

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

Dupilumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo protiv interleukin (IL)-4 receptora alfa koje inhibira signalizaciju putem IL-4/IL-13, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina, koja ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dupixent je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.

Dupixent se može primjenjivati zajedno s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Mogu se koristiti topikalni inhibitori kalcineurina, ali njih treba čuvati isključivo za problematična područja, kao što su lice, vrat te intertriginozna i genitalna područja.

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka, treba je primijeniti što je prije moguće. Nakon toga treba nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 16 tjedana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Ne preporučuje se prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena

Dupixent se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka. Ako bolesniku injekciju daje netko drugi, može se primijeniti i u nadlakticu.

Za početnu dozu od 600 mg potrebno je primijeniti dvije injekcije lijeka Dupixent od 300 mg zaredom na različitim mjestima.

Preporučuje se mijenjati mjesto injiciranja kod svake injekcije. Dupixent se ne smije injicirati u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.

Ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno, bolesnik može samostalno injicirati lijek Dupixent ili mu ga može dati skrbnik. Prije nego što počnu sami primjenjivati lijek, bolesnike i/ili skrbnike treba dobro obučiti kako pripremiti i primijeniti lijek Dupixent, u skladu s Uputama za uporabu navedenima u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Ako dođe do sistemskih reakcija preosjetljivosti (trenutačnih ili odgođenih), treba odmah prekinuti primjenu lijeka Dupixent i uvesti odgovarajuću terapiju. U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni vrlo rijetki slučajevi serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest nakon primjene lijeka Dupixent (vidjeti dio 4.8).

Infekcija helmintima

Bolesnici s poznatim infekcijama helmintima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Dupixent može utjecati na imunosni odgovor protiv infekcija helmintima inhibiranjem signalizacije putem IL-4/IL-13. Bolesnike s postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije uvođenja lijeka Dupixent. Ako se

bolesnici zaraze dok primaju Dupixent i ne odgovaraju na liječenje antihelminticima, liječenje lijekom Dupixent treba prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Događaji povezani s konjunktivitisom

U bolesnika liječenih lijekom Dupixent u kojih se razvije konjunktivitis koji se ne povlači nakon standardnog liječenja potrebno je provesti oftalmološki pregled.

Istodobna astma

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dupixent u liječenju astme nisu ustanovljene. Bolesnici koji istodobno boluju od astme ne smiju prilagođavati ni prekidati terapiju za astmu bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Bolesnike koji istodobno boluju od astme treba pažljivo nadzirati nakon prekida liječenja lijekom Dupixent.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 300 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu se ispitivale sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka Dupixent i živih cjepiva.

Imuni odgovori na cijepljenje ocjenjivali su se u ispitivanju u kojem su se bolesnici s atopijskim dermatitisom liječili dupilumabom u dozi od 300 mg jedanput na tjedan tijekom 16 tjedana. Nakon 12 tjedana primjene dupilumaba bolesnici su bili cijepljeni cjepivom Tdap (ovisnim o T-stanicama) i meningokoknim polisaharidnim cjepivom (neovisnim o T-stanicama), a imuni odgovori ocjenjivali su se 4 tjedna kasnije. Odgovori protutijela i na cjepivo protiv tetanusa i na meningokokno polisaharidno cjepivo bili su slični u bolesnika liječenih dupilumabom i u onih koji su primali placebo. U ispitivanju nisu primijećene štetne interakcije između ijednog od dvaju neživih cjepiva i dupilumaba.

Stoga bolesnici koji se liječe lijekom Dupixent mogu istodobno primiti inaktivirana ili neživa cjepiva.

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s atopijskim dermatitisom ocjenjivali su se učinci dupilumaba na farmakokinetiku supstrata izoenzima CYP. Podaci prikupljeni u tom ispitivanju nisu ukazivali na klinički važne učinke dupilumaba na aktivnost CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP2C9.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni dupilumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Dupixent se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dupilumab u majčino mlijeko niti dolazi li do njegove sistemske apsorpcije nakon ingestije. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Dupixent.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da lijek smanjuje plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dupixent ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja, konjunktivitis, blefaritis i oralni herpes.

