populaci.

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

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

Do studie bylo zařazeno celkem 325 pacientů, z toho 210 pacientů bylo již dříve léčeno cyklosporinem a 115 pacientů dosud cyklosporinem léčeno nebylo, protože u nich bylo použití cyklosporinu z lékařského hlediska nevhodné. Průměrný věk činil 38,4 let, 38,8 % pacientů byly ženy, výchozí hodnota EASI byla 33,1, průměrná hodnota BSA činila 55,7, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS bylo 6,4, výchozí skóre SCORAD 67,2 a výchozí průměrné skóre DLQI činilo 13,8.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli EASI-75 v 16. týdnu.

Primární a sekundární cílové parametry pro 16týdenní studii CAFE jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studii CAFE

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW+TCS
<i>Randomizovaní pacienti</i>	108	107	110
EASI-75, % respondérů	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(všechny hodnoty $p < 0,0001$)

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

Udržitelnost a trvanlivost reakce (studie SOLO CONTINUE)

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

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

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

Primární a sekundární cílové parametry pro 52týdenní studii SOLO CONTINUE jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studii SOLO CONTINUE

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

†p < 0,05; *p < 0,01; **p < 0,001; ***p ≤ 0,0001

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

Kvalita života / výsledky hlášené pacientem u atopické dermatitidy

V obou studiích monoterapie (SOLO 1 a SOLO 2) bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem a dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí celkového skóre POEM a DLQI ve skupinách léčených dupilumabem 300 mg Q2W a 300 mg QW ve srovnání s placebem. Ve skupinách užívajících dupilumab bylo pozorováno klinicky významné snížení celkového skóre POEM a DLQI (v obou případech definované jako zlepšení o ≥ 4 body) v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám u signifikantně většího podílu pacientů než ve skupině užívající placebo. Ve skupinách užívajících dupilumab navíc došlo v 16. týdnu k významné redukci symptomů úzkosti a deprese měřených pomocí celkového skóre HADS v porovnání s placebem. V rámci podskupiny pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety (pro hodnocení úzkosti) nebo HADS-depression (pro hodnocení deprese) ≥ 8 (mezní hodnota pro úzkost nebo depresi) byl podíl pacientů, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-depression < 8 v 16. týdnu, větší ve skupinách léčených dupilumabem než ve skupině užívající placebo (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky doplňujících sekundárních cílových parametrů v týdnu 16 při monoterapii dupilumabem

	Monoterapie					
	SOLO 1 v týdnu 16			SOLO 2 v týdnu 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomizovaní pacienti	224	224	223	236	233	239
DLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre DLQI ≥ 4	213	209	209	225	223	234
DLQI (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre POEM ≥ 4	223	222	222	234	233	239
POEM (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety ≥ 8 nebo HADS-depression ≥ 8	97	100	102	115	129	136
Pacienti, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-depression < 8 (%)	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

^a Hodnota $p < 0,0001$

^b Hodnota $p < 0,001$

Ve studii hodnotící současnou léčbu TCS (CHRONOS) vedla kombinace dupilumab 300 mg Q2W + TCS a dupilumab 300 mg QW + TCS ke zlepšení symptomů hlášených pacientem a zlepšení dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím, měřenou na základě celkového skóre POEM a

DLQI v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo + TCS. Ve skupinách užívajících dupilumab 300 mg Q2W + TCS a 300 mg QW + TCS bylo pozorováno klinicky významné snížení celkového skóre POEM a DLQI (v obou případech definované jako zlepšení o ≥ 4 body) v týdnu 52 oproti výchozím hodnotám u většího podílu pacientů než ve skupině placebo + TCS. Kombinace dupilumab 300 mg Q2W + TCS a 300 mg QW + TCS navíc vedla ke snížení úzkosti a deprese, hodnocené pomocí celkového skóre HADS, v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo + TCS. V post-hoc analýze u podskupiny pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety (pro hodnocení úzkosti) nebo HADS-depression (pro hodnocení deprese) ≥ 8 (mezí hodnota pro úzkost nebo depresi) byl podíl pacientů, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-depression < 8 v 52. týdnu, větší ve skupinách dupilumab 300 mg Q2W + TCS a dupilumab 300 mg QW + TCS než ve skupině placebo + TCS (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky ostatních sekundárních cílových parametrů při současném užívání dupilumabu a TCS v týdnu 16 a týdnu 52 ve studii CHRONOS

	Současné použití TCS					
	CHRONOS v týdnu 16			CHRONOS v týdnu 52		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomizovaní pacienti	315	106	319	264	89	270
DLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Počet pacientů s výchozí hodnotou DLQI ≥ 4	300	100	311	254	85	264
DLQI (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre POEM ≥ 4	312	106	318	261	89	269
POEM (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety ≥ 8 nebo HADS-depression ≥ 8	148	59	154	133	53	138

Pacienti, kteří dosáhli hodnoty HADS-anxiety a HADS-depression < 8 (%)	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a
--	--------	---------------------	---------------------	--------	---------------------	---------------------

LS = metoda nejmenších čtverců; SE = standardní chyba

^a Hodnota $p < 0,0001$

^b Hodnota $p < 0,001$

^c Hodnota $p < 0,05$

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

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

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

V této studii byl průměrný věk 14,5 let, průměrná hmotnost byla 59,4 kg, 41,0 % zařazených pacientů byly ženy, 62,5 % zařazených byli bílé rasy, 15,1 % zařazených byli Asiaté a 12,0 % zařazených pacientů byli černé pleti. 46,2 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 53,8 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD), průměrná hodnota BSA činila 56,5 % a 42,4 % pacientů již užívalo systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre plochy a závažnosti ekzému EASI činila 35,5, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS (Numerical Rating Scale) činilo 7,6, průměrná výchozí hodnota skóre SCORAD byla 70,3, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 21,0 a průměrná výchozí hodnota Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) činila 13,6. Celkově mělo 92,0 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 65,6 % pacientů mělo alergickou rhinitidu, 53,6 % pacientů mělo astma a 60,8 % pacientů mělo potravinovou alergii. Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body, a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI nejméně 75 % v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou. Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl subjektů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90), redukce svědění měřená pomocí numerické hodnotící škály (NRS) pro maximální pruritus a procentuální změna skóre SCORAD v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám. Doplnující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre POEM a CDLQI v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám.

Výsledky účinnosti v týdnu 16 ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti dupilumabu v týdnu 16 ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) a 300 mg (≥60 kg) Q2W
Randomizovaní pacienti	85^a	82^a
IGA 0 nebo 1 ^b , % respondérů ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % respondérů ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % respondérů ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % respondérů ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^c	4,8 %	36,6 %
BSA, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	19,7 %	60,6 %
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	9,5 %	63,4 %

^a Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

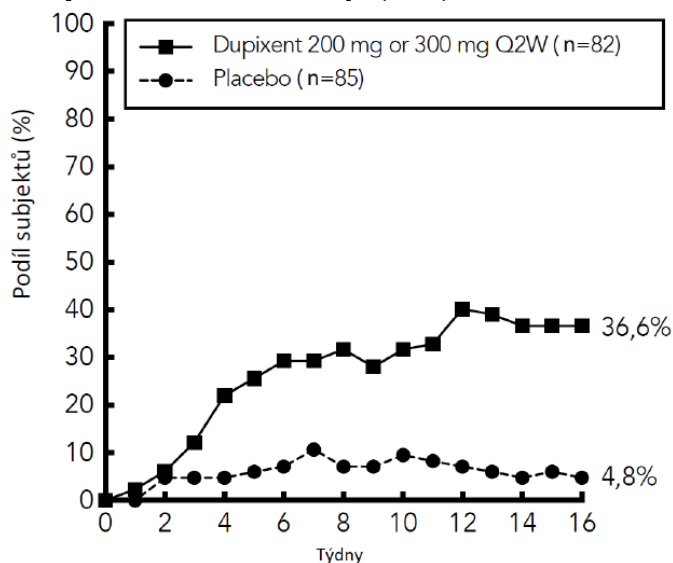
^c Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry (58,8 % resp. 20,7 % v rameni s placebem resp. v rameni s dupilumabem).

Všechny hodnoty p < 0,0001

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

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 4. týdnu, p < 0,001), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem než ve skupině s placebem, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval (viz obrázek). Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy.

Obrázek 5: Podíl dospívajících ve studii AD-1526, kteří dosáhli zlepšení na numerické hodnotící škále pruritu NRS o ≥ 4 body^a (FAS)^b



^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy primárních cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

^b Full Analysis Set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

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

Pediatrická populace (ve věku od 6 do 11 let)

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

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q2W + TCS s výchozí hmotností < 30 kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou dávkou 100 mg Q2W od týdne 2 do týdne 14, a pacienti s výchozí hmotností ≥ 30 kg dostávali úvodní dávku 400 mg v den 1, následovanou dávkou 200 mg Q2W od týdne 2 do týdne 14. Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS dostávali úvodní dávku 600 mg v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q4W od týdne 4 do týdne 12, bez ohledu na hmotnost. Podle uvážení zkoušejícího bylo pacientům povoleno užívat záchrannou léčbu. Pacienti, kteří dostávali záchrannou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

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

alergický stav; 64,4 % mělo potravinovou alergii, 62,7 % mělo jiné alergie, 60,2 % mělo alergickou rhinitidu a 46,7 % mělo astma.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body a podíl pacientů se zlepšením EASI skóre o nejméně 75 % (EASI-75) v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou. Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90) v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou a redukce svědění měřená pomocí NRS pro maximální pruritus (zlepšení o ≥ 4 body). Doplnující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre POEM a CDLQI v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám.

Klinická odpověď

V tabulce 11 jsou uvedeny výsledky podle výchozí hmotnosti pro schválené dávkovací režimy.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti dupilumabu při současném podávání TCS ve studii AD-1652 v týdnu 16 (FAS)^a

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

^a Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

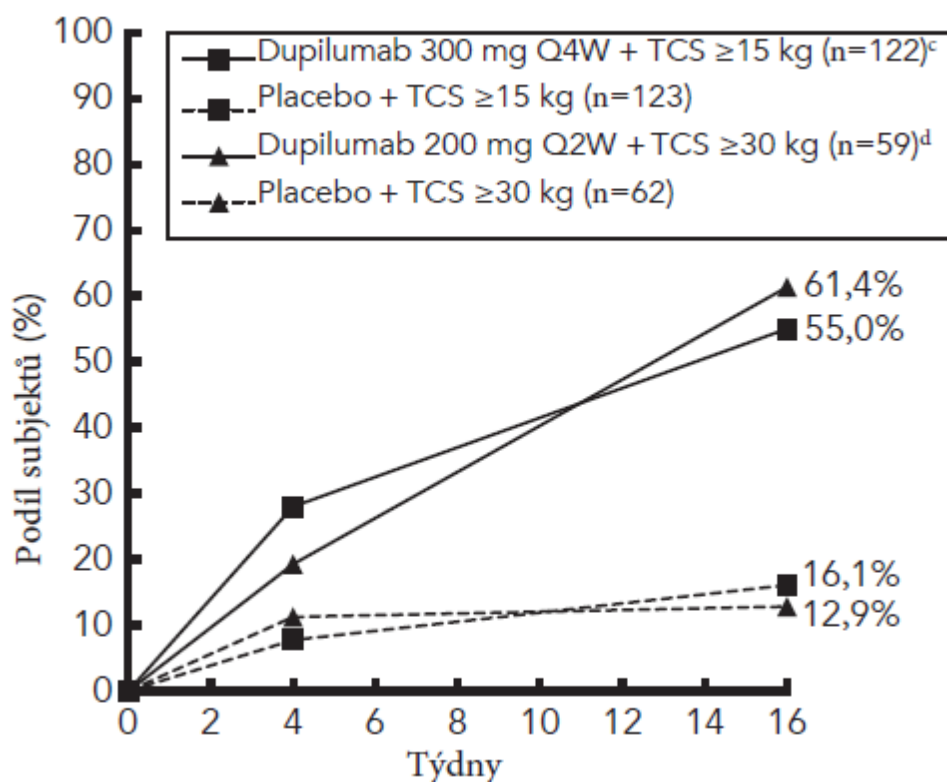
^c Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

^d V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2).

^e V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí hmotnost ≥ 30 kg).

Větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS dosáhl zlepšení maximálního skóre pruritu NRS ve srovnání s placebem + TCS (definovaným jako zlepšení o ≥ 4 body v týdnu 4). Viz obrázek 6.

Obrázek 6: Podíl pediatrických subjektů se zlepšením maximálního skóre pruritu NRS o ≥ 4 body ve studii AD-1652^a (FAS)^b



^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry

^b Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

^c V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2).

^d V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí hmotnost ≥ 30 kg).

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost u astmatu

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

DRI12544 a QUEST analýzy předdefinovaných podskupin zahrnoval y hodnoty krevních eozinofilů ≥ 150 a ≥ 300 buněk/ μ l a FENO jako ≥ 25 a ≥ 50 ppb.

DRI12544 byla 24týdenní studie zkoumající dávkovací rozmezí, do níž bylo zařazeno 776 pacientů (ve věku 18 let a starších). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících inhalační kortikosteroid ve střední až vysoké dávce a beta-agonistu s dlouhodobým účinkem. Primárním cílovým parametrem byla změna FEV₁ (l) od počátku do 12. týdne. Rovněž byla stanovena roční míra incidence závažných exacerbací astmatu během 24týdenního placebem kontrolovaného léčebného období. Výsledky byly hodnoceny u celkové populace (bez omezení minimální výchozí hladinou eozinofilů či jiných biomarkerů zánětu typu 2) a u podskupin podle výchozího počtu eozinofilů v krvi.

QUEST byla 52týdenní potvrzovací studie, do níž bylo zařazeno 1 902 pacientů (ve věku 12 let a starších). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u 107 dospívajících a 1 795 dospělých pacientů s perzistentním astmatem užívajících inhalační kortikosteroid (IKS) ve střední až vysoké dávce a druhý léčivý přípravek pro zajištění kontroly. V tomto klinickém hodnocení byla povolena účast pacientů vyžadujících třetí přípravek pro zajištění kontroly. Pacienti byli randomizováni k podávání buď 200 mg (n=631) nebo 300 mg (n=633) přípravku Dupixent každý druhý týden (nebo odpovídající placebo buď pro 200 mg (n=317) nebo 300 mg (n=321) každý druhý týden) po počáteční dávce 400 mg, 600 mg nebo placebo, podle pořadí. Primárními cílovými parametry byla míra roční incidence těžkých exacerbací během 52týdenního placebem kontrolovaného období a změna FEV₁ od výchozí hodnoty před užitím bronchodilatancia do 12. týdne u celkové populace (bez omezení minimální výchozí hladinou eozinofilů či jiných biomarkerů zánětu typu 2) a podskupin na základě výchozí hodnoty počtu eozinofilů v krvi a FENO.

VENTURE byla 24týdenní studie se snižováním dávky perorálních kortikosteroidů u 210 pacientů s astmatem bez omezení minimální výchozí hladinou biomarkerů typu 2, kteří kromě pravidelného používání inhalačních kortikosteroidů ve vysokých dávkách spolu s dalším přípravkem pro zajištění kontroly vyžadovali každodenní užívání perorálních kortikosteroidů. Po optimalizaci dávky perorálních kortikosteroidů (PKS) během screeningového období dostávali pacienti dupilumab 300 mg (n=103) nebo placebo (n=107) každý druhý týden po dobu 24 týdnů, po podání úvodní dávky 600 mg nebo placebo. Pacienti během studie i nadále pokračovali ve stávající léčbě astmatu, ovšem jejich dávka PKS se během fáze snižování PKS (týden 4-20) snižovala vždy jednou za 4 týdny, pokud byla zachována kontrola astmatu. Primárním cílovým parametrem byl procentuální pokles dávky perorálních kortikosteroidů u celkové populace (na základě porovnání dávky perorálních kortikosteroidů v týdnech 20 až 24), která udržovala kontrolu astmatu, s dříve optimalizovanou dávkou perorálních kortikosteroidů (výchozí).

Demografické a výchozí charakteristiky těchto tří studií jsou uvedeny níže v tabulce 12.

Tabulka 12: Demografické a výchozí charakteristiky v klinických hodnoceních týkajících se astmatu

Parametr	DRI12544 (n=776)	QUEST (n=1 902)	VENTURE (n=210)
Průměrný věk (roky) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žen	63,1	62,9	60,5
% bělochů	78,2	82,9	93,8
Doba trvání astmatu (roky), průměr $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nekuřáci (kteří nikdy nekouřili) (%)	77,4	80,7	80,5
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce $\pm$ SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)

Užívání IKS ve vysokých dávkách (%)	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) před podáním léčiva na počátku ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV ₁ na počátku (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilita (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Průměrné skóre ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Průměrné skóre AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Průměrná hodnota FENO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientů s FENO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Průměrná celková hladina IgE IU/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Průměrný počet eozinofilů na počátku (± SD) buněk/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientů s EOS ≥ 150 buněk/μl ≥ 300 buněk/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalační kortikosteroid; FEV₁ = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-5 = dotazník Asthma Control Questionnaire-5 (Pětibodový dotazník kontroly astmatu); AQLQ = dotazník Asthma Quality of Life Questionnaire (Dotazník kvality života při astmatu); AD = atopická dermatitida; NP = nosní polypóza; AR = alergická rinitida; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu; EOS = hladina eozinofilů v krvi.

^a Populace s astmatem ve studiích s dupilumabem zahrnovala pacienty se středními a vysokými dávkami IKS. Střední dávka IKS byla definována jako rovna 500 ug flutikasonu nebo ekvivalentu denně.

Exacerbace

V celkové populaci vykazovaly subjekty ve studii DRI12544 a QUEST dostávající dupilumab v dávce 200 nebo 300 mg každý druhý týden významné snížení výskytu exacerbací těžkého astmatu v porovnání s placebem. Došlo k většímu snížení výskytu exacerbací u pacientů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako je hladina eozinofilů v krvi nebo FENO (tabulka 13 a tabulka 14).

