**Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.** Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml). Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu: Każdy wstrzykiwacz do jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml). Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bladożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9. **Wskazania do stosowania:** Atopowe zapalenie skóry: *Dorośli i młodzież:* Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. *Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat:* Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. Astma: *Dorośli i młodzież:* Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:* Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Świerzbiączka guzkowa (PN, ang. *Prurigo Nodularis*): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE, ang. *Eosinophilic Esophagitis*): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab. Dawkowanie: *Atopowe zapalenie skóry: Dorośli:* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. *Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat: masa ciała pacjenta poniżej 60 kg: dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), kolejne dawki (co dwa tygodnie) 200 mg; masa ciała pacjenta 60 kg lub więcej: dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), kolejne dawki (co dwa tygodnie) 300 mg. *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat: masa ciała pacjenta 15 kg do mniej niż 60 kg: dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia, kolejne dawki 300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia; masa ciała pacjenta 60 kg lub więcej: dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), kolejne dawki 300 mg co dwa tygodnie (Q2W). * dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza. *Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat:* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: masa ciała pacjenta 5 kg do mniej niż 15 kg: dawka początkowa 200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg), kolejne dawki 200 mg co 4 tygodnie (Q4W); masa ciała pacjenta 15 kg do mniej niż 30 kg: dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg), kolejne dawki 300 mg co 4 tygodnie (Q4W). Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz,

szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu. *Astma:* *Dorośli i młodzież*: Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to: w przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat: masa ciała 15 kg do mniej niż 30 kg: dawka początkowa i kolejne dawki: 100 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W); masa ciała 30 kg do mniej niż 60 kg: dawka początkowa i kolejne dawki: 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W); masa ciała 60 kg lub więcej: dawka początkowa i kolejne dawki: 200 mg co dwa tygodnie (Q2W). W przypadku dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, należy stosować dawkowanie zalecane u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry. Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta. *Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP):* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie. *Świerzbiączka guzkowa (PN):* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podania miejscowego lub bez nich. Dane z badań klinicznych oceniających PN są dostępne dla pacjentów leczonych przez okres do 24 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia PN. *Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE):* Zalecane dawkowanie dupilumabu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dawka 300 mg raz na tydzień (QW). Nie badano stosowania dupilumabu w dawce 300 mg QW u pacjentów z EoE o masie ciała poniżej 40 kg. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Badano stosowanie dupilumabu w dawce 300 mg QW przez okres do 52 tygodni. Nie badano podawania leku przez okres dłuższy niż 52 tygodnie. Pominięta dawka: W przypadku pominięcia dawki podawanej raz na tydzień, należy podać dawkę jak najszybciej, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia. W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia. W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia. Szczególne grupy pacjentów: *Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat):* Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Masa ciała:* Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą i EoE w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub z CRSwNP lub z PN. *Dzieci*

*i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała <5 kg. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z PN w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z EoE w wieku poniżej 12 lat. Sposób podawania: Podanie podskórne. Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji. Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia" na końcu ulotki dołączonej do opakowania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nagłe zaostrzenia astmy: Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Kortykosteroidy: Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne. Reakcje nadwrażliwości: Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęki naczynioruchowe występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu. Choroby eozynofilowe: Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającemu EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie. Zakażenie robakami pasożytniczymi: Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać

leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciwrobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej. Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki: Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki. Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne. Pacjenci ze współistniejącą astmą: Pacjenci stosujący dupilumab ze współistniejącą astmą nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu. Szczepienia: Należy unikać jednoczesnego podawania żywych i żywych atenuowanych szczepionek z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Nie są dostępne dane kliniczne, które mogłyby stanowić podstawę bardziej szczegółowych wytycznych dotyczących podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych dupilumabem. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom. Zawartość sodu: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się, za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*:* Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. U pacjentów z EoE zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki. *Zestawienie działań niepożądanych:* Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przedstawione poniżej uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym. Wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Często: Zapalenie spojówek*, opryszczka jamy ustnej*, eozynofilia, alergiczne zapalenie spojówek*, ból stawów[#], odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie). Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy[#], zapalenie rogówki*[#], zapalenie powiek*[†], świąd oka*[†], zespół suchego oka*[†], wysypka na twarzy[#]. Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, choroba posurowicza, reakcje podobne do choroby posurowiczej, wrzodziejące zapalenie rogówki*[†#]. * zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry. [†] częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często. [#] zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Opis wybranych działań niepożądanych *Reakcje nadwrażliwości:* Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego, choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu. *Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki:* Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do

zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP i PN, częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP lub PN nie odnotowano przypadków wystąpienia zapalenia rogówki. Wśród pacjentów z EoE, częstość występowania zapalenia spojówek była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju EoE nie stwierdzono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki. *Wyprysk opryszczkowy:* Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225). *Eozynofilia:* U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy i CRSwNP, średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofilów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofilów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofilów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z PN nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofilów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EoE, średnia i mediana liczby eozynofilów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania (w częściach A i B badania TREET). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥5000 komórek/mikrolitr) odnotowano u <2% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2; TREET części A i B). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (⩾5 000 komórek/mikrolitr) odnotowano u 8,4% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofilów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia. *Zakażenia:* W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52 tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,0% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST, ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,4% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących CRSwNP. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PN.

W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EoE, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab (32,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (24,8%). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. *Immunogenność:* Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania. U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z PN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 3 lat. U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące. U około 1% pacjentów z EoE, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW lub 300 mg Q2W przez 24 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; 0% pacjentów wykazywało trwałe odpowiedzi ADA, a około 0,5% miało przeciwciała neutralizujące. Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące. U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowiczej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA. Dzieci i młodzież: *Atopowe zapalenie skóry*: *Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)*: Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1652) z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry. *Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat:* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS oceniano w badaniu (AD-1539) z udziałem 161 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w którym uwzględniono podgrupę 124 pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry. *Astma*: *Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* Do 52-tygodniowego badania QUEST włączono łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 89 uczestników z grupy młodzieży, którzy zostali włączeni do otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (TRAVERSE). W ramach tego badania pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w badaniu

TRAVERSE był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach z udziałem pacjentów z astmą w okresie do 52 tygodni leczenia. *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat:* U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie VOYAGE) zgłoszono występowanie owsicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie otrzymującej dupilumab i żadnego w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie przypadki owsicy były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a pacjenci otrzymali leczenie przeciwrobacze bez przerywania leczenia dupilumabem. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofilów ≥ 3 000 komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem. *EoE:* Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EoE. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania: *Atopowe zapalenie skóry*: Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526, AD-1652 oraz AD-1539. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry. W wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 357 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 148 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach. *Astma*: Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia. *CRSwNP*: Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z CRSwNP obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu. *Eozynofilowe zapalenie przełyku:* Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 03/2023.

Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francja.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/17/1229/001-002, EU/1/17/1229/004-006, EU/1/17/1229/008 (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce), EU/1/17/1229/017-018, EU/1/17/1229/020, EU/1/17/1229/026-028 (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu). Informacji w Polsce udziela: Sanofi-Aventis Sp. z.o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.