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog štetnih događaja u ispitivanjima monoterapije iznosio je 1,9% u skupini koja je primala placebo, 1,9% u skupini koja je primala Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna te 1,5% u skupini koja je primala Dupixent 300 mg svaki tjedan. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava u ispitivanju istodobne primjene s topikalnim kortikosteroidima (TKS) iznosio je 7,6% u skupini koja je primala placebo + TKS, 1,8% u skupini koja je primala Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS te 2,9 % u skupini koja je primala Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka Dupixent ocjenjivala se u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja i u jednom ispitivanju raspona doza u bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. U tih je 5 ispitivanja 1689 bolesnika bilo liječeno supkutanim injekcijama lijeka Dupixent, uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida (TKS) ili bez njih. Ukupno je 305 bolesnika bilo liječeno lijekom Dupixent tijekom najmanje godinu dana.

U Tablici 1 navode se nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima, prikazane prema organskim sustavima i učestalosti, sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/1000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Popis nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	često	konjunktivitis oralni herpes
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	često	eozinofilija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	vrlo rijetko	serumska bolest/reakcije nalik serumskoj bolesti
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	često	alergijski konjunktivitis očni pruritus blefaritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Nakon primjene lijeka Dupixent prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest (vidjeti dio 4.4).

Herpetični ekcem

U 16-tjednim ispitivanjima monoterapije herpetični ekcem prijavljen je u $< 1\%$ bolesnika liječenih lijekom Dupixent i $< 1\%$ onih koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju kombinacije Dupixent + TKS herpetični je ekcem prijavljen u 0,2% bolesnika koji su primali Dupixent + TKS i 1,9% onih koji su primali placebo + TKS.

Eozinofilija

Prolazna eozinofilija prijavljena je u $< 2\%$ bolesnika liječenih lijekom Dupixent.

Infekcije

U 16-tjednim kliničkim ispitivanjima monoterapije ozbiljne infekcije prijavljene su u 1,0% bolesnika koji su primali placebo i 0,5% bolesnika liječenih lijekom Dupixent. U 52-tjednom ispitivanju CHRONOS ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali placebo i 0,2% bolesnika liječenih lijekom Dupixent.

Herpes zoster

U 16-tjednim ispitivanjima monoterapije herpes zoster prijavljen je u < 0,1% bolesnika liječenih lijekom Dupixent i < 1% onih koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju kombinacije Dupixent + TKS herpes zoster prijavljen je u 1% bolesnika koji su primali Dupixent + TKS i 2% onih koji su primali placebo + TKS.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, Dupixent može imati imunogeno djelovanje.

Stvaranje protutijela na lijek u načelu nije bilo povezano s utjecajem na izloženost lijeku Dupixent, njegovu sigurnost ni djelotvornost.

U 52-tjednom ispitivanju približno 3% bolesnika u skupini koja je primala placebo i 2% onih u skupini liječenoj lijekom Dupixent odgovorilo je stvaranjem protutijela na lijek u trajanju duljem od 12 tjedana. Među tim je bolesnicima njih 0,7% koji su primali placebo i 0,2% onih liječenih lijekom Dupixent razvilo i neutralizirajuća protutijela, koja u načelu nisu bila povezana s gubitkom djelotvornosti.

Prema objedinjenim podacima o ukupnoj izloženosti, manje od 0,1% bolesnika odgovorilo je visokim titrom protutijela na lijek, povezanim sa smanjenom izloženošću i djelotvornošću. Osim toga, jedan je bolesnik imao serumsku bolest, a jedan reakciju nalik na serumsku bolest (< 0,1%) povezanu s visokim titrovima protutijela na lijek (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Dupixent. U slučaju predoziranja potrebno je nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

ATK oznaka: [nije još dodijeljena](#)

Mehanizam djelovanja

Dupilumab je rekombinantno humano IgG4 monoklonsko protutijelo koje inhibira signalizaciju putem interleukina-4 i interleukina-13. Dupilumab inhibira signalizaciju putem interleukina-4 preko receptora tipa I (IL-4R α / γ c) te signalizaciju putem interleukina-4 i interleukina-13 preko receptora tipa II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 i IL-13 ključni su citokini tipa 2 (uključujući Th2) koji sudjeluju u atopijskom dermatitisu.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim je ispitivanjima liječenje dupilumabom bilo povezano sa smanjenjem početnih koncentracija bioloških biljega imunosti tipa 2, kao što su TARC/CCL17 (engl. *thymus and activation-regulated chemokine*), ukupni serumski IgE te serumski IgE specifičan za alergene. Kod liječenja lijekom Dupixent primijećen je i pad vrijednosti laktatne dehidrogenaze (LDH), biološkog biljega povezanog s aktivnošću i težinom atopijskog dermatitisa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Dupixent u monoterapiji i u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ocjenjivale su se u tri pivotalna randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS) u 2119 bolesnika u dobi od 18 i više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD), koji se definirao kao rezultat ≥ 3 prema općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA), rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) i minimalna zahvaćenost tjelesne površine $\geq 10\%$. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije i koji su uključeni u spomenuta tri ispitivanja prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove.