Tabulka 13: Výskyt těžkých exacerbací ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 and ≥ 300 buněk/ μ l)

Výchozí hladina EOS v krvi								
Léčba	≥ 150 buněk/μl				≥ 300 buněk/μl			
	Exacerbace za rok			% snížení	Exacerbace za rok			% snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)		n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	
Všechny těžké exacerbace								
Studie DRI12544								
Dupiluma b200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupiluma b300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Studie QUEST								
Dupiluma b200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupiluma b300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ahodnota p = 0,0003, ^bhodnota p = 0,0001, ^chodnota p = 0,0116, ^dhodnota p = 0,0024, ^ehodnota p < 0,0001

Tabulka 14: Výskyt těžkých exacerbací ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO u podskupin

Léčba	Exacerpace za rok			Procento snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95% CI)	
FENO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FENO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^ahodnota p < 0,0001

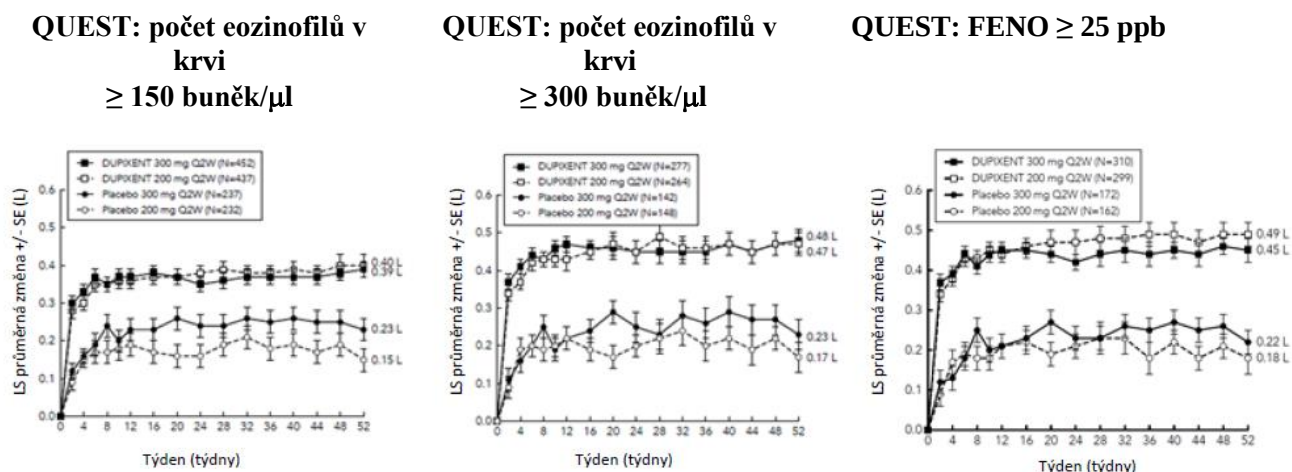
Podle sdružené analýzy studií DRI12544 a QUEST došlo ke snížení výskytu těžkých exacerbací vedoucích k hospitalizaci a/nebo návštěvě pohotovosti o 25,5 %, resp. 46,9 % při podávání dupilumabu v dávce 200, resp. 300 mg každý druhý týden.

Funkce plic

V týdnu 12 byl ve studiích DRI12544 a QUEST pozorován klinicky významný nárůst hodnot FEV_1 před užitím bronchodilatancia. U subjektů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako jsou eozinofily v krvi nebo FENO, bylo pozorováno větší zlepšení FEV_1 (tabulka 15 a tabulka 16).

Významné zlepšení FEV_1 bylo pozorováno již během 2. týdne po první dávce dupilumabu jak pro dávku 200 mg, tak pro dávku 300 mg a udrželo se do 24. týdne (DRI12544) a 52. týdne ve studii QUEST (viz obrázek 7).

Obrázek 7: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV_1 před užitím bronchodilatancia v průběhu času (výchozí hladina eozinofilů ≥ 150 and ≥ 300 buněk/ μ l a FENO ≥ 25 ppb) ve studii QUEST



Tabulka 15: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV_1 před užitím bronchodilatancia oproti hodnotám v týdnu 12 ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/ μ l)

Léčba	Výchozí hladina EOS v krvi					
	≥ 150 buněk/ μ l			≥ 300 buněk/ μ l		
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs. placebo (95% CI)	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs. placebo (95% CI)
Studie DRI12544						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Studie QUEST						

Dupilumab200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ahodnota p = 0,0001, ^bhodnota p = 0,0004, ^chodnota p = 0,0008, ^dhodnota p = 0,0063, ^ehodnota p < 0,0001

Tabulka 16: Průměrná změna oproti výchozím hodnotám FEV₁ před užitím bronchodilatancia v týdnu 12 a v týdnu 52 ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO u podskupin

Léčba		V týdnu 12		V týdnu 52	
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs. placebo (95% CI)	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs. placebo (95% CI)
FENO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FENO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^ahodnota p < 0,0001

Kvalita života/výsledky hlášené pacientem u astmatu

Předem specifikovaný sekundární cílový parametr ACQ-5 a AQLQ(S) a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rates) se analyzovaly po 24 týdnech (studie DRI12544 a VENTURE) a po 52 týdnech (studie QUEST). Výskyt odpovědi byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více [na stupnici 0-6 v případě ACQ-5 a 1-7 v případě AQLQ(S)]. Zlepšení ACQ-5 a AQLQ(S) byla pozorována již od týdne 2 a udržela se po dobu 24 týdnů v případě studie DRI12544 a 52 týdnů v případě studie QUEST. Podobné výsledky byly pozorovány u studie VENTURE. Výsledný výskyt odpovědi ACQ-5 a AQLQ(S) u pacientů se zvýšenou výchozí hladinou biomarkerů zánětu typu 2 ve studii QUEST v týdnu 52 je uveden v tabulce 17.

Tabulka 17: Výskyt odpovědi ACQ-5 and AQLQ(S) v týdnu 52 ve studii QUEST

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

Studie snižování dávky perorálních kortikosteroidů (VENTURE)

Ve studii VENTURE se hodnotil účinek dupilumabu na snížení dávky udržovací léčby perorálními kortikosteroidy. Výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 12. Všichni pacienti užívali perorální kortikosteroidy alespoň 6 měsíců před zahájením studie. Výchozí průměrná dávka perorálních kortikosteroidů činila 11,75 mg ve skupině s placebem a 10,75 mg ve skupině s dupilumabem.

V tomto 24týdenním klinickém hodnocení byl výskyt exacerbací astmatu (definovaných jako dočasné zvýšení dávky perorálních kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů) snížen o 59 % ve skupině s dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (roční výskyt 0,65, resp. 1,60 ve skupině s dupilumabem, resp. s placebem; poměr výskytu 0,41 [95% CI 0,26, 0,63]), a zlepšení hodnoty FEV₁ před užitím bronchodilatancia od počátku do týdne 24 bylo vyšší u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo [průměrný rozdíl hodnoty LS pro dupilumab vs. placebo 0,22 L (95% CI: 0,09 až 0,34 L)]. Účinky na funkci plic, na dávku perorálních kortikosteroidů a snížení výskytu exacerbací byly podobné bez ohledu na výchozí hladiny biomarkerů zánětu typu 2 (např. hladina eozinofilů v krvi, FENO). Ve studii VENTURE se rovněž hodnotily výsledky ACQ-5 a AQLQ(S), které vykazovaly podobné zlepšení jako ve studii QUEST.

Výsledky ve studii VENTURE podle výchozích hladin biomarkerů jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18. Účinek dupilumabu na snížení dávky PKS, studie VENTURE (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 buněk/μl a ≥ 300 buněk/μl a FENO ≥ 25 ppb)

	Výchozí hladina EOS v krvi ≥ 150 buněk/μl		Výchozí hladina EOS v krvi ≥ 300 buněk/μl		FENO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n=81	Placebo n=69	Dupilumab 300 mg Q2W n=48	Placebo n=41	Dupilumab 300 mg Q2W n=57	Placebo n=57
Primární cílový parametr (týden 24)						
Procentuální snížení PKS oproti výchozím hodnotám						
Průměrné celkové procentuální snížení oproti výchozímu stavu (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
	29,39 ^b		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b	

Rozdíl (% [95% CI]) (Dupilumab vs placebo)	(15,67; 43,12)				(19,08; 49,97)	
Medián % snížení denní dávky PKS oproti výchozímu stavu	100	50	100	50	100	50
Procentuální snížení oproti výchozímu stavu						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez snížení či zvýšení dávky PKS nebo ukončení účasti ve studii	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundární cílový parametr (týden 24)^a						
Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení dávky PKS na <5 mg/den	77	44	84	40	79	34
Poměr šancí (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aModelové odhady na základě logistické regrese

^bhodnota p < 0,0001

^chodnota p = 0,0001

^dhodnota p = 0,0002

Dlouhodobá prodloužená studie (TRAVERSE)

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

Klinická účinnost u chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP)

Program vývoje léčby chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP) zahrnoval dvě randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami (SINUS-24 a SINUS-52) zahrnujícími 724 pacientů ve věku 18 let a starších užívajících základní léčbu intranazálními kortikosteroidy (INCS). Tyto studie zahrnovaly pacienty s těžkou CRSwNP navzdory předchozí chirurgické léčbě nosních dutin nebo předchozí léčbě systémovými kortikosteroidy nebo pacienty, kteří nebyli v posledních 2 letech způsobilí k léčbě systémovými kortikosteroidy. Záchraná léčba zahrnující systémové kortikosteroidy nebo chirurgický zákrok byla během studií povolena dle uvážení zkoušejícího. Ve studii SINUS-24 bylo celkem 276 pacientů randomizováno do skupin, ve kterých dostávali buď 300 mg dupilumabu (n=143) nebo placebo (n=133) každý druhý týden po dobu 24 týdnů. Ve studii SINUS-52 bylo 448 pacientů randomizováno do skupin, ve kterých dostávali buď 300 mg dupilumabu (n=150) každý druhý týden po dobu 52 týdnů, 300 mg dupilumabu (n=145) každý druhý týden až do týdne 24 a následně 300 mg dupilumabu každé 4 týdny až do týdne 52, nebo placebo (n=153). U všech pacientů byla přítomna průkazná opacifikace dutin na základě CT skóre dle Lundové-Mackaye (LMK) a u 73 % až 90 % pacientů byla přítomna opacifikace všech dutin. Pacienti byli stratifikováni na základě předchozí chirurgické léčby a

komorbidního astmatu/exacerbace respiračního onemocnění v důsledku léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID-ERD).

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

V obou studiích zahrnovaly klíčové sekundární cílové parametry změnu stavu v týdnu 24 oproti výchozímu stavu pro následující ukazatele: CT skóre dle Lundové-Mackaye (LMK), celkové skóre symptomů (TSS), čichový test UPSIT (University of Pennsylvania smell identification test), hodnocení denní ztráty čichu a 22položkový sinonazální test (SNOT-22). V obou studiích bylo hodnoceno snížení podílu pacientů, kteří užívali záchrannou terapii systémovými kortikosteroidy a/nebo podstoupili chirurgickou léčbu nosních dutin, a dále zlepšení FEV₁ v podskupině pacientů s astmatem. Doplňující sekundární cílové parametry zahrnovaly šestibodový dotazník kontroly astmatu (ACQ-6) v podskupině s komorbidním astmatem.

Demografické a výchozí charakteristiky těchto 2 studií jsou uvedeny v tabulce 19 níže.

Tabulka 19: Demografické a výchozí charakteristiky studií CRSwNP

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

NSAID-ERD (%)	30,4	26,8
---------------	------	------

^a Vyšší skóre znamená větší závažnost onemocnění s výjimkou skóre UPSIT, kde vyšší skóre znamená nižší závažnost onemocnění; SD = směrodatná odchylka; AM = ráno; NPS = skóre nosních polypů; UPSIT = čichový test vyvinutý na Pensylvánské univerzitě (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; VAS = vizuální analogová škála; FEV₁ = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-6 = dotazník Asthma Control Questionnaire-6 (šestibodový dotazník kontroly astmatu); NSAID-ERD = exacerbace respiračního onemocnění vyvolaná nesteroidními antirevmatiky/kyselinou acetylsalicylovou

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

Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studiích CRSwNP jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve studiích CRSwNP

SINUS -24						SINUS -52				
	Placebo (n=133)	Dupilumab 300mg Q2W (n=143)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)			Placebo (n=153)	Dupilumab 300mg Q2W (n=295)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95%CI)		
Primární cílové parametry v týdnu 24										
Skóre	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Klíčové sekundární cílové parametry v týdnu 24										
Skóre	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
Skóre LMK na základě CT dutin	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Celkové skóre symptomů	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Ztráta čichu	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

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

Celkové skóre symptomů je složené skóre závažnosti zahrnující součet denních symptomů NC, ztráty čichu a přední/zadní rinorey.

NC = nosní kongesce, NPS = skóre nosní polypózy; LMK = celkové CT skóre podle Lundové-Mackaye; UPSIT = čichový test vyvinutý Pensylvánskou univerzitou; SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; TSS = celkové skóre symptomů; VAS = vizuální analogová škála pro rinosinusitidu

(všechny hodnoty p < 0,0001, nominální pro VAS)

Výsledky studie SINUS-52 v týdnu 52 jsou prezentovány v tabulce 21.

Tabulka 21: Výsledky účinnosti v týdnu 52 ve studii SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300 mg Q2W (n=150)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	Dupilumab 300 mg Q2W-Q4W (n=145)		Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS		Výchozí průměrná hodnota	Průměrná změna LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)
Skóre LMK na základě CT vyšetření dutin	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)
Celkové skóre symptomů	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)
Ztráta čichu	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

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

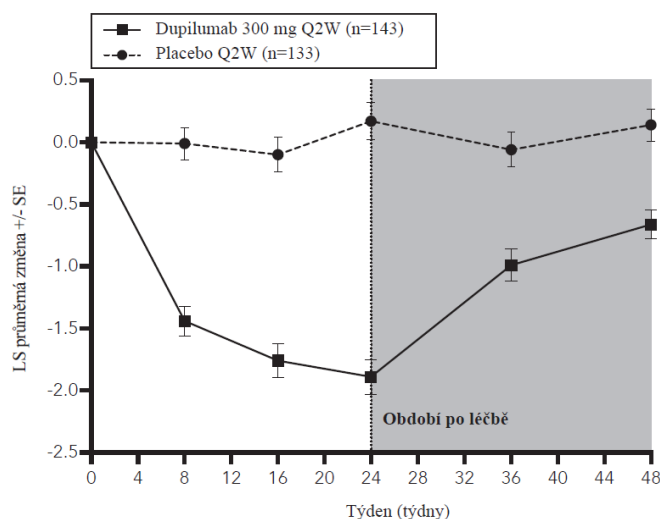
Celkové skóre symptomů je složené skóre závažnosti zahrnující součet denních symptomů NC, ztráty čichu a přední/zadní rinorey.

NC = nosní kongesce, NPS = skóre nosní polypózy; LMK = celkové CT skóre podle Lundové-Mackaye; UPSIT = čichový test vyvinutý Pensylvánskou univerzitou; SNOT-22 = 22položkový sinonazální test; TSS = celkové skóre symptomů; VAS = vizuální analogová škála pro rinosinusitidu
(všechny hodnoty $p < 0,0001$)

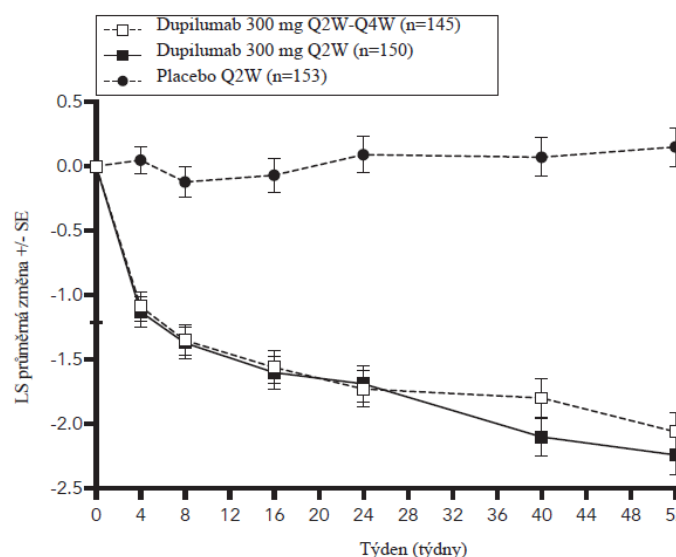
Ve studii SINUS-24 byla pozorována statisticky významná a klinicky významná účinnost z hlediska zlepšení bilaterálního endoskopického skóre NPS v týdnu 24. V léčebném období, kdy pacienti nebyli léčeni dupilumabem, se účinek léčby s postupem času snižoval (viz obrázek 8a). Podobné výsledky byly pozorovány také ve studii SINUS-52 v týdnu 24 a v týdnu 52 s postupným zlepšováním v čase (viz obrázek 8b).

Obrázek 8. Průměrná změna LS bilaterálního skóre nosních polypů (NPS) oproti výchozím hodnotám ve studiích SINUS-24 a SINUS-52; populace ITT

Obrázek 8a. SINUS-24



Obrázek 8b. SINUS-52

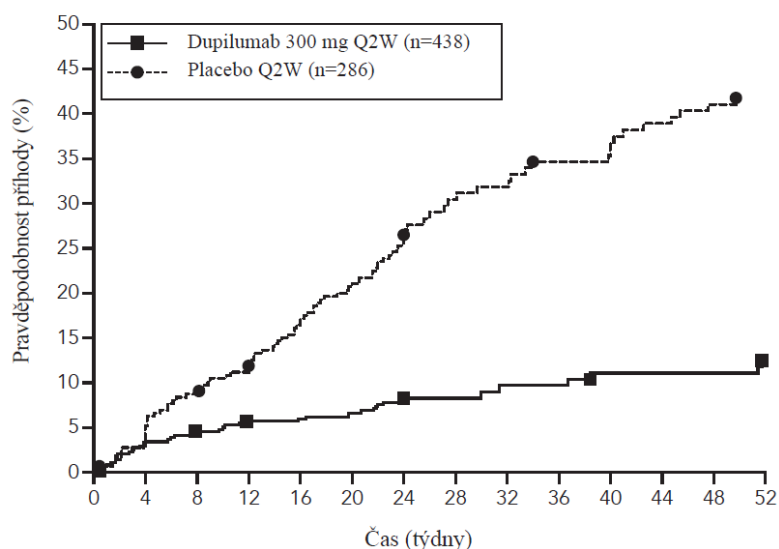


V obou studiích bylo pozorováno významné zlepšení skóre NC a závažnosti denní ztráty čichu již při prvním hodnocení v týdnu 4. Průměrný rozdíl LS pro NC v týdnu 4 ve skupině s dupilumabem vs placebo činil -0,41 (95% CI: -0,52, -0,30) ve studii SINUS-24 a -0,37 (95% CI: -0,46, -0,27) ve studii SINUS-52.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

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

V předem specifikované sdružené analýze dvou studií adjustované na multiplicitu vedla léčba dupilumabem ve srovnání s placebem k významné redukci užívání systémových kortikosteroidů a potřeby sinonazální operace (HR 0,24; 95% CI: 0,17, 0,35) (viz obrázek 9). Podíl pacientů, kteří vyžadovali systémové kortikosteroidy, se snížil o 74 % (HR 0,26; 95% CI: 0,18, 0,38). Celkový počet cyklů léčby systémovými kortikosteroidy za rok se snížil o 75 % (RR 0,25; 95% CI: 0,17, 0,37). Průměrná individuální anualizovaná celková dávka předepsaných systémových kortikosteroidů (v mg) během léčebného období byla o 71 % nižší ve sdružené skupině s dupilumabem ve srovnání se sdruženou skupinou pacientů užívajících placebo (60,5 [531,3] mg vs 209,5 [497,2] mg). Podíl pacientů, kteří potřebovali chirurgický zákrok, se snížil o 83 % (HR 0,17; 95% CI: 0,07, 0,46).

