

**Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.** Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce: Każda ampulko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml). Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu: Każdy wstrzykiwacz jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml). Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Ten lek zawiera 2,28 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 200 mg (1,14 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne. Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do białego, 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (wGKS) 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (wGKS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Eozynofilowe zapalenie przetyku (EZP): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przetyku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej. Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe H1 i u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE z powodu PPS. **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: dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

*Dzieci w wieku od 6 do 11 lat* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat: masa ciała 15 kg do mniej niż 30 kg: dawka początkowa i kolejne dawki: 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). Dawkowanie zalecane u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, podano w zaleceniach 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. Zaleca się, aby redukcję steroidu przeprowadzać 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.

*Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)*: Zalecana dawka dupilumabu dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg: masa ciała 15 kg do mniej niż 30 kg: dawka 200 mg co dwa tygodnie (Q2W); masa ciała 30 kg do mniej niż 40 kg: dawka 300 mg co dwa tygodnie (Q2W); masa ciała 40 kg lub więcej: dawka 300 mg co tydzień (QW). Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

*Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS)*: *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. *Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z PPS\*: masa ciała od 15 do poniżej 30 kg: dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie po 300 mg) 1. dnia, następnie 300 mg 15. dnia, kolejne dawki 300 mg co cztery tygodnie (Q4W), zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia; masa ciała od 30 do poniżej 60 kg: dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), kolejne dawki 200 mg co dwa tygodnie (Q2W); masa ciała 60 kg lub więcej: dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), kolejne dawki 300 mg co dwa tygodnie (Q2W). \* u pacjentów o masie ciała od 5 do poniżej 15 kg zalecana dawka wynosi 200 mg co 4 tygodnie (Q4W).

*Dzieci w wieku od 2 do 5 lat* Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 2 do 5 lat: masa ciała od 5 do poniżej 15 kg: dawka początkowa i kolejne dawki 200 mg co cztery tygodnie (Q4W); masa ciała od 15 do poniżej 30 kg: dawka początkowa i kolejne dawki 300 mg co cztery tygodnie (Q4W). Nie badano podawania dupilumabu w leczeniu PPS przez czas dłuższy niż 24 tygodnie. Po 24 tygodniach należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia PPS.

*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* Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). *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 w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub PPS. *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 oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z EZP w wieku poniżej 1 r.ż. lub o masie ciała  $< 15$  kg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dupilumabu u dzieci z PPS w wieku poniżej 2 lat. **Sposób podawania:** Podanie podskórne Dupilumab we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dupilumab w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych. Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia. 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. W przypadku wskazań, które wymagają dawki początkowej 400 mg (patrz Dawkowanie) podać dwa wstrzyknięcia po 200 mg kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Unikać wstrzykiwania dupilumabu 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 należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) opiekunów w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania. U dzieci w wieku 12 lat i starszych zaleca się podawanie dupilumabu przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Zaleca się, aby u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 roku życia dupilumab był podawany przez opiekuna. **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 lub POChP:** Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów lub nagłych zaostrzeń astmy lub POChP. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. **Kortykosteroidy:** Zaleca się, aby nie przerywać nagle 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), natychmiast przerwać podawanie dupilumabu i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu. 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 PZZPzPN, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadające EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie. Zakażenie robakami pasożytniczymi: Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej. 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. Zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinię się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne. Pacjenci ze współistniejącą astmą: Zalecić pacjentom ze współistniejącą astmą stosującym dupilumab, aby nie korygowali i nie zaprzestawali leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjentów ze współistniejącą astmą należy poddać 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 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Polisorbat 80 (E433) Ten lek zawiera 2,28 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 200 mg (1,14 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PZZPzPN 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 EZP, POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia lub krwiaka w miejscu

wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia i zapalenia skóry w miejscu wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci wysypki 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 uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PZZPzPN. 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 ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). 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 i 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 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą i POChP, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z PZZPzPN i świerzbieżką guzkową (ŚG), częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie otrzymującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wśród pacjentów z EZP i PPS częstość występowania zapalenia spojówek była niska i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju PZZPzPN, ŚG, EZP i PPS 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 5 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym,

otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225). *Eozynofilia*: U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy, PZZPzPN, POChP i PPS 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 5 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z ŚG nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofilów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EZP i POChP, 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 badaniach BOREAS i NOTUS). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ( $\geq 5000$  komórek/mikrolitr) obserwowano u  $< 3\%$  pacjentów leczonych dupilumabem oraz u  $< 0,5\%$  pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, badania PRIME i PRIME2; TREET części A i B; BOREAS i NOTUS, badania CUPID A, B i C). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ( $\geq 5000$  komórek/mikrolitr) obserwowano 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 5 letniej obserwacji. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u  $1,0\%$  pacjentów otrzymujących dupilumab i  $1,1\%$  pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST, ciężkie zakażenia zgłoszono u  $1,3\%$  pacjentów otrzymujących dupilumab i  $1,4\%$  pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PZZPzPN. 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 ŚG. 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 po 24 tygodniach leczenia w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EZP, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab ( $32,0\%$ ) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ( $24,8\%$ ). Ogólna częstość występowania zakażeń była liczbowo większa w grupie placebo ( $41,2\%$ ) w porównaniu z grupą dupilumabu ( $35,8\%$ ) w badaniu EoE KIDS (część A). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u  $0,5\%$  pacjentów leczonych dupilumabem i u  $0\%$  pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu EoE KIDS (część A) nie zgłoszono żadnych poważnych zakażeń. W kategorii „zakażenia górnych dróg oddechowych”, obejmującej szereg terminów, w tym między innymi COVID-19, zapalenie zatok i infekcję górnych dróg oddechowych, wartości były liczbowo wyższe w grupie dupilumabu ( $17,2\%$ ) w porównaniu z placebo ( $10,3\%$ ) w badaniu EoE TREET (części A i B), a także w grupie dupilumabu

(26,9%) w porównaniu z placebo (20,6%) w badaniu EoE KIDS (część A). W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących POChP. Ciężkie zakażenia zgłaszano u 4,9% pacjentów leczonych dupilumabem i 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z badań CUPID (A, B i C) nie obserwowano zwiększenia całkowitej częstości występowania zakażeń podczas stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia obserwowano u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu PKM16982 u dzieci leczonych dupilumabem nie obserwowano ciężkich zakażeń.

**Immunogenność** Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlękowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania. U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub PZZPzPN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlękowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z ŚG, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat. U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał (ADA) i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlękowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące. U około 1% pacjentów z EZP w wieku 1 r.ż. i starszych, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  kg do  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  kg do  $< 30$  kg) lub 100 mg Q2W ( $\geq 5$  kg do  $< 15$  kg) przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; przeciwciała ADA nie utrzymywały się przez długi czas ani nie miały charakteru przeciwciał neutralizujących. U około 8% pacjentów z POChP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 3% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U około 4,7% dorosłych pacjentów z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W, i młodzieży z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 0,5% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U żadnych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q4W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, nie stwierdzono dodatkowej odpowiedzi przeciwciał ADA na dupilumab. Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u do 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i do 2% miało przeciwciała neutralizujące. U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowicznej ( $< 0,1\%$ ) z towarzyszącym wysokim mianem ADA.

**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. Atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp: Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 27 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry rąk i stóp (AD-1924). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów przez 16 tygodni był zgodnym z profilem bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy i starszych z umiarkowanym do ciężkiego AZS. 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 przeciworobacze bez przerywania leczenia dupilumabem. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofiliów  $\geq 3\ 000$  komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszyły się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia. EZP: Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat): Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych. Dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat: Bezpieczeństwo dupilumabu oceniano w badaniu z udziałem 101 dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP (EoE KIDS część A). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów do tygodnia 16 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u osób dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP. Łącznie 98 pacjentów, którzy ukończyli część A, miało

możliwość wzięcia udziału w 36-tygodniowym okresie aktywnego leczenia kontynuacyjnego (część B badania EoE KIDS). Profil bezpieczeństwa dupilumabu do tygodnia 52 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w tygodniu 16. *Przewlekła pokrzywka spontaniczna: Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 12 młodocianych uczestników w wieku od 12 do 17 lat z PPS włączonych do badania CUPID (badanie A, B i C). Zdarzenie niepożądane zgłoszono u jednego młodocianego uczestnika leczonego dupilumabem. *Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat):* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 18 dzieci w wieku od 2 do 11 lat z PPS włączonych do badania PKM16982 i CUPID (badanie A i C). Te dane były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z PPS leczonych dupilumabem. *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 wielośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach. *Astma:* Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia. *PZZPzPN:* Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z PZZPzPN obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu. *Eozynofilowe zapalenie przetyku:* Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (TREET część C) oraz u dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat (EoE KIDS część B) był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu w badaniu TREET części A i B oraz w 16 tygodniu w badaniu EoE KIDS część A. 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 04/2026.

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/1/17/1229/009-010, EU/1/17/1229/012 (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce), EU/1/17/1229/013-014, EU/1/17/1229/016, EU/1/17/1229/023-025 (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu). Informacji w Polsce udziela: Sanofi Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, tel. (22) 2800000.

**Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.** Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce: Każda ampulko-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. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Ten lek zawiera 4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg (2 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne. 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach 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 eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w średnich lub dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Świerzbączka guzkowa (ŚG): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbączką guzkową (ŚG), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany u dorosłych jako uzupełniające leczenie podtrzymujące niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi, w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni. Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS): Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe H1 i u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE z powodu PPS.

**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 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: 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). Dawkowanie zalecane u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, podano w zaleceniach 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. Zaleca się, aby redukcję steroidu przeprowadzać 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 nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN): 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 PZZPzPN. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie. Świerzbiczna guzkowa (ŚG): 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 ŚG 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 ŚG. Eozynofilowe zapalenie przelyku (EZP): Zalecana dawka dupilumabu dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg: masa ciała 15 kg do mniej niż 30 kg: dawka 200 mg co dwa

tygodnie (Q2W); masa ciała 30 kg do mniej niż 40 kg: dawka 300 mg co dwa tygodnie (Q2W); masa ciała 40 kg lub więcej: dawka 300 mg co tydzień (QW). Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. *Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)*: Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Nie badano dawkowania leku przez okres dłuższy niż 52 tygodnie. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź terapeutyczna po 52 tygodniach leczenia POChP. *Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS)*: 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. Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat) Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z PPS\*: masa ciała od 15 do poniżej 30 kg: dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie po 300 mg) 1. dnia, następnie 300 mg 15. dnia, kolejne dawki 300 mg co cztery tygodnie (Q4W), zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia; masa ciała od 30 do poniżej 60 kg: dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), kolejne dawki 200 mg co dwa tygodnie (Q2W); masa ciała 60 kg lub więcej: dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), kolejne dawki 300 mg co dwa tygodnie (Q2W). \* u pacjentów o masie ciała od 5 do poniżej 15 kg zalecana dawka wynosi 200 mg co 4 tygodnie (Q4W). Dzieci w wieku od 2 do 5 lat Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 2 do 5 lat: masa ciała od 5 do poniżej 15 kg: dawka początkowa i kolejne dawki 200 mg co cztery tygodnie (Q4W); masa ciała od 15 do poniżej 30 kg: dawka początkowa i kolejne dawki 300 mg co cztery tygodnie (Q4W). Nie badano podawania dupilumabu w leczeniu PPS przez czas dłuższy niż 24 tygodnie. Po 24 tygodniach należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia PPS. 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 następczej 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*: Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). *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 EZP w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry, PZZPzPN, ŚG, POChP lub PPS. *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 PZZPzPN w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ŚG w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z EZP w wieku poniżej 1 r.ż. lub o masie ciała  $< 15$  kg. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dupilumabu u dzieci z POChP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dupilumabu u dzieci z PPS w wieku poniżej 2 lat. Sposób podawania: Podanie podskórne. Dupilumab we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dupilumab w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych. Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest

przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia. 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. W przypadku wskazań, które wymagają dawki początkowej 600 mg (patrz Dawkowanie), podawać dwa wstrzyknięcia po 300 mg kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Unikać wstrzykiwania dupilumabu w okolice 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 należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) opiekunów w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania. U dzieci w wieku 12 lat i starszych zaleca się podawanie dupilumabu przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Zaleca się, aby u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 roku życia dupilumab był podawany przez opiekuna. **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 lub POChP: Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów lub nagłych zaostrzeń astmy lub POChP. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego. Kortykosteroidy: Zaleca się, aby nie przerywać nagle 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), natychmiast przerwać podawanie dupilumabu 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 ziarniniakowości 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 PZZPzPN, 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 ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie. Zakażenie robakami pasożytniczymi: Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciworobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat,

które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej. 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. 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: Zalecić pacjentom ze współistniejącą astmą stosującym dupilumab, aby nie korygowali i nie zaprzestawali leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjentów ze współistniejącą astmą należy poddać 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”. Polisorbat 80 (E433): Ten lek zawiera 4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg (2 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne. Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PZZPzPN 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 EZP, POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia lub krwiaka w miejscu wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia i zapalenia skóry w miejscu wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci wysypki 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 PZZPzPN. 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 ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). 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 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą i POChP, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z PZZPzPN i ŚG, częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wśród pacjentów z EZP i PPS częstość występowania zapalenia spojówek była niska i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju PZZPzPN, ŚG, EZP i PPS 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 5 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225). *Eozynofilia*: U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy, PZZPzPN, POChP i PPS średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z ŚG nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofiliów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). Średnia i mediana liczby eozynofiliów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania u pacjentów z EZP oraz u pacjentów z POChP (BOREAS i NOTUS). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ( $\geq 5000$  komórek/mikrolitr) obserwowano u <3% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2; TREET części A i B; BOREAS i NOTUS; badania CUPID A, B i C). Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ( $\geq 5000$  komórek/mikrolitr) obserwowano u 8,4% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofiliów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia. *Zakażenia*: W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych

analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,0% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST, ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,4% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PZZPzPN. 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 ŚG. 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 po 24 tygodniach leczenia w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EZP, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej dupilumab (32,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (24,8%). Ogólna częstość występowania zakażeń była liczbowo większa w grupie placebo (41,2%) w porównaniu z grupą dupilumabu (35,8%) w badaniu EoE KIDS (część A). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa w badaniach EoE TREET (części A i B), ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu EoE KIDS (część A) nie zgłoszono żadnych poważnych zakażeń. W kategorii „zakażenia górnych dróg oddechowych”, obejmującej szereg terminów, w tym między innymi COVID-19, zapalenie zatok i infekcję górnych dróg oddechowych, wartości były liczbowo wyższe w grupie dupilumabu (17,2%) w porównaniu z placebo (10,3%) w badaniu EoE TREET (części A i B), a także w grupie dupilumabu (26,9%) w porównaniu z placebo (20,6%) w badaniu EoE KIDS (część A). W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących POChP. Ciężkie zakażenia zgłaszano u 4,9% pacjentów leczonych dupilumabem i 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z badań CUPID (A, B i C) nie obserwowano zwiększenia całkowitej częstości występowania zakażeń podczas stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia obserwowano u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu PKM16982 u dzieci leczonych dupilumabem nie obserwowano ciężkich zakażeń. *Immunogenność*: Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością. Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelekowych (ADA, ang. *Antidrug 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 PZZPzPN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwelekowe (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 ŚG, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat. U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U około 9% pacjentów z astmą,

którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące. U około 1% pacjentów z EZP w wieku 1 r.ż. i starszych, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW ( $\geq 40$  kg), 300 mg Q2W ( $\geq 30$  kg do  $< 60$  kg), 200 mg Q2W ( $\geq 15$  kg do  $< 30$  kg) lub 100 mg Q2W ( $\geq 5$  kg do  $< 15$  kg) przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; przeciwciała ADA nie utrzymywały się przez długi czas ani nie miały charakteru przeciwciał neutralizujących. U około 8% pacjentów z POChP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 3% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U około 4,7% dorosłych pacjentów z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W, i młodzieży z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 0,5% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U żadnych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q4W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, nie stwierdzono dodatkowo odpowiedzi przeciwciał ADA na dupilumab. Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u maksymalnie 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i maksymalnie 2% 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. Atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp: Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 27 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry rąk i stóp (AD-1924). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów przez 16 tygodni był zgodnym z profilem bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy i starszych z umiarkowanym do ciężkiego AZS. 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 przeciworobacze bez przerywania leczenia dupilumabem. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofili  $\geq 3\ 000$  komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia. *EZP: Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych. *Dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat:* Bezpieczeństwo dupilumabu oceniano w badaniu z udziałem 101 dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP (EoE KIDS część A). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów do tygodnia 16 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u osób dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP. Łącznie 98 pacjentów, którzy ukończyli część A, miało możliwość wzięcia udziału w 36-tygodniowym okresie aktywnego leczenia kontynuacyjnego (część B badania EoE KIDS). Profil bezpieczeństwa dupilumabu do tygodnia 52 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w tygodniu 16. *Przewlekła pokrzywka spontaniczna: Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 12 młodocianych uczestników w wieku od 12 do 17 lat z PPS włączonych do badania CUPID (badanie A, B i C). Zdarzenie niepożądane zgłoszono u jednego młodocianego uczestnika leczonego dupilumabem. *Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat):* Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 18 dzieci w wieku od 2 do 11 lat z PPS włączonych do badania PKM16982 i CUPID (badanie A i C). Te dane były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z PPS leczonych dupilumabem. *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 wielośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach. *Astma:* Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym

badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia. PZZPzPN: Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z PZZPzPN obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu. *Eozynofilowe zapalenie przełyku*: Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (TREET część C) oraz u dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat (EoE KIDS część B) był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu w badaniu TREET części A i B oraz w 16 tygodniu w badaniu EoE KIDS część A. 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 04/2026.

Rpż – 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/1/17/1229/005-006, 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 Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, tel. (22) 2800000.