U sva su tri ispitivanja bolesnici primili 1) početnu dozu lijeka Dupixent od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka dva tjedna; 2) početnu dozu lijeka Dupixent od 600 mg na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput tjedno; ili 3) placebo u odgovarajućem obliku. Dupixent se u svim ispitivanjima primjenjivao supkutanom (s.c.) injekcijom. Ako je to bilo potrebno za kontroliranje nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno primati „rescue” lijekove za hitno ublažavanje simptoma (koji su uključivali topikalne steroide veće potentnosti ili sistemske imunosupresive) prema odluci ispitivača. Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U ispitivanju SOLO 1 sudjelovao je 671 bolesnik (224 primala su placebo, 224 Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna, a 223 Dupixent 300 mg svaki tjedan), a razdoblje liječenja trajalo je 16 tjedana.

U ispitivanju SOLO 2 sudjelovalo je 708 bolesnika (236 primala su placebo, 233 Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna, a 239 Dupixent 300 mg svaki tjedan), a razdoblje liječenja trajalo je 16 tjedana.

U ispitivanju CHRONOS sudjelovalo je 740 bolesnika (315 primala su placebo + topikalne kortikosteroide [TKS], 106 Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS, a 319 Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS), a razdoblje liječenja trajalo je 52 tjedna. Bolesnici su primali Dupixent ili placebo istodobno s topikalnim kortikosteroidima, koji su uvedeni na početku ispitivanja prema standardiziranom režimu. Bolesnicima je bilo dopušteno primjenjivati i topikalne inhibitore kalcineurina.

Mjere ishoda

U sva su tri pivotalna ispitivanja koprimaryne mjere ishoda bile udio bolesnika s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) postignutim smanjenjem za ≥ 2 boda na IGA ljestvici od 0 do 4 boda te udio bolesnika s poboljšanjem EASI rezultata za najmanje 75% (EASI-75) od početka ispitivanja do 16. tjedna. Ostali ocjenjivani ishodi uključivali su udio bolesnika s poboljšanjem EASI rezultata za najmanje 50% te 90% (EASI-50 odnosno EASI-90), ublažavanje svrbeža mjereno vršnim rezultatom za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) te postotna promjena rezultata na ljestvici za ocjenjivanje atopijskog dermatitisa SCORAD (engl. *SCORing Atopic Dermatitis*) od početka ispitivanja do 16. tjedna. Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su srednju vrijednost promjene rezultata upitnika za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), indeksa kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) i rezultata na bolničkoj ljestvici za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) od početka ispitivanja do 16. tjedna. U ispitivanju CHRONOS djelotvornost se ocjenjivala i u 52. tjednu.

Početne značajke

U svim liječenim skupinama u ispitivanjima monoterapije (SOLO 1 i SOLO 2) srednja vrijednost dobi iznosila je 38,3 godine, srednja vrijednost tjelesne težine 76,9 kg, 42,1% bolesnika bile su žene, 68,1% bili su bijelci, 21,8% Azijci, a 6,8% bolesnika crnci. U tim je ispitivanjima 51,6% bolesnika imalo početni IGA rezultat 3 (umjeren AD), 48,3% imalo je početni IGA rezultat 4 (težak AD), a 32,4% bolesnika prethodno je primalo sistemske imunosupresive. Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 33,0, početni tjedni prosječni NRS rezultat za pruritus bio je 7,4, početna srednja vrijednost SCORAD rezultata iznosila je 67,8, početna srednja vrijednost POEM rezultata 20,5, početna srednja vrijednost DLQI rezultata 15,0, a početna srednja vrijednost ukupnog HADS rezultata 13,3.