Obrázek 9. Kaplanova Meierova křivka pro dobu do prvního použití systémového kortikosteroidu a/nebo sinonazální operace během léčebného období – populace ITT (sdružená populace ze studie SINUS-24 a SINUS-52)



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

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

U pacientů s komorbidním astmatem bylo v týdnu 24 pozorováno významné zlepšení FEV₁ a ACQ-6 bez ohledu na výchozí počet eozinofilů v krvi. Souhrnná průměrná změna LS v týdnu 24 oproti výchozí hodnotě FEV₁ u dupilumabu 300 mg Q2W činila 0,14 vs -0,07 l pro placebo, tj. rozdíl 0,21 l (95% CI: 0,13, 0,29). Dále bylo zaznamenáno zlepšení FEV₁ počínaje prvním hodnocením po vstupu do studie v týdnu 8 ve studii SINUS-24 a v týdnu 4 ve studii SINUS-52. V obou studiích bylo pozorováno zlepšení skóre ACQ-6 u pacientů s komorbidním astmatem. Odpověď byla definována jako zlepšení skóre o 0,5 bodu nebo větší. Průměrný rozdíl LS v týdnu 24 ve skupině s dupilumabem vs placebo činil -0,76 (95% CI: -1,00 až -0,51) ve studii SINUS-24 a -0,94 (95% CI: -1,19, -0,69) ve studii SINUS-52.

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

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

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Bezpečnost a účinnost dupilumabu byla stanovena u pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou ve studii AD-1526, která zahrnovala 251 dospívajících pacientů. Bezpečnost a účinnost dupilumabu byla stanovena u pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou ve studii AD-1652, která zahrnovala 367 pediatrických pacientů. Použití je podpořeno výsledky studie AD-1434, která zahrnovala pacienty, kteří dokončili studii AD-1526 (136 pacientů se středně těžkou a 64 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou v době zařazení do studie

AD-1434), a pacienty, kteří dokončili studii AD-1652 (110 se středně těžkou a 72 s těžkou atopickou dermatitidou v době zařazení do studie AD-1434). Bezpečnost a účinnost byly obecně konzistentní u dětí ve věku od 6 do 11 let, dospívajících a dospělých pacientů s atopickou dermatitidou (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku < 6 let s atopickou dermatitidou nebyla stanovena.

Astma

Do studie QUEST bylo celkem zařazeno 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem, kteří dostávali dupilumab v dávce 200 mg (n=21) nebo 300 mg (n=18) [nebo placebo odpovídající dávce 200 mg (n=34) nebo 300 mg (n=34)] každý druhý týden. U dospívajících i dospělých pacientů byla sledována účinnost z hlediska exacerbací těžkého astmatu a funkce plic. V dávce 200 mg a 300 mg každý druhý týden bylo pozorováno významné zlepšení FEV1 (průměrná změna LS oproti výchozím hodnotám v týdnu 12) (0,36 L a 0,27 L, podle pořadí). U dávky 200 mg každý druhý týden došlo u pacientů ke snížení výskytu závažných exacerbací, který byl konzistentní s dospělými. Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů (věk <12 let) s těžkým astmatem nebyla stanovena. Profil nežádoucích účinků u dospívajících byl obecně podobný jako u dospělých.

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dupixent u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s atopickou dermatitidou a astmatem (viz bod 4.2 Pediatrická populace). Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s dupilumabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě nosní polypózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Rovnovážné koncentrace bylo dosaženo do 16 týdnů po podání zahajovací dávky 600 mg a dávky 300 mg každé 2 týdny nebo dávky 300 mg každé 2 týdny bez úvodní dávky. V rámci klinických hodnocení se průměrná minimální koncentrace $\pm$ SD v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 69,2 $\pm$ 36,9 μ g/ml do 80,2 $\pm$ 35,3 μ g/ml při dávce 300 mg a od 29,2 $\pm$ 18,7 μ g/ml do 36,5 $\pm$ 22,2 μ g/ml při dávce 200 mg podávané každý druhý týden dospělým pacientům.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Eliminace dupilumabu je zprostředkována paralelními lineárními a nelineárními drahami. Při vyšších koncentracích probíhá eliminace dupilumabu primárně přes nesaturovatelnou proteolytickou dráhu, zatímco při nižších koncentracích převládá nelineární saturovatelná eliminace zprostředkovaná cílovým místem (target-mediated) IL-4R α .

Po poslední dávce v rovnovážném stavu činil medián doby poklesu koncentrací dupilumabu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, 6-7 týdnů pro režim 300 mg Q4W, 9 týdnů pro režim 200 mg Q2W, 10-11 týdnů pro režim 300 mg Q2W a 13 týdnů pro režim 300 mg QW.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní populace

Pohlaví

Bylo zjištěno, že pohlaví nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

Starší osoby

Z celkového počtu 1 472 pacientů s atopickou dermatitidou, kteří byli exponováni dupilumabu ve studii fáze 2 pro stanovení rozsahu dávek nebo v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, bylo celkem 67 pacientů starších 65 let. Ačkoli nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u starších a mladších dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, počet pacientů ve věku 65 let a starších není dostatečný k určení, zda starší pacienti odpovídají odlišně od mladších pacientů.

Bylo zjištěno, že věk nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy. V této analýze však bylo zařazeno pouze 61 pacientů starších 65 let.

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

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

Rasa

Bylo zjištěno, že rasa nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk < 6 let) nebo tělesnou hmotností < 15 kg s atopickou dermatitidou nebyla studována.

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

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

Astma

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

CRSwNP

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid
Histidin
Polysorbát 80 (E433)
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová (E260)
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

V případě potřeby lze předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávat při pokojové teplotě až do 25 °C po dobu nejvýše 14 dní. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete vyjmout krabičku trvale z chladničky, lze datum vyjmutí zapsat na vnější krabičku. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Dupixent použit do 14 dnů nebo zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I, s nebo bez ochranného krytu jehly, opatřené vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm (½ palce).

Velikost balení:

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

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru

2 ml roztoku v injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I v předplněném peru, opatřeným vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm (½ palce).

Velikost balení:

- 1 předplněné pero
- 2 předplněná pera
- 3 předplněná pera

- 6 předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro přípravu a podání přípravku Dupixent v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru jsou uvedeny v příbalové informaci.

Roztok musí být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý. Roztok se nesmí použít, pokud je zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice.

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

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po použití vložte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero do nádoby (kontejneru), kterou nelze propíchnout, a zlikvidujte v souladu s místními předpisy. Tato nádoba se nesmí recyklovat. Uchovávejte nádobu mimo dohled a dosah dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/019
EU/1/17/1229/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 11. 2021

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dupilumab 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Dupilumab 200 mg injekční roztok v předplněném peru

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

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti alfa podjednotce receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13, produkovaná ovariálními buňkami křečička čínského (CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Atopická dermatitida

Dospělí a dospívající

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

Děti ve věku od 6 do 11 let

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

Astma

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Atopická dermatitida

Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

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

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

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

Děti ve věku od 6 do 11 let

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

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

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

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

Dospělí

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

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

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

Astma

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

- Úvodní dávka 400 mg (dvě injekce po 200 mg), následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.

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

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

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

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky podejte danou dávku co nejdříve. Poté pokračujte v dávkování v obvyklém naplánovaném čase.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

Tělesná hmotnost

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

U pacientů ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou je doporučená dávka 200 mg (< 60 kg) nebo 300 mg (≥ 60 kg) každý druhý týden.

U pacientů ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou jsou doporučené dávky 300 mg Q4W s možností zvýšení na 200 mg Q2W (15 kg až < 60 kg) a 300 mg Q2W (≥ 60 kg).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s atopickou dermatitidou mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s tělesnou hmotností < 15 kg nebyla stanovena (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost dupilumabu u dětí s těžkým astmatem mladších 12 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání

Dupilumab v předplněném peru není určen k použití u dětí mladších 12 let. U dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou je pro podávání v této populaci vhodný dupilumab v předplněné injekční stříkačce.

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

U úvodní dávky 400 mg podejte dvě injekce dupilumabu 200 mg po sobě do různých míst.

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

Pacient si může aplikovat dupilumab sám nebo může požádat o podání injekce svého pečovatele, pokud lékař usoudí, že je takový postup vhodný. Před použitím musí každý pacient a/nebo pečovatel absolvovat náležité zaškolení v nácviku přípravy a podání dupilumabu v souladu s „Návodem k použití“ v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospazmu ani status asthmaticus.

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

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

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

Eozinofilní stavy

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

Parazitární infekce (helmintózy)

Pacienti se známými parazitárními infekcemi byli vyloučeni z účasti v klinických studiích. Dupilumab může ovlivňovat imunitní odpověď proti parazitárním infekcím tím, že inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a nereagují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní.

Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

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

Pacienti mají být poučeni, aby svému lékaři hlásili nový nástup nebo zhoršení očních příznaků. Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření (bod 4.8).

Pacienti s atopickou dermatitidou nebo CRSwNP a komorbidním výskytem astmatu

Pacienti léčení dupilumabem pro středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidu nebo těžkou CRSwNP, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být po vysazení dupilumabu pečlivě sledováni.

Očkování

Živé nebo živé atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Byly hodnoceny imunitní odpovědi na vakcínu Tdap a polysacharidovou meningokokovou vakcínu, viz bod 4.5. Doporučuje se, aby měli pacienti před zahájením léčby dupilumabem aktuálně zjištěnou veškerou imunizaci živými a živými atenuovanými vakcínami v souladu se současnými doporučenými imunizačními postupy.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných klinických studiích s dupilumabem u atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP byly reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti a zduření), konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Vzácně byly hlášeny případy sérové nemoci, reakce podobné sérové nemoci, anafylaktické reakce a ulcerózní keratitidy (viz bod 4.4).

Ve studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 1,9 % ve skupině užívající placebo, 1,9 % ve skupině používající dupilumab 300 mg Q2W (jednou za dva týdny) a 1,5 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg QW (jednou týdně). Ve studii se současným podáním topických kortikosteroidů u dospělých (TCS, concomitant topical corticosteroids) činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 7,6 % ve skupině užívající placebo + TCS, 1,8 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg Q2W + TCS a 2,9 % ve skupině užívající dupilumab 300 mg QW + TCS.

Ve studiích DRI12544 a QUEST u astmatu činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 4,3 % ve skupině s placebem, 3,2 % ve skupině s dupilumabem 200 mg Q2W a 6,1 % ve skupině s dupilumabem 300 mg Q2W.

Ve studiích SINUS-24 a SINUS-52 týkajících se CRSwNP činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 2,0 % ve skupině s dupilumabem 300 mg Q2W a 4,6 % ve skupině s placebem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Dupilumab byl zkoumán ve 12 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích, včetně pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem a CRSwNP. Pivotní kontrolované studie zahrnovaly 4 206

pacientů dostávajících dupilumab a 2 326 pacientů dostávajících placebo během kontrolovaného období.

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích atopické dermatitidy, astmatu a CRSwNP a/nebo po uvedení přípravku na trh podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků při indikacích atopická dermatitida, astma a CRSwNP

Hypersenzitivita

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

Příhody související s konjunktivitidou a keratitidou

Konjunktivitida a keratitida se vyskytovaly častěji u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab ve srovnání s placebem ve studiích atopické dermatitidy. Většina pacientů s konjunktivitidou nebo keratitidou se uzdravila nebo uzdravovala během období léčby. V dlouhodobé studii OLE atopické dermatitidy (AD-1225) zůstala míra výskytu konjunktivitidy a keratitidy po 3 letech podobná jako v rameni s dupilumabem v placebem kontrolovaných studiích atopické dermatitidy. U pacientů s astmatem byla četnost konjunktivitidy a keratitidy nízká a byla u dupilumabu a placeba podobná. U pacientů s CRSwNP byla frekvence konjunktivitidy vyšší u dupilumabu než u placeba, i když nižší než u pacientů s atopickou dermatitidou. V rámci programu zaměřeného na vývoj CRSwNP nebyly hlášeny případy keratitidy (viz bod 4.4).

Herpetický ekzém

Výskyt herpetického ekzému byl hlášen u $< 1\%$ pacientů ve skupině užívající dupilumab a u $< 1\%$ pacientů ve skupině užívající placebo v 16týdenních studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů. V 52týdenní studii hodnotící dupilumab + TCS u atopické dermatitidy u dospělých pacientů byl výskyt herpetického ekzému hlášen u $0,2\%$ pacientů ve skupině dupilumab +

TCS a u 1,9 % pacientů ve skupině placebo + TCS. Tato míra výskytu zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 3 let.

Eozinofilie

U pacientů léčených dupilumabem byl pozorován vyšší průměrný nárůst počtu eozinofilů z výchozích hodnot v porovnání s pacienty užívajícími placebo. V průběhu hodnocené léčby klesl počet eozinofilů na hodnoty blízké se výchozím hodnotám a k výchozí hodnotě se vrátil během otevřené prodloužené studie bezpečnosti astmatu (TRAVERSE). Průměrné hladiny eozinofilů v krvi klesly do 20. týdne pod výchozí hodnotu a v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) se udržovaly až po dobu 3 let.

Výskyt eozinofilie vyvolané léčbou (> 5000 buněk/ μ l) byl hlášen u < 2 % pacientů léčených dupilumabem a u $< 0,5$ % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).

Infekce

V 16týdenních klinických studiích monoterapie atopické dermatitidy u dospělých pacientů byly hlášeny závažné infekce u 1,0 % pacientů užívajících placebo a 0,5 % pacientů léčených dupilumabem. V 52týdenní studii atopické dermatitidy CHRONOS u dospělých pacientů byly závažné infekce hlášeny u 0,6 % pacientů léčených placebem a 0,2 % pacientů léčených dupilumabem. Míra výskytu závažných infekcí zůstala v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) stabilní po dobu 3 let.

Ve sdružených bezpečnostních údajích z klinických studií astmatu nebyl pozorován nárůst celkové incidence infekcí u pacientů léčených dupilumabem v porovnání s placebem. Ve 24týdenních sdružených bezpečnostních údajích byly závažné infekce hlášeny u 1,0 % pacientů léčených dupilumabem a u 1,1 % pacientů léčených placebem. V 52týdenní studii QUEST byly závažné infekce hlášeny u 1,3 % pacientů léčených dupilumabem a 1,4 % pacientů léčených placebem.

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

Imunogenita

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

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

Přibližně u 5 % pacientů s atopickou dermatitidou, astmatem nebo CRSwNP, kteří dostávali dupilumab 300 mg Q2W po dobu 52 týdnů, došlo k rozvoji ADA proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 2 % vykazovala přítomnost neutralizačních protilátek. Podobné výsledky byly pozorovány u pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou, kteří dostávali dupilumab 200 mg Q2W nebo 300 mg Q4W po dobu 16 týdnů. Podobné odpovědi ADA byly pozorovány u dospělých pacientů s atopickou dermatitidou léčených dupilumabem v dlouhodobé studii OLE (AD-1225) po dobu až 3 let.

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

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

Bez ohledu na věk nebo populaci byla přibližně u 2 až 4 % pacientů zařazených do skupin s placebem zjištěna pozitivita na protilátky proti dupilumabu. Přibližně 2 % vykazovala přetrvávající odpověď ADA a přibližně 1 % vykazovalo přítomnost neutralizačních protilátek.

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

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Dospívající ve věku od 12 do 17 let

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

Astma

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

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 89 dospívajících pacientů, kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené studie u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem (TRAVERSE). V této studii byli pacienti sledováni po dobu až 96 týdnů. Bezpečnostní profil dupilumabu ve studii TRAVERSE odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v pivotních studiích léčby astmatu v délce trvání až 52 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost

Atopická dermatitida

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

V multicentrické otevřené prodloužené (OLE) studii fáze 3 (AD-1225) byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost opakovaných dávek dupilumabu u 2 677 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD exponovaných dávce 300 mg týdně (99,7 %), včetně 347 pacientů, kteří ve studii dokončili léčbu v délce trvání alespoň 148 týdnů. Dlouhodobý bezpečnostní profil pozorovaný v této studii po dobu až 3 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dupilumabu pozorovanému v kontrolovaných studiích.

Astma

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

CRSwNP

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování sledujte u pacienta všechny příznaky a projevy nežádoucích účinků a okamžitě zahajte vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích atopické dermatitidy byla léčba dupilumabem spojena s poklesem koncentrace biomarkerů imunity typu 2, jako jsou chemokin TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine), celkového IgE v séru a alergen specifického IgE v séru. Při léčbě dupilumabem byla u dospělých a dospívajících s atopickou dermatitidou pozorována redukce laktátdehydrogenázy (LDH), což je biomarker spojený s aktivitou a závažností onemocnění u AD.

V klinických studiích astmatu vedla léčba dupilumabem u pacientů s astmatem k výraznému poklesu FENO a cirkulujících koncentrací eotaxinu-3, celkového IgE, alergen specifických IgE, TARC a periostinu ve srovnání s placebem. Tento pokles biomarkerů zánětu typu 2 byl u režimu 200 mg Q2W a 300 mg Q2W srovnatelný. Uvedené markery se po dvou týdnech léčby blížily maximální supresi, vyjma IgE, u nichž docházelo k pomalejšímu poklesu. Tyto účinky přetrvávaly po celou dobu léčby.

Klinická účinnost a bezpečnost u atopické dermatitidy

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

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

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

V této studii byl průměrný věk 14,5 let, průměrná hmotnost byla 59,4 kg, 41,0 % zařazených pacientů byly ženy, 62,5 % zařazených byli bílé rasy, 15,1 % zařazených byli Asiaté a 12,0 % zařazených pacientů byli černé pleti. 46,2 % pacientů mělo výchozí hodnotu skóre IGA 3 (středně těžká AD), 53,8 % pacientů mělo výchozí hodnotu IGA 4 (těžká AD), průměrná hodnota BSA činila 56,5 % a 42,4 % pacientů již užívalo systémová imunosupresiva. Výchozí průměrná hodnota skóre plochy a závažnosti ekzému EASI činila 35,5, výchozí týdenní průměrné skóre pruritu NRS (Numerical Rating Scale) činilo 7,6, průměrná výchozí hodnota skóre SCORAD byla 70,3, průměrná výchozí hodnota skóre POEM činila 21,0 a průměrná výchozí hodnota Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) činila 13,6. Celkově mělo 92,0 % pacientů alespoň jeden komorbidní alergický stav; 65,6 % pacientů mělo alergickou rhinitidu, 53,6 % pacientů mělo astma a 60,8 % pacientů mělo potravinovou alergii.

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body, a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o nejméně 75 % (EASI-75) v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou. Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl subjektů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90), redukce svědění měřená pomocí numerické hodnotící škály (NRS) pro maximální pruritus a procentuální změna skóre SCORAD v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám. Doplnující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre POEM a CDLQI v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám.

Klinická odpověď

Výsledky účinnosti v týdnu 16 ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti dupilumabu v týdnu 16 ve studii u dospívajících s atopickou dermatitidou (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) a 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
Randomizovaní pacienti	85^a	82^a
IGA 0 nebo 1 ^b , % respondérů ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % respondérů ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % respondérů ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % respondérů ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^c	4,8 %	36,6 %

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) a 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
BSA, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	19,7 %	60,6 %
POEM, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	9,5 %	63,4 %

^a Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

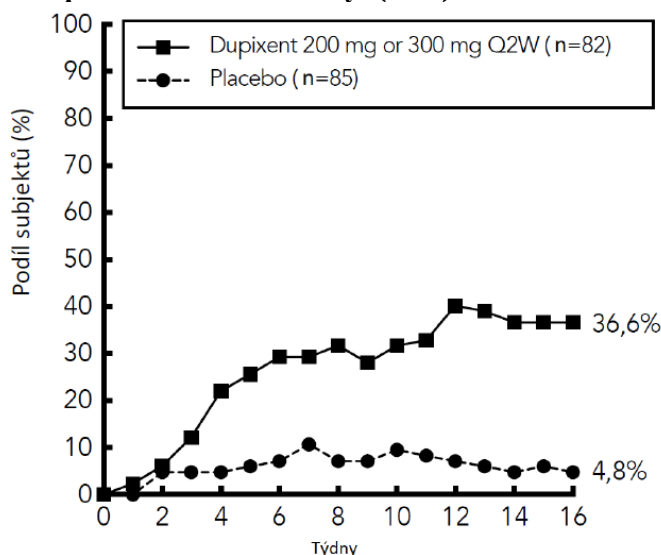
^c Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry (58,8 % resp. 20,7 % v rameni s placebem resp. v rameni s dupilumabem).

Všechny hodnoty p < 0,0001

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

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 4. týdnu, p < 0,001), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem než ve skupině s placebem, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval (viz obrázek 1). Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy.

Obrázek 1: Podíl dospívajících ve studii AD-1526, kteří dosáhli zlepšení na numerické hodnotící škále pruritu NRS o ≥ 4 body^a (FAS)^b



^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy primárních cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry.

^b Full Analysis Set (FAS) zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

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

Pediatrická populace (ve věku od 6 do 11 let)

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

Pacienti ve skupině s dupilumabem Q2W + TCS s výchozí hmotností < 30 kg dostávali úvodní dávku 200 mg v den 1, následovanou dávkou 100 mg Q2W od týdne 2 do týdne 14, a pacienti s výchozí hmotností ≥ 30 kg dostávali úvodní dávku 400 mg v den 1, následovanou dávkou 200 mg Q2W od týdne 2 do týdne 14. Pacienti ve skupině s dupilumabem Q4W + TCS dostávali úvodní dávku 600 mg v den 1, následovanou dávkou 300 mg Q4W od týdne 4 do týdne 12, bez ohledu na hmotnost. Podle uvážení zkoušejícího bylo pacientům povoleno užívat záchrannou léčbu. Pacienti, kteří dostávali záchrannou léčbu, byli považováni za non-respondéry.

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

Společným primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže), u nichž došlo ke zlepšení minimálně o 2 body a podíl pacientů se zlepšením EASI skóre o nejméně 75 % v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou. Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90) v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou a redukce svědění měřená pomocí NRS pro maximální pruritus (zlepšení o ≥ 4 body). Doplňující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre POEM a CDLQI v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám.

Klinická odpověď

V tabulce 5 jsou uvedeny výsledky podle výchozí hmotnosti pro schválené dávkovací režimy

Tabulka 5: Výsledky účinnosti dupilumabu při současném podávání TCS ve studii AD-1652 v týdnu 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W^d + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2W^e + TCS	Placebo + TCS
	(n=122)	(n=123)	(n=59)	(n=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 nebo 1 ^b , % respondérů ^c	32,8 %	11,4 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % respondérů ^c	91,0 %	43,1 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % respondérů ^c	69,7 %	26,8 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % respondérů ^c	41,8 %	7,3 %	35,6 %	8,1 %

EASI, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-62,4 % (2,13)	-29,8 % (2,26)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)
Pruritus NRS, LS průměrná % změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-54,6 % (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^c	50,8 %	12,3 %	61,4 %	12,9 %
BSA LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-40,5 (1,65)	-21,7 (1,72)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/-SE)	-10,6 (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	77,3 %	38,8 %	80,8 %	35,8 %
POEM, LS průměrná změna oproti výchozím hodnotám (+/- SE)	-13,6 (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (zlepšení o ≥ 6 bodů), % respondérů	81,7 %	32,0 %	79,3 %	31,1 %

^a Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

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

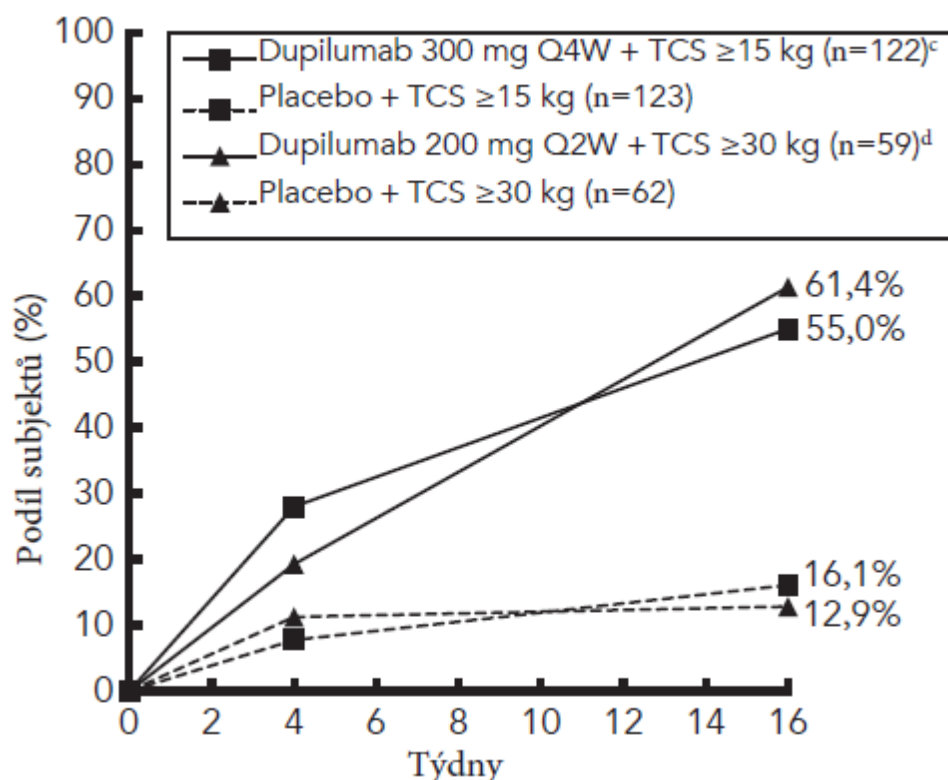
^c Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli považováni za non-respondéry.

^d V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2).

^e V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí hmotnost ≥ 30 kg).

Větší podíl pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TCS dosáhl zlepšení maximálního skóre pruritu NRS ve srovnání s placebem + TCS (definovaným jako zlepšení o ≥ 4 body v týdnu 4). Viz obrázek 6.

Obrázek 2: Podíl pediatrických subjektů se zlepšením maximálního skóre pruritu NRS o ≥ 4 body ve studii AD-1652^a (FAS)^b



^a Pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo u nichž chyběly údaje, byli v rámci primární analýzy cílových parametrů účinnosti považováni za non-respondéry

^b Full analysis set (FAS) – zahrnuje všechny randomizované pacienty.

^c V den 1 pacienti dostali 600 mg dupilumabu (viz bod 5.2)

^d V den 1 pacienti dostali 400 mg dupilumabu (výchozí hmotnost ≥ 30 kg)

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

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

Dospělí s atopickou dermatitidou

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

Klinická účinnost a bezpečnost u astmatu

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

DRI12544 byla 24týdenní studie zkoumající dávkovací rozmezí, do níž bylo zařazeno 776 pacientů (ve věku 18 let a starších). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem, u dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem užívajících inhalační kortikosteroid ve střední až vysoké dávce a beta-agonistu s dlouhodobým účinkem. Primárním cílovým parametrem byla změna FEV₁ (l) od počátku do 12. týdne. Rovněž byla stanovena roční míra incidence závažných exacerbací astmatu během 24týdenního placebem kontrolovaného léčebného období. Výsledky byly hodnoceny u celkové populace (bez omezení minimální výchozí hladinou eozinofilů či jiných biomarkerů zánětu typu 2) a u podskupin podle výchozího počtu eozinofilů v krvi.

QUEST byla 52týdenní potvrzovací studie, do níž bylo zařazeno 1 902 pacientů (ve věku 12 let a starších). Dupilumab byl hodnocen v porovnání s placebem u 107 dospívajících a 1 795 dospělých pacientů s perzistentním astmatem užívajících inhalační kortikosteroid (IKS) ve střední až vysoké dávce a druhý léčivý přípravek pro zajištění kontroly. V tomto klinickém hodnocení byla povolena účast pacientů vyžadujících třetí přípravek pro zajištění kontroly. Pacienti byli randomizováni k podávání buď 200 mg (n=631) nebo 300 mg (n=633) přípravku Dupixent každý druhý týden (nebo odpovídající placebo buď pro 200 mg (n=317) nebo 300 mg (n=321) každý druhý týden) po počáteční dávce 400 mg, 600 mg nebo placebo, podle pořadí. Primárními cílovými parametry byla roční míra incidence těžkých exacerbací během 52týdenního placebem kontrolovaného období a změna FEV₁ od výchozí hodnoty před užitím bronchodilatancia do 12. týdne u celkové populace (bez omezení minimální výchozí hladinou eozinofilů či jiných biomarkerů zánětu typu 2) a podskupin na základě výchozí hodnoty počtu eozinofilů v krvi a FENO.

VENTURE byla 24týdenní studie se snižováním dávky perorálních kortikosteroidů u 210 pacientů s astmatem bez omezení minimální výchozí hladinou biomarkerů zánětu typu 2, kteří kromě pravidelného používání inhalačních kortikosteroidů ve vysokých dávkách spolu s dalším přípravkem pro zajištění kontroly vyžadovali každodenní užívání perorálních kortikosteroidů. Po optimalizaci dávky perorálních kortikosteroidů (PKS) během screeningového období dostávali pacienti dupilumab 300 mg (n=103) nebo placebo (n=107) každý druhý týden po dobu 24 týdnů, po podání úvodní dávky 600 mg nebo placebo. Pacienti během studie i nadále pokračovali ve stávající léčbě astmatu, ovšem jejich dávka PKS se během fáze snižování PKS (týden 4-20) snižovala vždy jednou za 4 týdny, pokud byla zachována kontrola astmatu. Primárním cílovým parametrem byl procentuální pokles dávky perorálních kortikosteroidů u celkové populace (na základě porovnání dávky perorálních kortikosteroidů v týdnech 20 až 24), která udržovala kontrolu astmatu, s dříve optimalizovanou dávkou perorálních kortikosteroidů (výchozí).

Demografické a výchozí charakteristiky těchto tří studií jsou uvedeny níže v tabulce 6.

Tabulka 6: Demografické a výchozí charakteristiky v klinických hodnoceních týkajících se astmatu

Parametr	DRI12544 (n=776)	QUEST (n=1 902)	VENTURE (n=210)
Průměrný věk (roky) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% žen	63,1	62,9	60,5
% bělochů	78,2	82,9	93,8
Doba trvání astmatu (roky), průměr ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nekuřáci (kteří nikdy nekouřili) (%)	77,4	80,7	80,5
Průměrný počet exacerbací v předchozím roce ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Užívání IKS ve vysokých dávkách (%)	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) před podáním léčiva na počátku ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Průměrná procentuální predikovaná hodnota FEV ₁ na počátku (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reverzibilita (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Průměrné skóre ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Průměrné skóre AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopické stavy v anamnéze, % celkově (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Průměrná hodnota FENO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientů s FENO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Průměrná celková hladina IgE IU/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Průměrný počet eozinofilů na počátku (± SD) buněk/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacientů s EOS ≥ 150 buněk/μl ≥ 300 buněk/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalační kortikosteroid; FEV₁ = usilovně vydechnutý objem za první sekundu; ACQ-5 = dotazník Asthma Control Questionnaire-5 (Pětibodový dotazník kontroly astmatu); AQLQ = dotazník Asthma Quality of Life Questionnaire (Dotazník kvality života při astmatu); AD = atopická dermatitida; NP = nosní polypóza; AR = alergická rinitida; FENO = frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu; EOS = hladina eozinofilů v krvi

^a Populace s astmatem ve studiích s dupilumabem zahrnovala pacienty se středními a vysokými dávkami IKS. Střední dávka IKS byla definována jako rovna 500 ug flutikasonu nebo ekvivalentu denně.

Exacerbace

V celkové populaci vykazovaly subjekty ve studii DRI12544 a QUEST dostávající dupilumab v dávce 200 nebo 300 mg každý druhý týden významné snížení výskytu exacerbací těžkého astmatu v porovnání s placebem. Došlo k většímu snížení výskytu exacerbací u pacientů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako je hladina eozinofilů v krvi nebo FENO (tabulka 7 a 8).

Tabulka 7: Výskyt těžkých exacerbací ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/ μ l)

Výchozí hladina EOS v krvi								
Léčba	≥ 150 buněk/μl				≥ 300 buněk/μl			
	Exacerbace za rok			% snížení	Exacerbace za rok			% snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)		n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)	
Všechny těžké exacerbace								
Studie DRI12544								
Dupiluma b200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupiluma b300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Studie QUEST								
Dupiluma b200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupiluma b300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ahodnota p = 0,0003, ^bhodnota p = 0,0001, ^chodnota p = 0,0116, ^dhodnota p = 0,0024, ^ehodnota p < 0,0001

Tabulka 8: Výskyt těžkých exacerbací ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO podskupin

Léčba	Exacerbace za rok			Procento snížení
	n	Výskyt (95% CI)	Poměr výskytu (95%CI)	
FENO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FENO ≥ 50 ppb				

Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^ahodnota p < 0,0001

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

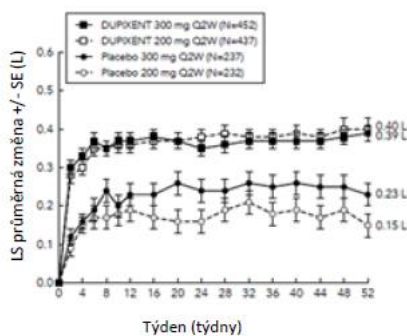
Funkce plic

V týdnu 12 byl ve studiích DRI12544 a QUEST pozorován klinicky významný nárůst hodnot FEV₁ před užitím bronchodilatancia. U subjektů s vyššími výchozími hladinami biomarkerů zánětu typu 2, jako jsou eozinofily v krvi nebo FENO, bylo pozorováno větší zlepšení FEV₁ (tabulka 9 a tabulka 10).

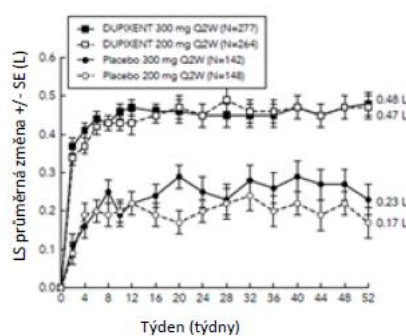
Významné zlepšení FEV₁ bylo pozorováno již během 2. týdne po první dávce dupilumabu jak pro dávku 200 mg, tak pro dávku 300 mg a udrželo se do 24. týdne (DRI12544) a 52. týdne ve studii QUEST (viz obr. 3).

Obrázek 3: Průměrná změna z výchozí hodnoty FEV₁ (l) před podáním bronchodilatancia v průběhu času (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/μl a FENO ≥ 25 ppb) ve studii QUEST

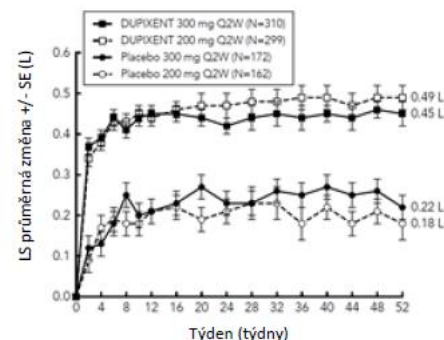
QUEST: počet eozinofilů v krvi
≥ 150 buněk/μl



QUEST: počet eozinofilů v krvi
≥ 300 buněk/μl



QUEST: FENO ≥ 25 ppb



Tabulka 9: Průměrná změna výchozí hodnoty FEV₁ před užitím bronchodilatancia oproti hodnotám v týdnu 12 ve studiích DRI12544 a QUEST (výchozí hladiny eozinofilů v krvi ≥ 150 a ≥ 300 buněk/ μ l)

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

^ahodnota $p < 0,0001$, ^bhodnota $p = 0,0004$, ^chodnota $p = 0,0008$, ^dhodnota $p = 0,0063$, ^ehodnota $p < 0,0001$

Tabulka 10: Průměrná změna oproti výchozím hodnotám FEV₁ před užitím bronchodilatancia v týdnu 12 a v týdnu 52 ve studii QUEST podle výchozí hodnoty FENO podskupin

Léčba	V týdnu 12			V týdnu 52	
	n	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)	Průměrná hodnota LS Δ oproti výchozím hodnotám L (%)	Průměrný rozdíl LS vs placebo (95% CI)
FENO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a

Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FENO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^ahodnota p < 0,0001

Kvalita života / výsledky hlášené pacientem u astmatu

Předem specifikovaný sekundární cílový parametr ACQ-5 a AQLQ(S) a výskyt pacientů odpovídajících na léčbu (responder rate) se analyzovaly po 24 týdnech (studie DRI12544 a VENTURE) a po 52 týdnech (studie QUEST). Výskyt odpovědi byl definován jako zlepšení skóre o 0,5 nebo více (na stupnici 0-6 v případě ACQ-5 a 1-7 v případě AQLQ(S)). Zlepšení ACQ-5 a AQLQ(S) byla pozorována již od týdne 2 a udržela se po dobu 24 týdnů v případě studie DRI12544 a 52 týdnů v případě studie QUEST. Podobné výsledky byly pozorovány u studie VENTURE. Výsledný výskyt odpovědi ACQ-5 a AQLQ(S) u pacientů se zvýšenou výchozí hladinou biomarkerů zánětu typu 2 ve studii QUEST v týdnu 52 je uveden v tabulce 11:

Tabulka 11: Výskyt odpovědi ACQ-5 and AQLQ(S) v týdnu 52 ve studii QUEST

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

Studie snižování dávky perorálních kortikosteroidů (VENTURE)

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

V tomto 24týdenním klinickém hodnocení byl výskyt exacerbací astmatu (definovaných jako dočasné zvýšení dávky perorálních kortikosteroidů po dobu nejméně 3 dnů) snížen o 59 % ve skupině s dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (roční výskyt 0,65, resp. 1,60 ve skupině s dupilumabem, resp. s placebem; poměr výskytu 0,41 [95% CI 0,26, 0,63]), a zlepšení hodnoty FEV₁ před užitím bronchodilatancia od počátku do týdne 24 bylo vyšší u pacientů léčených

dupilumabem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo [průměrný rozdíl hodnoty LS pro dupilumab vs. placebo 0,22 L (95% CI: 0,09 až 0,34 L)]. Účinky na funkci plic, na dávku perorálních kortikosteroidů a snížení výskytu exacerbací byly podobné bez ohledu na výchozí hladiny biomarkerů zánětu typu 2 (např. hladina eozinofilů v krvi, FENO). Ve studii VENTURE se rovněž hodnotily výsledky ACQ-5 a AQLQ(S), které vykazaly podobné zlepšení jako ve studii QUEST.