U svim liječenim skupinama u ispitivanjima s istodobnom primjenom TKS-a (CHRONOS) srednja vrijednost dobi iznosila je 37,1 godinu, srednja vrijednost tjelesne težine 74,5 kg, 39,7% bolesnika bile su žene, 66,2% bili su bijelci, 27,2% azijati, a 4,6% bolesnika crnci. U tom je ispitivanju 53,1% bolesnika imalo početni IGA rezultat 3, 46,9% imalo je početni IGA rezultat 4, a 33,6% bolesnika prethodno je primalo sistemske imunosupresive. Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 32,5, početni tjedni NRS rezultat za pruritus bio je 7,3, početna srednja vrijednost SCORAD rezultata iznosila je 66,4, početna srednja vrijednost POEM rezultata 20,1, početna srednja vrijednost DLQI rezultata 14,5, a početna srednja vrijednost ukupnog HADS rezultata 12,7.

Klinički odgovor

16-tjedna ispitivanja monoterapije (SOLO 1 i SOLO 2)

U ispitivanjima SOLO 1 i SOLO 2 značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za primanje lijeka Dupixent u usporedbi s onima koji su primali placebo postigao odgovor IGA 0 ili 1, EASI-75 i/ili poboljšanje NRS rezultata za pruritus za ≥ 4 boda od početka ispitivanja do 16. tjedna (vidjeti Tablicu 2).

Značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za primanje lijeka Dupixent u usporedbi s onima koji su primali placebo postigao brzo poboljšanje NRS rezultata za pruritus (koje se definiralo kao poboljšanje za ≥ 4 boda već u 2. tjednu; $p < 0,01$), a udio bolesnika s odgovorom prema NRS rezultatu za pruritus nastavio se povećavati tijekom čitavog razdoblja liječenja. Poboljšanje NRS rezultata za pruritus nastupilo je zajedno s poboljšanjem objektivnih znakova atopijskog dermatitisa.

Slika 1 i Slika 2 prikazuju srednju vrijednost postotne promjene EASI rezultata odnosno NRS rezultata od početka ispitivanja do 16. tjedna.

Tablica 2: Rezultati za djelotvornost monoterapije lijekom Dupixent u 16. tjednu. (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna	Dupixent 300 mg svaki tjedan	Placebo	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna	Dupixent 300 mg svaki tjedan
Randomizirani bolesnici	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ili 1 ^b , % bolesnika s odgovorom ^c	10,3%	37,9% ^e	37,2% ^e	8,5%	36,1% ^e	36,4% ^e
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	24,6%	68,8% ^e	61,0% ^e	22,0%	65,2% ^e	61,1% ^e
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	14,7%	51,3% ^e	52,5% ^e	11,9%	44,2% ^e	48,1% ^e
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^c	7,6%	35,7% ^e	33,2% ^e	7,2%	30,0% ^e	30,5% ^e
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-37,6% (3,28)	-72,3% ^e (2,63)	-72,0% ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1% ^e (2,52)	-69,1% ^e (2,49)
SCORAD, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-29,0% (3,21)	-57,7% ^e (2,11)	-57,0% ^e (2,11)	-19,7% (2,52)	-51,1% ^e (2,02)	-53,5% ^e (2,03)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-26,1% (3,02)	-51,0% ^e (2,50)	-48,9% ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3% ^e (2,28)	-48,3% ^e (2,35)
Broj bolesnika s početnim NRS rezultatom za pruritus ≥ 4	212	213	201	221	225	228
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{c, d}	12,3%	40,8% ^e	40,3% ^e	9,5%	36,0% ^e	39,0% ^e

LS (*least squares*) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; SE (*standard error*) = standardna pogreška