Výsledky ve studii VENTURE podle výchozích hladin biomarkerů jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12. Účinek dupilumabu na snížení dávky PKS, studie VENTURE (výchozí hladina eozinofilů v krvi ≥ 150 buněk/ μ l a ≥ 300 buněk/ μ l a FENO ≥ 25 ppb)

	Výchozí hladina EOS v krvi ≥ 150 buněk/ μ l		Výchozí hladina EOS v krvi ≥ 300 buněk/ μ l		FENO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n=81	Placebo n=69	Dupilumab 300 mg Q2W n=48	Placebo n=41	Dupilumab 300 mg Q2W n=57	Placebo n=57
Primární cílový parametr (týden 24)						
Procentuální snížení PKS oproti výchozím hodnotám						
Průměrné celkové procentuální snížení oproti výchozímu stavu (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Rozdíl (% [95% CI]) (Dupilumab vs placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Medián % snížení denní dávky PKS oproti výchozímu stavu	100	50	100	50	100	50
Procentuální snížení oproti výchozímu stavu						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez snížení či zvýšení dávky PKS nebo ukončení účasti ve studii	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundární cílový parametr (týden 24)^a						
Podíl pacientů, kteří dosáhli snížení dávky PKS na <5 mg/den	77	44	84	40	79	34
Poměr šancí (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aModelové odhady na základě logistické regrese

^bhodnota $p < 0,0001$

^chodnota $p = 0,0001$

^dhodnota $p = 0,0002$

Dlouhodobá prodloužená studie (TRAVERSE)

Dlouhodobá bezpečnost dupilumabu byla hodnocena u 2 193 dospělých a 89 dospívajících se středně těžkým až těžkým astmatem, včetně 185 dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech, kteří se zúčastnili předchozích klinických studií s dupilumabem (DRI12544, QUEST a VENTURE), v otevřené dlouhodobé studii (TRAVERSE). (viz bod 4.8). Účinnost byla

měřena jako sekundární cílový parametr, byla podobná výsledkům pozorovaným v pivotních studiích a přetrvávala po dobu až 96 týdnů. U dospělých s astmatem závislým na perorálních kortikosteroidech došlo k trvalému snižování výskytu exacerbací a zlepšení plicních funkcí po dobu až 96 týdnů navzdory snižování dávky nebo přerušení podávání perorálních kortikosteroidů.

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Bezpečnost a účinnost dupilumabu byla stanovena u pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou ve studii AD-1526, která zahrnovala 251 dospívajících pacientů. Bezpečnost a účinnost dupilumabu byla stanovena u pacientů ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou ve studii AD-1652, která zahrnovala 367 pediatrických pacientů. Použití je podpořeno výsledky studie AD-1434, která zahrnovala pacienty, kteří dokončili studii AD-1526 (136 pacientů se středně těžkou a 64 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou v době zařazení do studie AD-1434), a pacienty, kteří dokončili studii AD-1652 (110 se středně těžkou a 72 s těžkou atopickou dermatitidou v době zařazení do studie AD-1434). Bezpečnost a účinnost byly obecně konzistentní u dětí ve věku od 6 do 11 let, dospívajících a dospělých pacientů s atopickou dermatitidou (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů ve věku < 6 let s atopickou dermatitidou nebyla stanovena.

Astma

Do studie QUEST bylo celkem zařazeno 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkým až těžkým astmatem, kteří dostávali dupilumab v dávce 200 mg (n=21) nebo 300 mg (n=18) [nebo placebo odpovídající dávce 200 mg (n=34) nebo 300 mg (n=34)] každý druhý týden. U dospívajících i dospělých pacientů byla sledována účinnost z hlediska exacerbací těžkého astmatu a funkce plic. V dávce 200 mg a 300 mg každý druhý týden bylo pozorováno významné zlepšení FEV1 (průměrná změna LS oproti výchozím hodnotám v týdnu 12) (0,36 l a 0,27 l, podle pořadí). U dávky 200 mg každý druhý týden došlo u pacientů ke snížení výskytu závažných exacerbací, který byl konzistentní s dospělými. Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů (věk < 12 let) s těžkým astmatem nebyla stanovena. Profil nežádoucích účinků u dospívajících byl obecně podobný jako u dospělých.

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dupilumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s atopickou dermatitidou a astmatem (informace o použití u pediatrické populace – viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dupilumabu je u pacientů s atopickou dermatitidou a s astmatem podobná.

Absorpce

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

Rovnovážné koncentrace bylo dosaženo do 16 týdnů po podání zahajovací dávky 600 mg a dávky 300 mg každé 2 týdny. V rámci klinických hodnocení se průměrná minimální koncentrace dupilumabu $\pm$ SD v ustáleném stavu pohybovala v rozmezí od 60,3 $\pm$ 35,1 μ g/ml do 79,9 $\pm$ 41,4 μ g/ml při dávce 300 mg a od 29,2 $\pm$ 18,7 μ g/ml do 36,5 $\pm$ 22,2 μ g/ml při dávce 200 mg podávané každý druhý týden dospělým pacientům.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Eliminace dupilumabu je zprostředkována paralelními lineárními a nelineárními drahami. Při vyšších koncentracích probíhá eliminace dupilumabu primárně přes nesaturovatelnou proteolytickou dráhu, zatímco při nižších koncentracích převládá nelineární saturovatelná eliminace zprostředkovaná cílovým místem (target-mediated) IL-4R α .

Po poslední dávce v rovnovážném stavu činil medián doby poklesu koncentrací dupilumabu pod dolní hranici detekce, stanovený pomocí populační PK analýzy, 6-7 týdnů pro režim 300 mg Q4W, 9 týdnů pro režim 200 mg Q2W, 10-11 týdnů pro režim 300 mg Q2W a 13 týdnů pro režim 300 mg QW.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní populace

Pohlaví

Bylo zjištěno, že pohlaví nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

Starší osoby

Z celkového počtu 1 472 pacientů s atopickou dermatitidou, kteří byli exponováni dupilumabu ve studii fáze 2 pro stanovení rozsahu dávek nebo v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, bylo celkem 67 pacientů starších 65 let. Ačkoli nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u starších a mladších dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, počet pacientů ve věku od 65 let a starších není dostatečný k určení, zda starší pacienti odpovídají odlišně od mladších pacientů.

Bylo zjištěno, že věk nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy. V této analýze však bylo zařazeno pouze 61 pacientů starších 65 let.

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

Rasa

Bylo zjištěno, že rasa nesouvisí s jakýmkoli klinicky významným dopadem na systémovou expozici dupilumabu stanovenou pomocí populační PK analýzy.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Tělesná hmotnost

Hladiny minimální koncentrace dupilumabu byly nižší u subjektů s vyšší tělesnou hmotností, a to bez významného vlivu na účinnost.

Pediatrická populace

Atopická dermatitida

Farmakokinetika dupilumabu u pediatrických pacientů (věk < 6 let) nebo tělesnou hmotností < 15 kg s atopickou dermatitidou nebyla studována.

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

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

Astma

Do studie QUEST bylo zařazeno celkem 107 dospívajících ve věku od 12 do 17 let. Průměrná minimální koncentrace dupilumabu $\pm$ SD v ustáleném stavu dosahovala $107 \pm 51,6$ μ g/ml, resp. $46,7 \pm 26,9$ μ g/ml při dávce 300 mg, resp. 200 mg podávané každé 2 týdny. U dospívajících pacientů nebyl po korekci na tělesnou hmotnost pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice související s věkem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid
Histidin
Polysorbát 80 (E433)
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová (E260)
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

V případě potřeby lze předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávat při pokojové teplotě až do 25 °C po dobu nejvýše 14 dní. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete vyjmout krabičku trvale z chladničky, lze datum vyjmutí zapsat na vnější krabičku. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Dupixent použit do 14 dnů nebo zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1,14 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I s ochranným krytem jehly opatřené vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm (½ palce).

Velikost balení:

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

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru

1,14 ml roztoku v injekční stříkačce z čirého silikonizovaného skla třídy I v předplněném peru, opatřeným vsazenou tenkostěnnou jehlou z nerezové oceli o velikosti 27 gauge 12,7 mm (½ palce).

Velikost balení:

- 1 předplněné pero

- 2 předplněná pera
- 3 předplněná pera
- 6 předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro přípravu a podání přípravku Dupixent v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru jsou uvedeny v příbalové informaci.

Roztok musí být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý. Roztok se nesmí použít, pokud je zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice.

Po vyjmutí 200mg předplněné stříkačky nebo předplněného pera z chladničky je třeba předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero vytemperovat na teplotu do 25 °C ponecháním při pokojové teplotě po dobu 30 minut před podáním přípravku Dupixent.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po použití vložte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero do nádoby (kontejneru), kterou nelze propíchnout, a zlikvidujte v souladu s místními předpisy. Tato nádoba se nesmí recyklovat. Uchovávejte nádobu mimo dohled a dosah dětí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 11. 2021

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologických léčivých látek

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSSELAER

NEW YORK 12144

Spojené státy americké

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Ballycummin

Raheen Business Park

Limerick

Irsko

Genzyme Flanders BVBA

Cipalstraat 8

B-2440 Geel

Belgie

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

Francie

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüeningstrasse 50

Industriepark Höchst

65926 FRANKFURT AM MAIN

Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA
Předplněná injekční stříkačka 300 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání
Netřepat
Otevřít zde

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Datum vyjmutí z chladničky: _/ _/ _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/17/1229/002 2 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka 300 mg - Vícečetné balení (obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 3 předplněné injekční stříkačky (3 balení po 1)

Vícečetné balení: 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/003 3 předplněné injekční stříkačky (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/004 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNITŘNÍ KRABÍČKA
Předplněná injekční stříkačka 300 mg - Vícečetné balení (bez Blue Boxu)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

2 předplněné injekční stříkačky

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _/ _/ _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/003 3 předplněné injekční stříkačky (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/004 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA**
Předplněná injekční stříkačka 300 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dupixent 300 mg injekce
dupilumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2 ml

6. JINÉ

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití
Subkutánní podání
Netřepat
Otevřít zde

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/005 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly

EU/1/17/1229/006 2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg - Vícečetné balení (obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

Vícečetné balení: 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/007 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/008 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVÉ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg - Vícečetné balení (bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _/ _/ _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/007 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/008 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA**
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 300 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dupixent 300 mg injekce
dupilumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2 ml

6. JINÉ

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA
Předplněné pero 300 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero
2 předplněná pera
3 předplněná pera
6 předplněných per

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání
Netřepat
Otevřít zde

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/017 1 předplněné pero
EU/1/17/1229/018 2 předplněná pera
EU/1/17/1229/019 3 předplněná pera
EU/1/17/1229/020 6 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 300 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA**
Předplněné pero 300 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dupixent 300 mg injekce
dupilumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2 ml

6. JINÉ

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly
2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití
Subkutánní podání
Netřepat
Otevřít zde

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Datum vyjmutí z chladničky: _/ _/ _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/009 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly

EU/1/17/1229/010 2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg - Vícečetné balení (obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

Vícečetné balení: 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze pro jednorázové použití

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/011 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/012 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA****Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg - Vícečetné balení (bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly

2 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze pro jednorázové použití

Subkutánní podání

Netřepat

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum vyjmutí z chladničky: _/ _/ _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/011 3 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly (3 balení po 1)

EU/1/17/1229/012 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA**
Předplněná injekční stříkačka s krytem jehly 200 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dupixent 200 mg injekce
dupilumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/1,14 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA
Předplněné pero 200 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru
dupilumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml roztoku (175 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero
2 předplněná pera
3 předplněná pera
6 předplněných per

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití
Subkutánní podání
Netřepat
Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Datum vyjmutí z chladničky: _ / _ / _

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Maximální doba ponechání mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C nesmí přesáhnout 14 dní.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1229/013 1 předplněné pero

EU/1/17/1229/014 2 předplněná pera

EU/1/17/1229/015 3 předplněná pera

EU/1/17/1229/016 6 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dupixent 200 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA**
Předplněné pero 200 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dupixent 200 mg injekce
dupilumabum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/1,14 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce dupilumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá

Co je přípravek Dupixent

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek proteinů (bílkovin) s názvem IL-4 a IL-13. Oba tyto proteiny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevů atopické dermatitidy, astmatu a chronické rinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP).

K čemu se přípravek Dupixent používá

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky jako udržovací léčba CRSwNP u dospělých, u nichž onemocnění není kontrolováno pomocí stávajících léků. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit potřebu chirurgického zákroku a nutnost systémového užívání kortikosteroidů.

Jak přípravek Dupixent účinkuje

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

Nepoužívejte Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedému. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a informujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost rukou nebo nohou, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydratací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, informujte svého lékaře.

Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poraďte se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

Děti a dospívající

- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 12 let s astmatem dosud nejsou známy.
- CRSwNP se u dětí běžně nevyskytuje. Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CRSwNP dosud nejsou známy.

Další léčivé přípravky a Dupixent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

Další léčivé přípravky k léčbě astmatu

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez rady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Dupixent obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Dupixent používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Dupixent podává

Přípravek Dupixent se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Jaké množství přípravku Dupixent se podává

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

Doporučená dávka pro dospělé s atopickou dermatitidou

Pro pacienty s atopickou dermatitidou je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

Doporučená dávka pro děti s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku 12 let a starší)

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro všechny ostatní pacienty s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy (CRSwNP)

Pro CRSwNP je doporučená úvodní dávka přípravku Dupixent pro dospělé pacienty 300 mg, následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden formou subkutánní (podkožní) injekce.

Injekce přípravku Dupixent

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra si rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekce přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečovatel, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (300 mg). Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“ pro předplněnou injekční stříkačku.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent

Jestliže jste zapomněl (a) použít přípravek Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktické reakce; mezi příznaky alergické reakce nebo anafylaktické reakce patří:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloby, závrat', točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poraďte se svým lékařem.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (například zarudnutí, otok, svědění a bolest)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dupixent uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). V případě potřeby lze předplněné injekční stříkačky uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 14 dnů. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do místa uvedeného na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dnů.

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

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dupixent obsahuje

- Léčivou látkou je dupilumabum.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce s nebo bez krytu jehly.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 300mg předplněných injekčních stříkaček v balení obsahujícím 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky nebo v balení obsahujícím 3 (3 balení po 1) nebo 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,
France

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe 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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis france
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

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

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

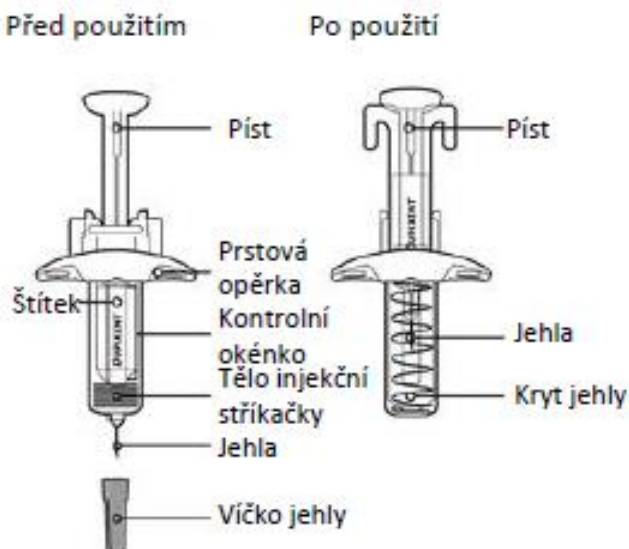
Tato příbalová informace byla naposledy revidována 11/2021.

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

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly dupilumabum

Návod k použití

Jednotlivé části předplněné injekční stříkačky s krytem jehly Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



Důležité informace

Jedná se o předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití, která obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku 12 let a starších se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být přípravek Dupixent podáván pečovatelem.

- Před použitím injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Požádejte svého lékaře, aby Vám ukázal správný způsob použití injekční stříkačky před prvním podáním injekce.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud ji upustíte na tvrdou plochu nebo pokud dojde k jejímu poškození.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud chybí víčko jehly nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Nedotýkejte se** pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- Pro zamezení náhodnému poranění jehlou je každá předplněná injekční stříkačka opatřena ochranným krytem, který se automaticky aktivuje tak, aby zakryl jehlu po podání injekce.
- **Nikdy** nevytahujte píst.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku opakovaně.

Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dosah dětí.
- Nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v původní krabici v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

- **Neuchovávejte** přípravek Dupixent při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- Injekční stříkačku **neohřívajte**.
- **Chraňte** injekční stříkačku před mrazem.
- **Nevystavujte** injekční stříkačku přímému slunečnímu světlu.

Krok 1: Vyjmutí

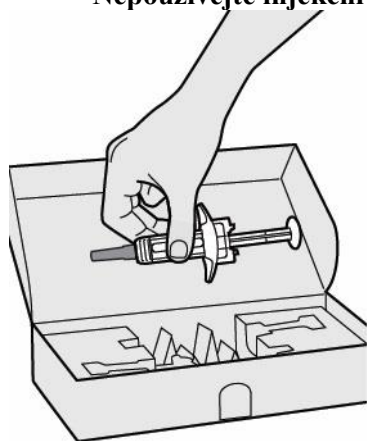
Uchopte injekční stříkačku opatrně za střed těla a vyjměte ji z obalu.



Nesundávejte víčko jehly, dokud nebudete připraven(a) na aplikaci injekce.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch nebo je poškozená.



Krok 2: Příprava

Zkontrolujte si, zda máte následující:

- Dupixent předplněná injekční stříkačka
- 1 tampon navlhčený v alkoholu*
- 1 vatový tampon nebo gáza*
- Nádobu na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout* (viz krok 12)

**Položky, které nejsou součástí balení*

Podívejte se na štítek:

- Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP).
- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud má prošlou dobu použitelnosti.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



Krok 3: Kontrola

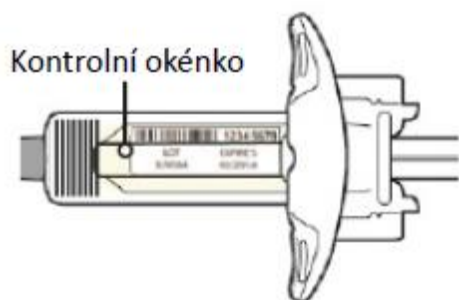
Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na injekční stříkačce:

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.



Krok 4: Počkejte 45 minut

Položte injekční stříkačku na rovný povrch a nechte ji vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu po dobu nejméně 45 minut.



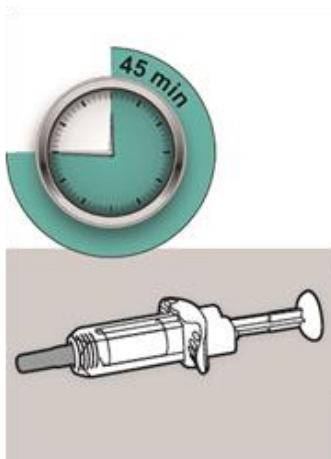
Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.



Nenechávejte injekční stříkačku na přímém slunci.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



Krok 5: Volba místa vpichu

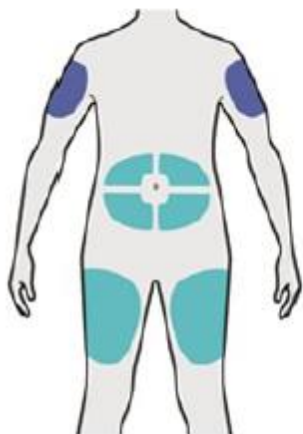
Zvolte místo vpichu.

- Injekci můžete aplikovat do stehna nebo do břišní krajiny – s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, můžete zvolit také horní část paže.

- Každou injekci aplikujte do jiného místa.



Neaplikujte injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



-  – Injekce aplikovaná samostatně pacientem nebo pečovatelem
-  – Injekce aplikovaná pouze pečovatelem

Krok 6: Očista

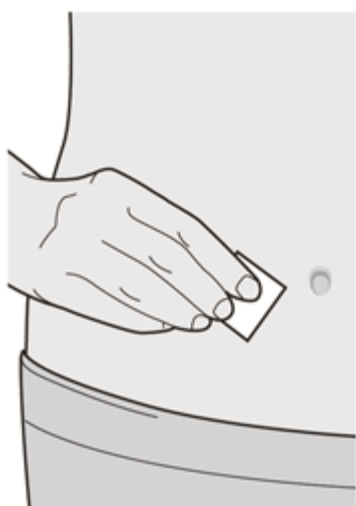
Umyjte si ruce.

Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.

Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.



Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.



Krok 7: Sejmutí víčka

Uchopte stříkačku za střed těla jehlou směrem od sebe a sejměte víčko jehly.

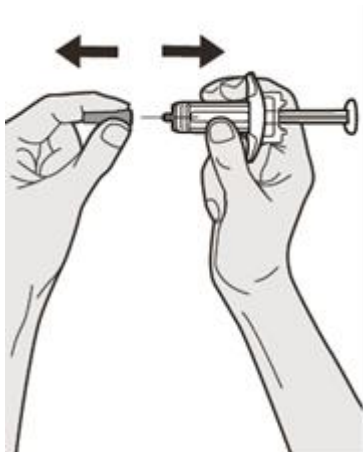


Nenasazujte víčko jehly zpět.



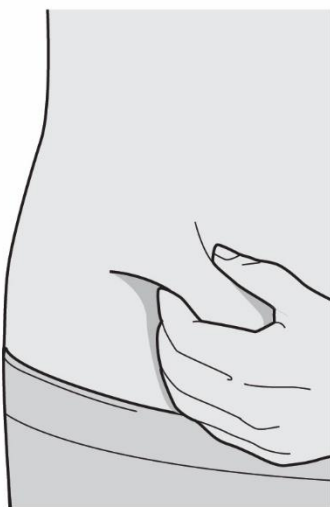
Nedotýkejte se jehly.

Okamžitě po sejmutí víčka jehly aplikujte injekci.



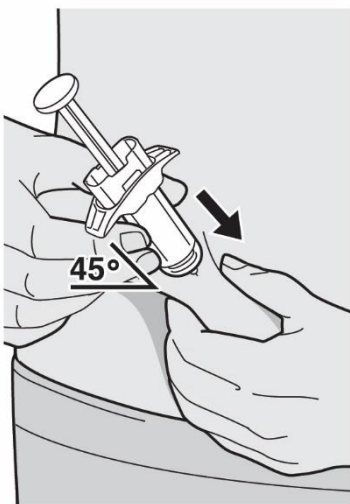
Krok 8: Vytvoření kožní řasy

Vytvořte kožní řasu ve zvoleném místě vpichu podle následujícího obrázku.



Krok 9: Zavedení jehly

Zaveďte celou jehlu do kožní řasy zhruba pod úhlem 45°.



Krok 10: Stlačení injekční stříkačky

Uvolněte kožní řasu.

Pomalou stlačujte píst až nadoraz, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

Poznámka: Během aplikace budete cítit určitý odpor. To je normální.



Krok 11: Uvolnění a vytažení jehly

Zvedněte palec z pístu, dokud nedojde k zatažení jehly do ochranného krytu, poté stříkačku odejměte z místa vpichu.

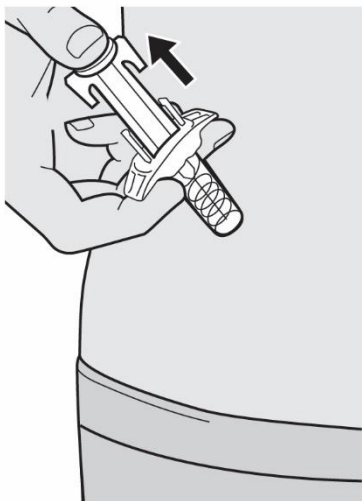
Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.



Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.



Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.



Krok 12: Likvidace

Použitou injekční stříkačku a víčko vložte do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.



Nenasazujte zpět víčko jehly.

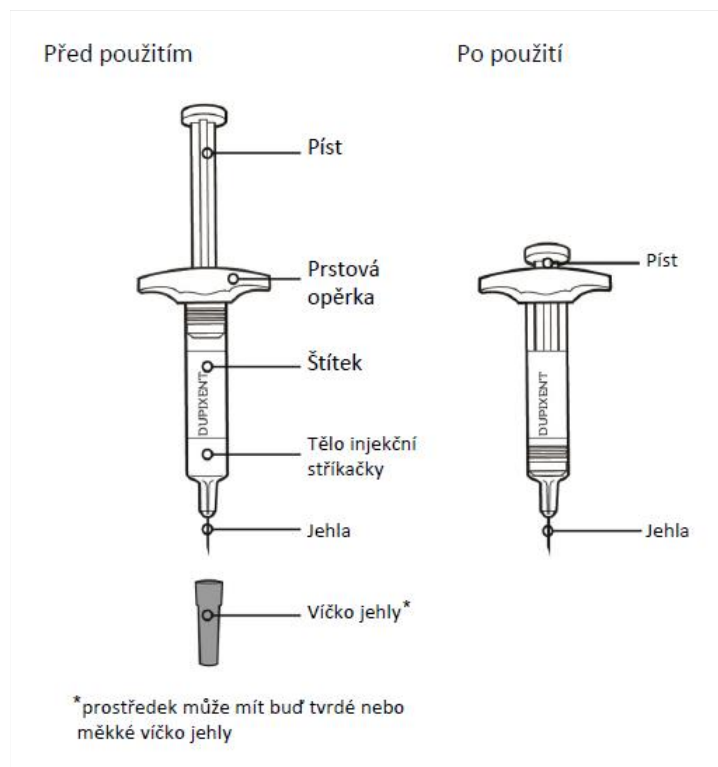
Nádobu na odpad uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.



Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce dupilumabum

Návod k použití

Jednotlivé části předplněné injekční stříkačky Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



Důležité informace

Jedná se o předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití, která obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci). Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte aplikovat injekci od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku 12 let a starších se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být přípravek Dupixent podáván pečovatelem.

- Před použitím injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Požádejte svého lékaře, aby Vám ukázal správný způsob použití injekční stříkačky před prvním podáním injekce.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud dojde k jejímu poškození.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud chybí víčko jehly nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Nedotýkejte se** pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Neaplikujte** injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- **Nikdy** nevytahujte píst.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku opakovaně.

Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dosah dětí.
- Nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v původní krabici v chladničce při 2 °C až 8 °C.

- **Neuchovávejte** přípravek Dupixent při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- Injekční stříkačku **neohřívajte**.
- **Chraňte** injekční stříkačku před mrazem.
- **Nevystavujte** injekční stříkačku přímému slunečnímu světlu.

Krok 1: Vyjmutí

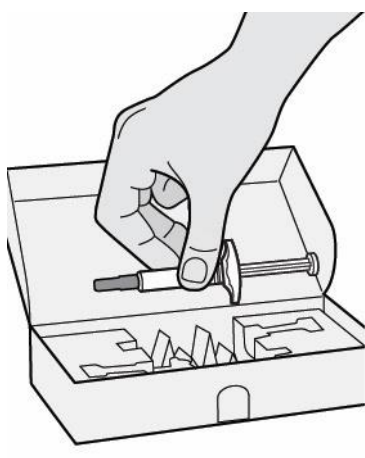
Uchopte injekční stříkačku opatrně za střed těla a vyjměte ji z obalu.



Nesundávejte víčko jehly, dokud nebudete připraven(a) na aplikaci injekce.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je poškozená.



Krok 2: Příprava

Zkontrolujte si, zda máte následující:

- Dupixent předplněná injekční stříkačka
- 1 tampon navlhčený v alkoholu*
- 1 vatový tampon nebo gáza*
- Nádobu na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout* (viz krok 12)

**Položky, které nejsou součástí balení*

Podívejte se na štítek:

- Zkontrolujte dobu použitelnosti.
- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud má prošlou dobu použitelnosti.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



Krok 3: Kontrola

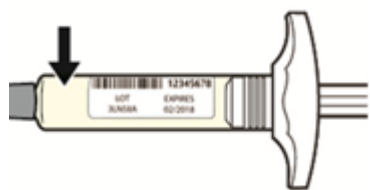
Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na injekční stříkačce:

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.



Krok 4: Počkejte 45 minut

Položte injekční stříkačku na rovný povrch a nechte ji vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu po dobu nejméně 45 minut.



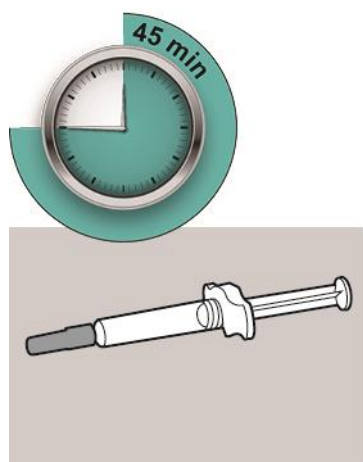
Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.



Nenechávejte injekční stříkačku na přímém slunci.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



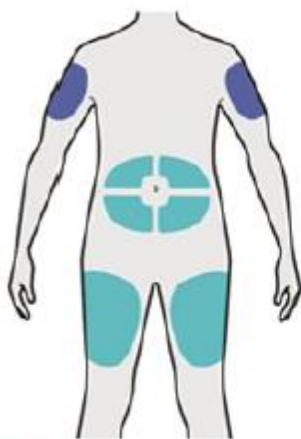
Krok 5: Volba místa vpichu

Zvolte místo vpichu.

- Injekci můžete aplikovat do stehna nebo do břišní krajiny – s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám injekci aplikuje pečovatel, můžete zvolit také horní část paže.
- Každou injekci aplikujte do jiného místa.



Neaplikujte injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



-  – Injekce aplikovaná samostatně pacientem nebo pečovatelem
-  – Injekce aplikovaná pouze pečovatelem

Krok 6: Očista

Umyjte si ruce.

Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.

Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.



Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.



Krok 7: Sejmutí víčka

Uchopte injekční stříkačku za střed těla jehlou směrem od sebe a sejměte víčko jehly.

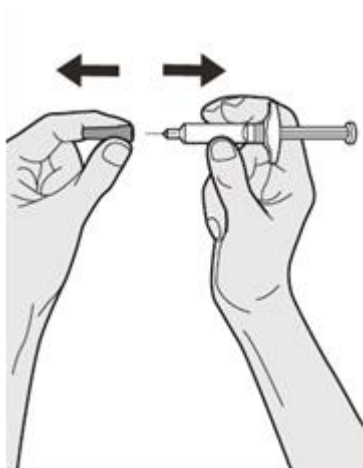


Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.



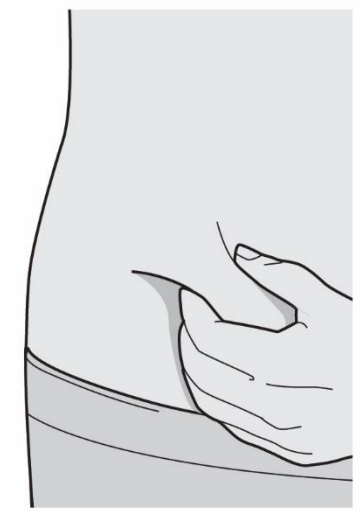
Nedotýkejte se jehly.

Okamžitě po sejmutí víčka jehly aplikujte injekci.



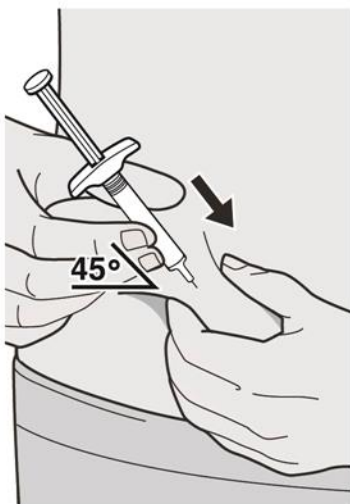
Krok 8: Vytvoření kožní řasy

Vytvořte kožní řasu ve zvoleném místě vpichu podle následujícího obrázku.



Krok 9: Zavedení jehly

Zaveďte celou jehlu do kožní řasy zhruba pod úhlem 45°.



Krok 10: Stlačení injekční stříkačky

Uvolněte kožní řasu.

Pomalou stlačujte píst až nadoraz, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

Poznámka: Během aplikace budete cítit určitý odpor. To je normální.



Krok 11: Vyjmutí jehly

Vytáhněte jehlu pod stejným úhlem, v jakém byla zavedena.

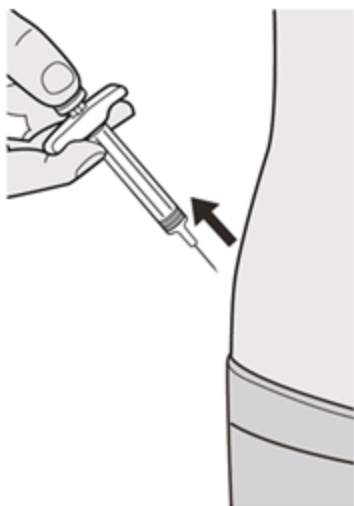


Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.

Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.



Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.



Krok 12: Likvidace

Použitou injekční stříkačku a víčko vložte do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.



Nenasazujte zpět víčko jehly.

Nádoby na odpad uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.



Příbalová informace: informace pro uživatele

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat
3. Jak se přípravek Dupixent používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá

Co je přípravek Dupixent

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek proteinů (bílkovin) s názvem IL-4 a IL-13. Oba tyto proteiny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevu atopické dermatitidy, astmatu a chronické rinosinusitidy s nosními polypy (CRSwNP).

K čemu se přípravek Dupixent používá

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (viz bod Děti a dospívající). Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků.

Přípravek Dupixent se rovněž používá spolu s dalšími léky jako udržovací léčba CRSwNP u dospělých, u nichž onemocnění není kontrolováno pomocí stávajících léků. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit potřebu chirurgického zákroku a nutnost systémového užívání kortikosteroidů.

Jak přípravek Dupixent účinkuje

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

Nepoužívejte Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a informujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost rukou nebo nohou, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydratací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, informujte svého lékaře.

Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poraďte se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

Děti a dospívající

- Předplněné pero Dupixent není určeno k použití u **dětí mladších 12 let**. V případě dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše vhodnou předplněnou injekční stříkačku přípravku Dupixent.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí do 12 let s astmatem dosud nejsou známy.
- CRSwNP se u dětí běžně nevyskytuje. Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 18 let s CRSwNP dosud nejsou známy.

Další léčivé přípravky a Dupixent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

Další léčivé přípravku k léčbě astmatu

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez rady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Dupixent obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Dupixent používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Dupixent podává

Přípravek Dupixent se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Jaké množství přípravku Dupixent se podává

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

Doporučená dávka pro dospělé s atopickou dermatitidou

Pro pacienty s atopickou dermatitidou je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě 300mg injekce),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

Doporučená dávka pro děti s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let a starší)

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinuitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro všechny ostatní pacienty s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Doporučená dávka u dospělých pacientů s chronickou rinosinuitidou s nosními polypy (CRSwNP)

Pro CRSwNP je doporučená úvodní dávka přípravku Dupixent pro dospělé pacienty 300 mg, následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden formou subkutánní (podkožní) injekce.

Injekce přípravku Dupixent

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra si rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekce přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečovatel, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedno předplněné pero obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (300 mg). Předplněným perem netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“ pro předplněné pero.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent

Jestliže jste zapomněl (a) použít přípravek Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktické reakce; mezi příznaky alergické reakce nebo anafylaktické reakce patří:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloby, závrat', točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poraďte se svým lékařem.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (například zarudnutí, otok, svědění a bolest)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dupixent uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku a krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). V případě potřeby lze předplněná pera uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 14 dnů. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do místa uvedeného na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dnů.

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

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dupixent obsahuje

- Léčivou látkou je dupilumabum.
Jedno předplněné pero obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný v předplněném peru.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 300mg předplněných per v balení obsahujícím 1, 2, 3 nebo 6 předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Genzyme Europe 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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis france
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

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

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 11/2021.

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

Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumabum

Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 300 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku 12 let a starších se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí zelené víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku žlutého krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** zelené víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.

A: Příprava

A1. Připravte si pomůcky

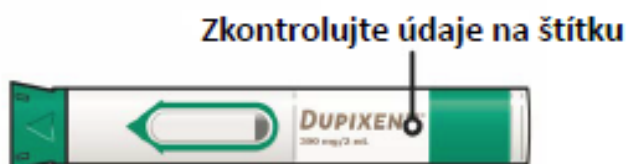
Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu*
- 1 vatový tampon nebo gáza*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout* (viz krok D)

**Položky, které nejsou součástí balení*

A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).



Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.



Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.



Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.



A5: Počkejte 45 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 45 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



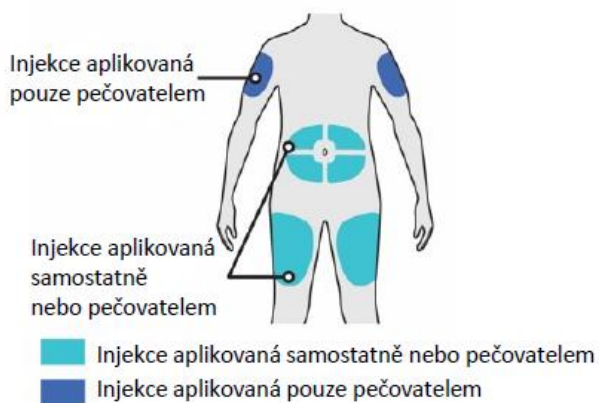
B. Volba místa vpichu

B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



B2. Umyjte si ruce

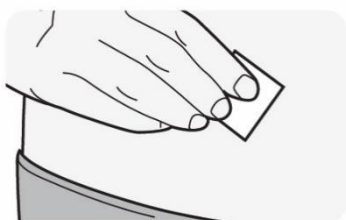


B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.



Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.



C. Podání injekce

C1. Sejměte zelené víčko.

Stáhněte zelené víčko.

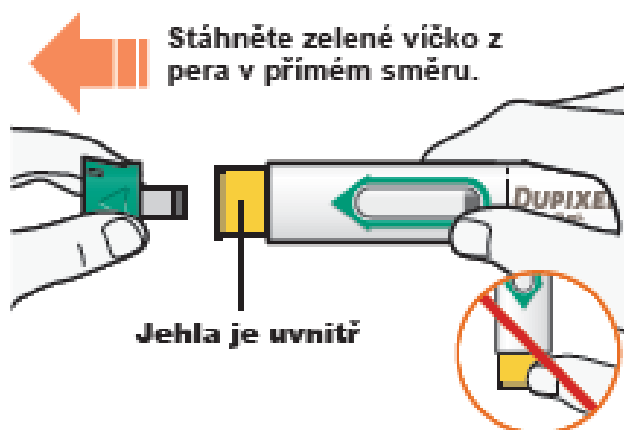
Neotáčejte zeleným víčkem.