^a Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

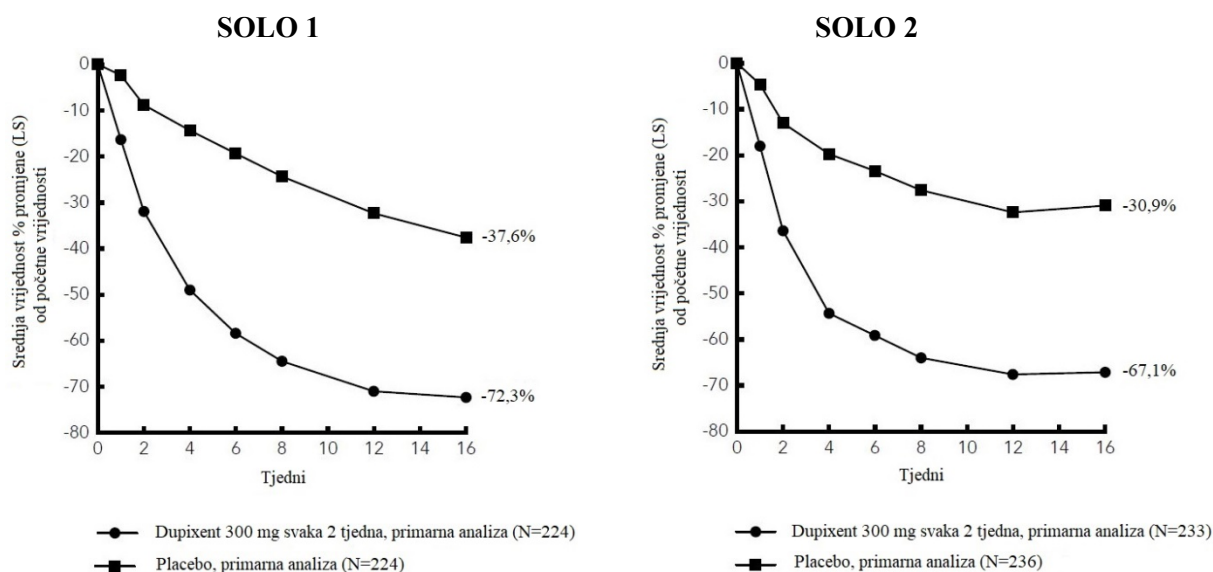
^b Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) postignutim smanjenjem za ≥ 2 boda na IGA ljestvici od 0 do 4 boda.

^c Bolesnici koji su koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^d Značajno je veći udio bolesnika liječenih lijekom Dupixent nego onih koji su primali placebo ostvario poboljšanje NRS rezultata za pruritus za ≥ 4 boda u 2. tjednu ($p < 0,01$).

^e p-vrijednost $< 0,0001$

Slika 1: Srednja vrijednost postotne promjene početnog EASI rezultata u ispitivanjima SOLO 1^a i SOLO 2^a (FAS)^b

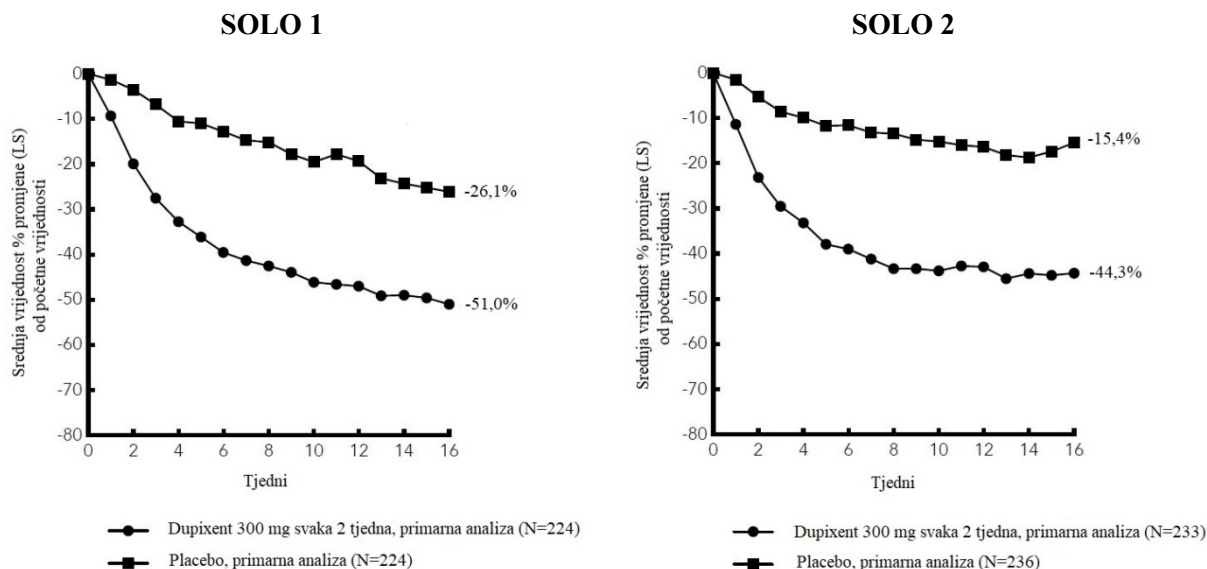


LS = metoda najmanjih kvadrata

^a U primarnim analizama mjera ishoda za djelotvornost, bolesnici koji su primali terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^b Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