Nesundávejte zelené víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

Nestlačujte žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.



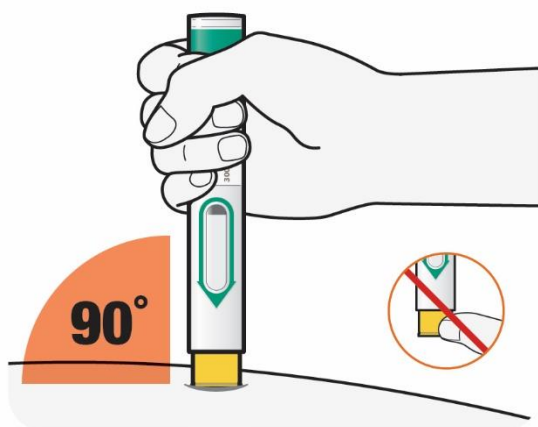
Jakmile zelené víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.



C2. Přiložte pero

- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Žlutý kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

⚠ Nestlačujte žlutý kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

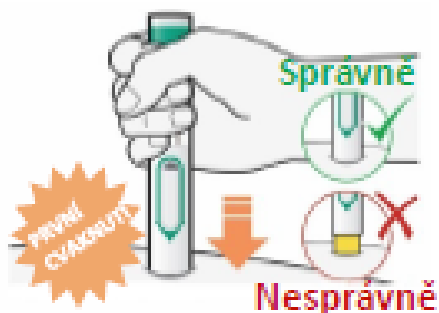


C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude žlutý kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.
- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 20 sekund.



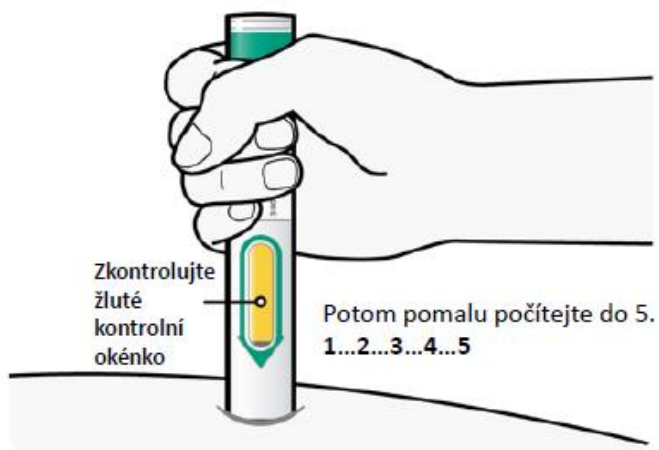
C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržujte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému lékaři.

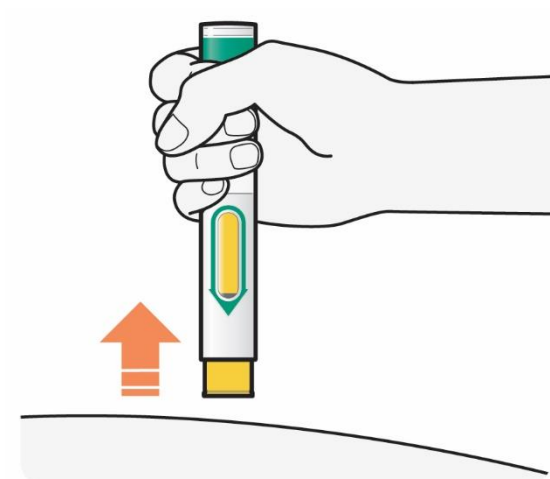
⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým lékařem.



C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a okamžitě zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.
- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.



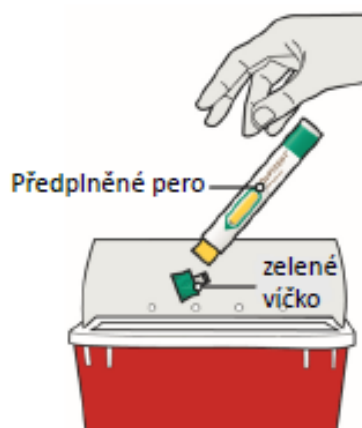
D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a zelené víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a zelená víčka do domácího odpadu.



Nenasazujte zpět zelené víčko.



Příbalová informace: informace pro uživatele

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce dupilumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat.
3. Jak se přípravek Dupixent používá.
4. Možné nežádoucí účinky.
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat.
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá

Co je přípravek Dupixent

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek proteinů (bílkovin) s názvem IL-4 a IL-13. Oba tyto proteiny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevu atopické dermatitidy a astmatu.

K čemu se přípravek Dupixent používá

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících od 12 let a starších se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků.

Jak přípravek Dupixent účinkuje

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné

skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální (užívané ústy) kortikosteroidy, a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

Nepoužívejte Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

Eozinofilní stavy

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost rukou nebo nohou, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydratací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, informujte svého lékaře.

Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poraďte se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

Oční potíže

Poraďte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

Děti a dospívající

- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 6 let s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí mladších 12 let s astmatem dosud nejsou známy.

Další léčivé přípravky a Dupixent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

Další léčivé přípravku k léčbě astmatu

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez rady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako kortikosteroidy) se musí vysazovat postupně.
- To musí být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Dupixent obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Dupixent používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Dupixent podává

Přípravek Dupixent se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Jaké množství přípravku Dupixent se podává

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

Doporučená dávka pro děti s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let a starší)

Pro většinu pacientů s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo u pacientů s těžkým astmatem a současně středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden, podávanou formou subkutánní injekce.

Injekce přípravku Dupixent

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra si rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekce přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečovatel, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (200 mg). Přeplněnou injekční stříkačkou netřepte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“ pro předplněnou injekční stříkačku.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent

Jestliže jste zapomněl (a) použít přípravek Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktické reakce; mezi příznaky alergické reakce nebo anafylaktické reakce patří:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poradte se svým lékařem.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (například zarudnutí, otok, svědění a bolest)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dupixent uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). V případě potřeby lze předplněné injekční stříkačky uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 14 dnů. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, zapište datum vyjmutí do místa uvedeného na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dnů.

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

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dupixent obsahuje

- Léčivou látkou je dupilumabum.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 200mg předplněných stříkaček, v balení obsahujícím 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky nebo v balení obsahujícím 3 (3 balení po 1) nebo 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel
76580 LE TRAIT
Francie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

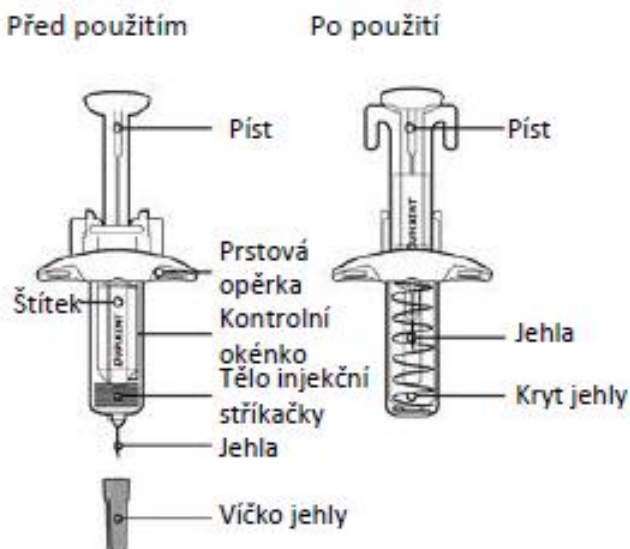
Tato příbalová informace byla naposledy revidována 11/2021.

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

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s krytem jehly dupilumabum

Návod k použití

Jednotlivé části předplněné injekční stříkačky s krytem jehly Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



Důležité informace

Jedná se o předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití, která obsahuje 200 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku 12 let a starších se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí mladších 12 let má být přípravek Dupixent podáván pečovatelem.

- Před použitím injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Požádejte svého lékaře, aby Vám ukázal správný způsob použití injekční stříkačky před prvním podáním injekce.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud ji upustíte na tvrdou plochu nebo pokud dojde k jejímu poškození.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud chybí víčko jehly nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Nedotýkejte se** pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** vzduchové bubliny z injekční stříkačky.
- Pro zamezení náhodnému poranění jehlou je každá předplněná injekční stříkačka opatřena ochranným krytem, který se automaticky aktivuje tak, aby zakryl jehlu po podání injekce.
- **Nikdy** nevytahujte píst.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku opakovaně.

Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte injekční stříkačku mimo dosah dětí.
- Nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v původní krabici v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

- **Neuchovávejte** přípravek Dupixent při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- Injekční stříkačku **neohřívajte**.
- **Chraňte** injekční stříkačku před mrazem.
- **Nevystavujte** injekční stříkačku přímému slunečnímu světlu.

Krok 1: Vyjmutí

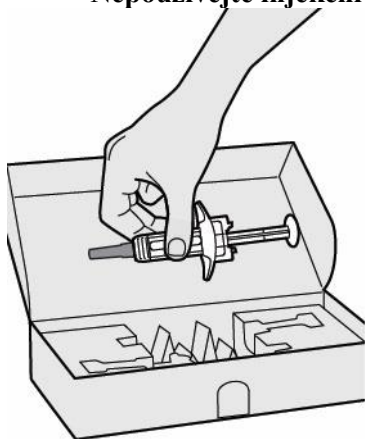
Uchopte injekční stříkačku opatrně za střed těla a vyjměte ji z obalu.



Nesundávejte víčko jehly, dokud nebudete připraven(a) na aplikaci injekce.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch nebo je poškozená.



Krok 2: Příprava

Zkontrolujte si, zda máte následující:

- Dupixent předplněná injekční stříkačka
- 1 tampon navlhčený v alkoholu*
- 1 vatový tampon nebo gáza*
- Nádobu na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout* (viz krok 12)

**Položky, které nejsou součástí balení.*

Podívejte se na štítek:

- Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP).
- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud má prošlou dobu použitelnosti.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



Doba použitelnosti

Krok 3: Kontrola

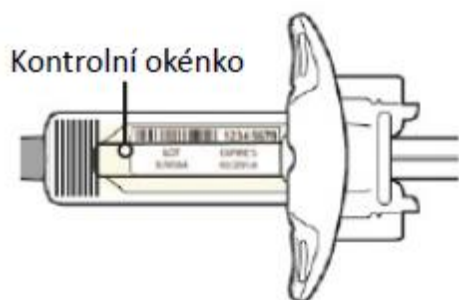
Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na injekční stříkačce:

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.



Krok 4: Počkejte 30 minut

Položte injekční stříkačku na rovný povrch a nechte ji vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu po dobu nejméně 30 minut.



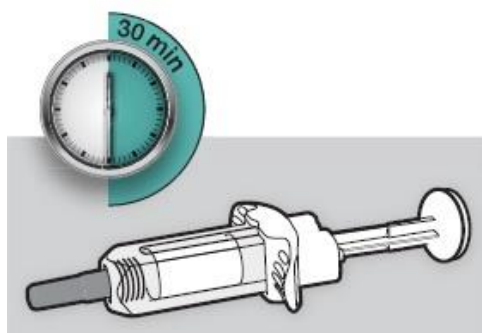
Neohřívejte injekční stříkačku v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo na přímém slunci.



Nenechávejte injekční stříkačku na přímém slunci.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



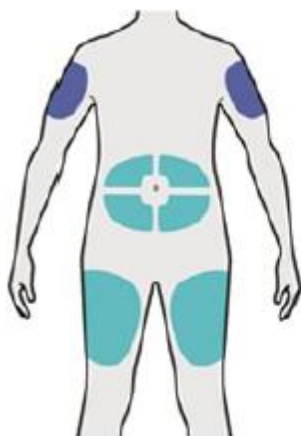
Krok 5: Volba místa vpichu

Zvolte místo vpichu.

- Injekci můžete aplikovat do stehna nebo do břišní krajiny – s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, můžete zvolit také horní část paže.
- Každou injekci aplikujte do jiného místa.



Neaplikujte injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



-  – Injekce aplikovaná samostatně pacientem nebo pečovatelem
-  – Injekce aplikovaná pouze pečovatelem

Krok 6: Očista

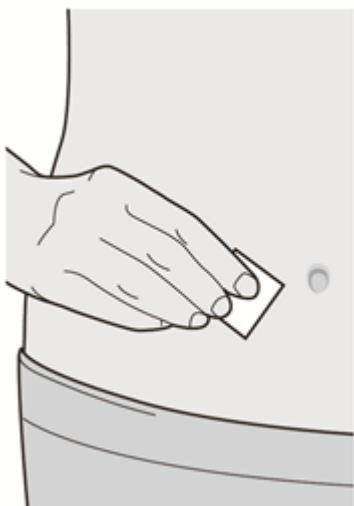
Umyjte si ruce.

Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.

Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.



Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.



Krok 7: Sejmutí víčka

Uchopte stříkačku za střed těla jehlou směrem od sebe a sejměte víčko jehly.

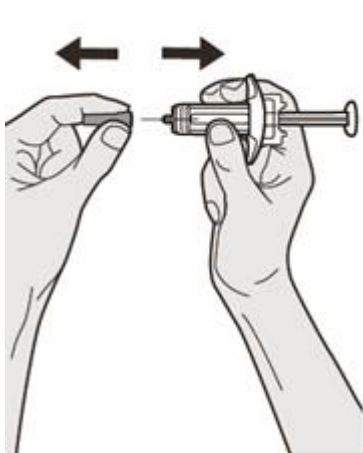


Nenasazujte víčko jehly zpět.



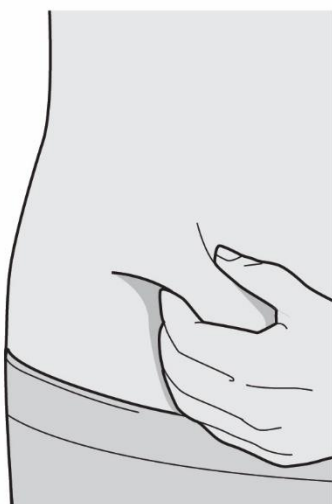
Nedotýkejte se jehly.

Okamžitě po sejmutí víčka jehly aplikujte injekci.



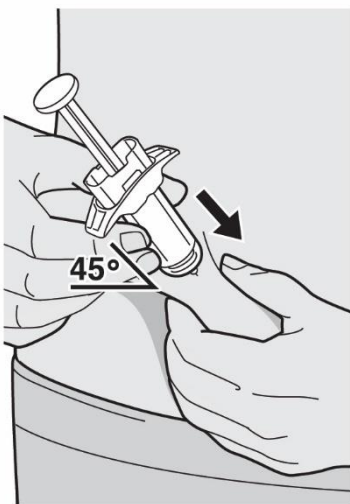
Krok 8: Vytvoření kožní řasy

Vytvořte kožní řasu ve zvoleném místě vpichu podle následujícího obrázku.



Krok 9: Zavedení jehly

Zaveďte celou jehlu do kožní řasy zhruba pod úhlem 45°.



Krok 10: Stlačení injekční stříkačky

Uvolněte kožní řasu.

Pomalou stlačujte píst až nadoraz, dokud nebude injekční stříkačka prázdná.

Poznámka: Během aplikace budete cítit určitý odpor. To je normální.



Krok 11: Uvolnění a vytažení jehly

Zvedněte palec z pístu, dokud nedojde k zatažení jehly do ochranného krytu, poté stříkačku odejměte z místa vpichu.

Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.



Nenasazujte víčko jehly zpět na jehlu.



Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.



Krok 12: Likvidace

Použitou injekční stříkačku a víčko vložte do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.



Nenasazujte zpět víčko jehly.

Nádobu na odpad uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.



Příbalová informace: informace pro uživatele

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat.
3. Jak se přípravek Dupixent používá.
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dupixent uchovávat.
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dupixent a k čemu se používá

Co je přípravek Dupixent

Přípravek Dupixent obsahuje léčivou látku dupilumab.

Dupilumab je monoklonální protilátka (typ specializované bílkoviny), která blokuje účinek proteinů (bílkovin) s názvem IL-4 a IL-13. Oba tyto proteiny hrají zásadní roli při vzniku příznaků a projevu atopické dermatitidy a astmatu.

K čemu se přípravek Dupixent používá

Přípravek Dupixent se používá k léčbě dospělých a dospívajících od 12 let a starších se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, označovanou též jako atopický ekzém. Přípravek Dupixent se rovněž používá k léčbě dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkou atopickou dermatitidou (viz bod Děti a dospívající). Přípravek Dupixent se může používat buď samostatně, nebo společně s léky proti ekzému, které si aplikujete na kůži.

Přípravek Dupixent se používá spolu s dalšími léky k léčbě astmatu jako udržovací léčba těžkého astmatu u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších), u nichž astma není kontrolováno pomocí stávajících léků.

Jak přípravek Dupixent účinkuje

Použití přípravku Dupixent k léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému) může zlepšit stav kůže a omezit svědění. Přípravek Dupixent také prokázal zlepšení příznaků bolesti, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou. Přípravek Dupixent navíc pomáhá zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

Přípravek Dupixent pomáhá předcházet těžkým záchvatům (novému vzplanutí, exacerbacím) astmatu a může zlepšit Vaše dýchání. Přípravek Dupixent může rovněž pomoci snížit množství léků z jiné

skupiny, které potřebujete ke kontrole astmatu, nazývaných perorální kortikosteroidy (užívané ústy), a přitom předejít těžkým záchvatům astmatu a zlepšit Vaše dýchání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dupixent používat

Nepoužívejte Dupixent

- jestliže jste alergický(á) na dupilumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Dupixent používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dupixent se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Přípravek Dupixent **není záchranný lék** a nemá se používat k léčbě náhlého astmatického záchvatu.

Alergické reakce

- Přípravek Dupixent může vzácně způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně alergických (hypersenzitivních) reakcí a anafylaktické reakce a angioedém. Tyto reakce se mohou objevit během minut až do sedmi dnů po podání přípravku Dupixent. Při používání přípravku Dupixent proto musíte sledovat, zda se u Vás nevyskytují příznaky těchto stavů (např. potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka, mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak), horečka, pocit celkové nemoci, zduření lymfatických (mízních) uzlin, kopřivka, svědění, bolest kloubů, kožní vyrážka). Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4 v části „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud zaznamenáte jakékoliv příznaky alergické reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

Eozinofilní stav

- U pacientů užívajících přípravky k léčbě astmatu se může vzácně rozvinout zánět krevních cév nebo plic v důsledku zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (eozinofilie).
- Není známo, zda tento stav způsobuje přípravek Dupixent. Takový stav se obvykle, nikoliv ale vždy, objevuje u lidí, kteří rovněž užívají steroidní přípravek, jenž je právě vysazován nebo jehož dávka je snižována.
- Pokud se u Vás projeví kombinace příznaků, jako je onemocnění podobné chřipce, mravenčení nebo necitlivost rukou nebo nohou, zhoršení plicních příznaků a/nebo vyrážka, ihned informujte svého lékaře.

Parazitární infekce (infekce střevními parazity)

- Přípravek Dupixent může oslabit Vaši odolnost vůči infekcím způsobeným parazity. Pokud již máte parazitární infekci, měl(a) byste podstoupit odpovídající léčbu před zahájením léčby přípravkem Dupixent.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud máte průjem, plynatost, žaludeční potíže, mastnou stolicí nebo trpíte dehydratací, protože by se mohlo jednat o příznaky parazitární infekce.
- Pokud žijete v oblasti, kde jsou tyto infekce časté, nebo pokud cestujete do takové oblasti, informujte svého lékaře.

Astma

Pokud máte astma a užíváte léky na astma, neměňte ani nepřerušujte léčbu astmatu, pokud se neporadíte se svým lékařem. Poradte se svým lékařem dříve, než ukončíte léčbu přípravkem Dupixent, případně pokud astma během léčby tímto přípravkem nebude kontrolováno nebo se zhorší.

Oční potíže

Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv nové nebo zhoršující se oční potíže, včetně bolesti očí nebo změny vidění.

Děti a dospívající

- Předplněné pero Dupixent není určeno k použití u **dětí mladších 12 let**. V případě dětí ve věku od 6 do 11 let s atopickou dermatitidou se obraťte na svého lékaře, který Vám předepíše vhodnou předplněnou injekční stříkačku přípravku Dupixent.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí do 6 let s atopickou dermatitidou dosud nejsou známy.
- Bezpečnost a přínosy přípravku Dupixent u dětí do 12 let s astmatem dosud nejsou známy.

Další léčivé přípravky a Dupixent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka

- o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte podstoupit očkování.

Další léčivé přípravku k léčbě astmatu

Přípravky k léčbě astmatu nevysazujte ani nesnižujte jejich dávku bez rady s lékařem.

- Tyto přípravky (zejména léky označované jako *kortikosteroidy*) se musí vysazovat postupně.
- To má být provedeno pod přímým dohledem lékaře a v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Dupixent.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Účinky tohoto přípravku u těhotných žen nejsou známy; proto je vhodné vyhnout se používání přípravku Dupixent v těhotenství, pokud Vám lékař jeho použití výslovně nedoporučí.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Dupixent. Obojí zároveň není vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Dupixent ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Dupixent obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Dupixent používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Dupixent podává

Přípravek Dupixent se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

Jaké množství přípravku Dupixent se podává

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Dupixent je pro Vás vhodná.

Doporučená dávka pro dospívající s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

Doporučená dávka pro děti s atopickou dermatitidou

Doporučená dávka přípravku Dupixent pro děti (ve věku od 6 do 11 let) s atopickou dermatitidou vychází z tělesné hmotnosti:

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

* Dávka může být na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg každý druhý týden.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty s astmatem (ve věku od 12 let a starší)

Pro většinu pacientů s těžkým astmatem je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 400 mg (dvě 200mg injekce),
- následovaná dávkou 200 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Pro pacienty s těžkým astmatem, kteří užívají kortikosteroidy ústy, nebo pro pacienty s těžkým astmatem a současně se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou nebo u dospělých pacientů se současně probíhající těžkou chronickou rinosinusitidou s nosními polypy je doporučená dávka přípravku Dupixent následující:

- úvodní dávka 600 mg (dvě injekce po 300 mg),
- následovaná dávkou 300 mg podávanou každý druhý týden injekcí pod kůži.

Injekce přípravku Dupixent

Přípravek Dupixent se podává (aplikuje) injekcí pod kůži (subkutánní injekcí). Vy a Váš lékař nebo zdravotní sestra si rozhodnete, zda si budete aplikovat injekci přípravku Dupixent samostatně.

Před tím, než si budete injekce přípravku Dupixent podávat sám(sama), musíte být řádně zaškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou. Injekci přípravku Dupixent Vám rovněž může aplikovat pečovatel, a to po řádném zaškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Jedno předplněné pero obsahuje jednu dávku přípravku Dupixent (200 mg). Předplněným perem netřepejte.

Před použitím přípravku Dupixent si pozorně přečtete „Návod k použití“ pro předplněné pero.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dupixent, než jste měl(a), nebo jste si aplikoval(a) dávku příliš brzy, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dupixent

Jestliže jste zapomněl (a) použít přípravek Dupixent, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dupixent

Nepřestávejte používat přípravek Dupixent bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Dupixent může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně vzácných alergických (hypersenzitivních) reakcí zahrnujících anafylaktické reakce; mezi příznaky alergické reakce nebo anafylaktické reakce patří:

- potíže s dýcháním
- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- mdloby, závrať, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- horečka
- celkový pocit nemoci
- zduřené lymfatické (mízní) uzliny
- kopřivka
- svědění
- bolest kloubů
- kožní vyrážka

Pokud se u Vás vyskytne alergická reakce, přestaňte používat přípravek Dupixent a okamžitě se poraďte se svým lékařem.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- reakce v místě injekce (například zarudnutí, otok, svědění a bolest)
- zarudnutí a svědění očí
- oční infekce
- opary (na rtech a kůži)
- bolest kloubů (artralgie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- otok obličeje, rtů, úst, hrdla nebo jazyka (angioedém)
- svědění, zarudnutí a otok očních víček
- zánět povrchu oka, někdy s rozmazaným viděním (keratitida)
- vyrážka v obličeji nebo zarudnutí
- suchost očí

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- vředy na rohovce, někdy s rozmazaným viděním (ulcerózní keratitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dupixent uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). V případě potřeby lze předplněná pera uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 14 dnů. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do místa uvedeného na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dnů.

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

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, zbarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dupixent obsahuje

- Léčivou látkou je dupilumabum.
Jedno předplněné pero obsahuje dupilumabum 200 mg v 1,14 ml injekčního roztoku (injekci).
- Dalšími složkami jsou arginin-hydrochlorid, histidin, polysorbát 80 (E433), trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová (E260), sacharosa, voda pro injekci.

Jak přípravek Dupixent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dupixent je čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok dodávaný v předplněném peru.

Přípravek Dupixent je dostupný ve formě 200mg předplněného pera, v balení obsahujícím 1, 2, 3 nebo 6 předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

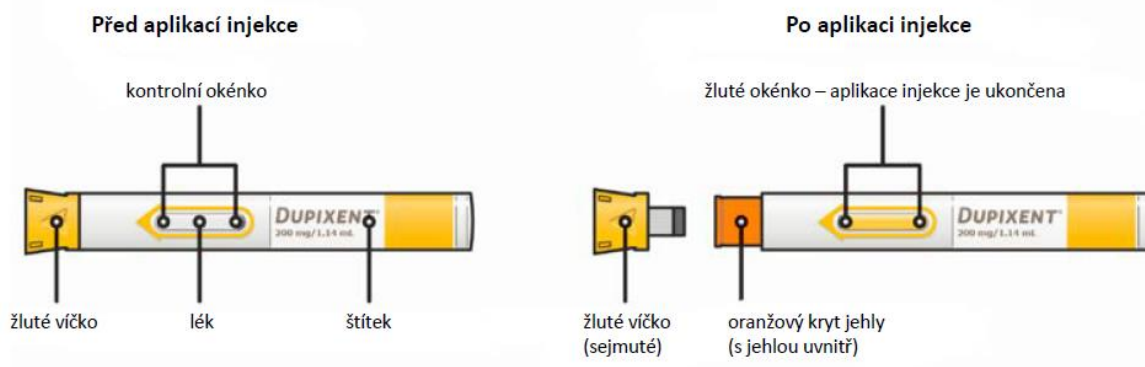
Tato příbalová informace byla naposledy revidována 11/2021.

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

Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru dupilumabum

Návod k použití

Jednotlivé části předplněného pera Dupixent jsou znázorněny na následujícím obrázku.



Důležité informace

Jedná se o předplněné pero určené k jednorázovému použití, které obsahuje 200 mg přípravku Dupixent a používá se k aplikaci injekce pod kůži (tzv. subkutánní injekci).

Nepokoušejte se aplikovat si injekci samostatně ani si nenechávejte injekci aplikovat od jiné osoby, dokud neobdržíte náležité zaškolení od zdravotnického pracovníka. U dospívajících ve věku 12 let a starších se doporučuje, aby byl přípravek Dupixent podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. Předplněné pero Dupixent je určeno pouze k použití u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

- Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte všechny pokyny.
- Zeptejte se svého lékaře, jak často si budete muset injekci aplikovat.
- Při každé injekci změňte místo vpichu.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud dojde k jeho poškození.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí žluté víčko nebo pokud není bezpečně připevněno.
- **Vyvarujte se** stisknutí nebo doteku oranžového krytu jehly prsty.
- **Neaplikujte** si injekci přes oblečení.
- **Neodstraňujte** žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.
- **Nenasazujte** žluté víčko zpět na předplněné pero.
- **Nepoužívejte** předplněné pero opakovaně.

Jak přípravek Dupixent uchovávat

- Uchovávejte předplněné pero (pera) a všechny léky mimo dosah dětí.
- Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněná pera v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- **Neuchovávejte** předplněná pera při pokojové teplotě (< 25 °C) déle než 14 dní. Pokud potřebujete trvale vyjmout krabičku z chladničky, запиšte datum vyjmutí do vyhrazeného prostoru na vnějším obalu a použijte přípravek Dupixent do 14 dní.
- Předplněným perem nikdy **netřepejte**.
- Předplněné pero **neohřívejte**.
- **Chraňte** předplněné pero před mrazem.
- **Nevystavujte** předplněné pero přímému slunečnímu světlu.

A: Příprava

A1. Připravte si pomůcky

Zkontrolujte, zda máte následující:

- Dupixent předplněné pero
- 1 tampon navlhčený v alkoholu*
- 1 vatový tampon nebo gáza*
- nádoba na ostrý odpad, kterou nelze propíchnout* (viz krok D)

**Položky, které nejsou součástí balení*

A2. Zkontrolujte údaje na štítku

- Zkontrolujte, zda máte správný lék a správnou dávku.



A3. Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP)

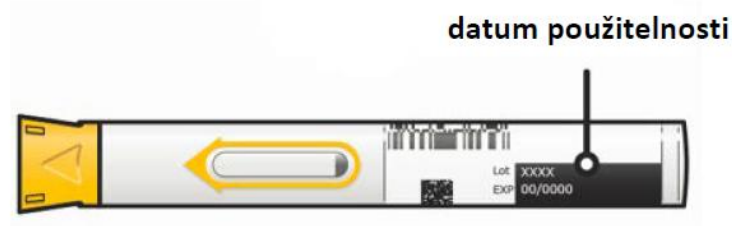
- Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP).



Nepoužívejte předplněné pero, pokud má prošlou dobu použitelnosti.



Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



A4. Zkontrolujte lék

Prohlédněte si lék přes kontrolní okénko na předplněném peru.

Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý.

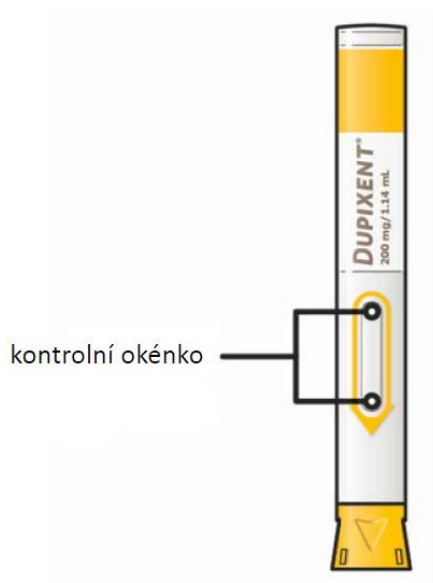
Poznámka: Můžete vidět vzduchovou bublinku; to je normální.



Nepoužívejte předplněné pero, pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje vločky nebo částice.



Nepoužívejte předplněné pero, pokud je kontrolní okénko žluté.



A5: Počkejte 30 minut

Položte předplněné pero na rovný povrch a nechte jej vytemperovat (ohřát) na pokojovou teplotu (do 25 °C) po dobu nejméně 30 minut.

- ⚠ Neohřívejte předplněné pero v mikrovlnné troubě, horké vodě ani na přímém slunci.
- ⚠ Nenechávejte předplněné pero na přímém slunci.
- ⚠ Neuchovávejte přípravek Dupixent při pokojové teplotě déle než 14 dní.



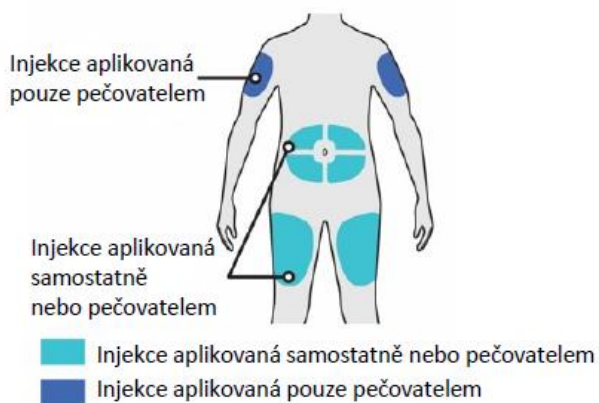
B. Volba místa vpichu

B1. Doporučenými místy vpichu jsou:

- **Stehno**
- **Břicho** s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku.
- Pokud Vám dávku aplikuje pečovatel, můžete zvolit také vnější **horní část paže**.

Každou injekci přípravku Dupixent aplikujte do jiného místa.

- ⚠ Neaplikujte si injekci přes oblečení.
- ⚠ Neaplikujte si injekci do míst s citlivou nebo poškozenou kůží nebo do míst s výskytem modřin nebo jizev.



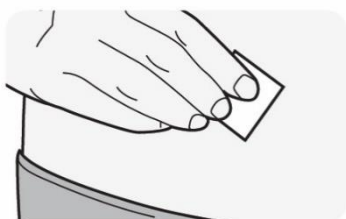
B2. Umyjte si ruce



B3. Připravte místo vpichu

- Očistěte kůži ve zvoleném místě tamponem navlhčeným v alkoholu.
- Před podáním injekce nechte očištěné místo na kůži uschnout.

⚠ Až do podání injekce se nedotýkejte očištěné oblasti v místě vpichu ani na toto místo nefoukejte.



C. Podání injekce

C1. Sejměte žluté víčko.

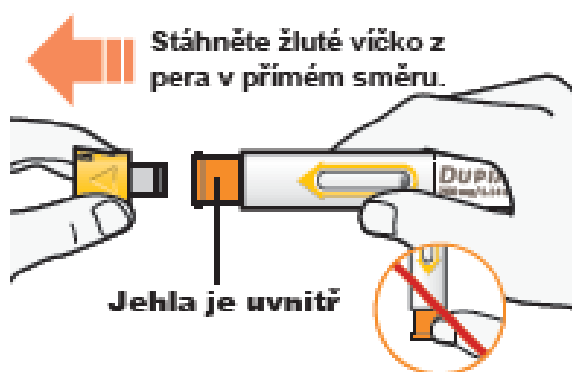
Stáhněte žluté víčko.

Neotáčejte žlutým víčkem.

Nesundávejte žluté víčko, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

Nestlačujte oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.

⚠ Jakmile žluté víčko sejmete z předplněného pera, už ho nenasazujte zpět.



C2. Přiložte pero

- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži a předplněné pero přitom držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.
- Oranžový kryt jehly přiložte na kůži zhruba pod úhlem 90 stupňů.

 **Nestlačujte oranžový kryt jehly ani se ho nedotýkejte prsty. Uvnitř je jehla.**

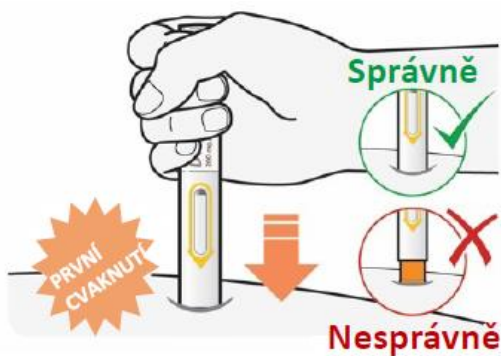


C3. Pero přitlačte

Předplněné pero pevně přitlačte na kůži, až už nebude oranžový kryt jehly vidět, a držte jej.

- Když podávání injekce začne, ozve se cvaknutí.
- Kontrolní okénko se začne barvit do žluta.

Aplikace injekce může trvat až 20 sekund.



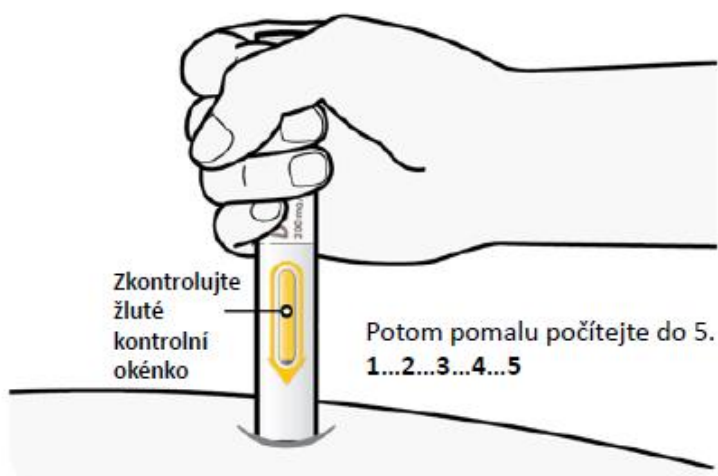
C4. Pero pevně držte

Předplněné pero nadále pevně přidržujte přitisknuté na kůži.

- Je možné, že uslyšíte druhé cvaknutí.
- Zkontrolujte, zda se barva celého kontrolního okénka změnila na žlutou.
- Poté pomalu počítejte do 5.
- Následně odtáhněte pero od kůže. Aplikace injekce je dokončena.

Pokud se kontrolní okénko úplně nezbarvilo do žluta, pero vytáhněte z kůže a zatelefonujte svému lékaři.

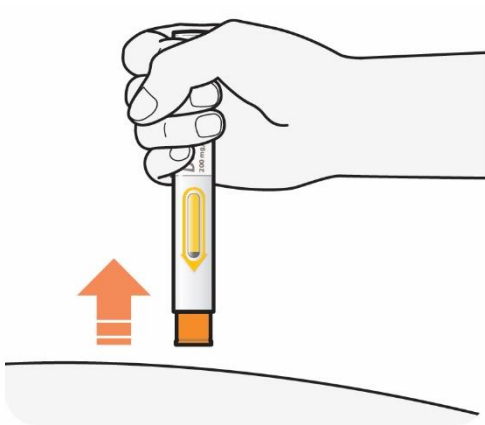
⚠ Nepodávejte si druhou dávku, aniž byste se předem poradil(a) se svým lékařem.



C5. Vytáhnutí pera

- Po dokončení podání injekce předplněné pero vytáhněte z kůže rovně nahoru a ihned zlikvidujte, jak je popsáno v bodě D.
- Pokud se objeví krev, přitlačte opatrně na místo vpichu vatový tampon nebo gázu.

⚠ Netřete si a nemasírujte místo vpichu po podání injekce.



D. Likvidace

- Použité předplněné pero (s jehlou uvnitř) a žluté víčko vložte hned po použití do nádoby na ostré předměty, kterou nelze propíchnout.

Nevyhazujte předplněná pera (s jehlou uvnitř) a žlutá víčka do domácího odpadu.



Nenasazujte zpět žluté víčko.