Slika 2: Srednja vrijednost postotne promjene početnog NRS rezultata u ispitivanjima SOLO 1^a i SOLO 2^a (FAS)^b



LS = metoda najmanjih kvadrata

^a U primarnim analizama mjera ishoda za djelotvornost, bolesnici koji su primali terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^b Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

Terapijski učinci u podskupinama (tjelesna težina, dob, spol, rasa i osnovno liječenje, uključujući imunosupresive) u ispitivanjima SOLO 1 i SOLO 2 bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

52-tjedno ispitivanje istodobne primjene topikalnih kortikosteroida (CHRONOS)

U ispitivanju CHRONOS značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za primanje kombinacije Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS u usporedbi s onima koji su primali placebo + TKS postigao odgovor IGA 0 ili 1, EASI-75 i/ili poboljšanje NRS rezultata za pruritus za ≥ 4 boda od početka ispitivanja do 16. tjedna i 52. tjedna (vidjeti Tablicu 3).

Značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za primanje kombinacije Dupixent + TKS u usporedbi s onima koji su primali placebo + TKS postigao brzo poboljšanje NRS rezultata za pruritus (koje se definiralo kao poboljšanje za ≥ 4 boda već u 2. tjednu; $p < 0,05$), a udio bolesnika s odgovorom prema NRS rezultatu za pruritus nastavio se povećavati tijekom čitavog razdoblja liječenja. Poboljšanje NRS rezultata za pruritus nastupilo je zajedno s poboljšanjem objektivnih znakova atopijskog dermatitisa.

Slika 3 i Slika 4 prikazuju srednju vrijednost postotne promjene EASI rezultata odnosno NRS rezultata od početka ispitivanja do 52. tjedna u ispitivanju CHRONOS.

Tablica 3: Rezultati za djelotvornost kombinacije Dupixent + TKS^a u 16. tjednu i 52. tjednu u ispitivanju CHRONOS

	16. tjedan (FAS) ^b			52. tjedan (FAS, 52. tjedan) ^b		
	Placebo + TKS	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS	Placebo + TKS	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS
Randomizirani bolesnici	315	106	319	264	89	270
IGA 0 ili 1 ^c , % bolesnika s odgovorom ^d	12,4%	38,7% ^f	39,2% ^f	12,5%	36,0% ^f	40,0% ^f
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^d	37,5%	80,2% ^f	78,1% ^f	29,9%	78,7% ^f	70,0% ^f
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^d	23,2%	68,9% ^f	63,9% ^f	21,6%	65,2% ^f	64,1% ^f
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^d	11,1%	39,6% ^f	43,3% ^f	15,5%	50,6% ^f	50,7% ^f
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-48,4% (3,82)	-80,5% ^f (6,34)	-81,5% ^f (5,78)	-60,9% (4,29)	-84,9% ^g (6,73)	-87,8% ^h (6,19)
SCORAD, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-36,2% (1,66)	-63,9% ^f (2,52)	-65,9% ^f (1,49)	-47,3% (2,18)	-69,7% ^f (3,06)	-70,4% ^f (1,72)

NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-30,3% (2,36)	-56,6% ^f (3,95)	-57,1% ^f (2,11)	-31,7% (3,95)	-57,0% ⁱ (6,17)	-56,5% ^f (3,26)
Broj bolesnika s početnim NRS rezultatom za pruritus ≥ 4	299	102	295	249	86	249
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{d, e}	19,7%	58,8% ^f	50,8% ^f	12,9%	51,2% ^f	39,0% ^f

LS (least squares) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata;
SE = standardna pogreška

^a Svi bolesnici primali su osnovnu terapiju topikalnim kortikosteroidima, a bilo im je dopušteno koristiti i topikalne inhibitore kalcineurina.

^b Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike. FAS populacija iz 52. tjedna uključuje sve bolesnike randomizirane najmanje jednu godinu prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu.

^c Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) postignutim smanjenjem za ≥ 2 boda na IGA ljestvici od 0 do 4 boda.

^d Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^e Značajno je veći udio bolesnika liječenih lijekom Dupixent nego onih koji su primali placebo ostvario poboljšanje NRS rezultata za pruritus za ≥ 4 boda u 2. tjednu ($p < 0,05$).

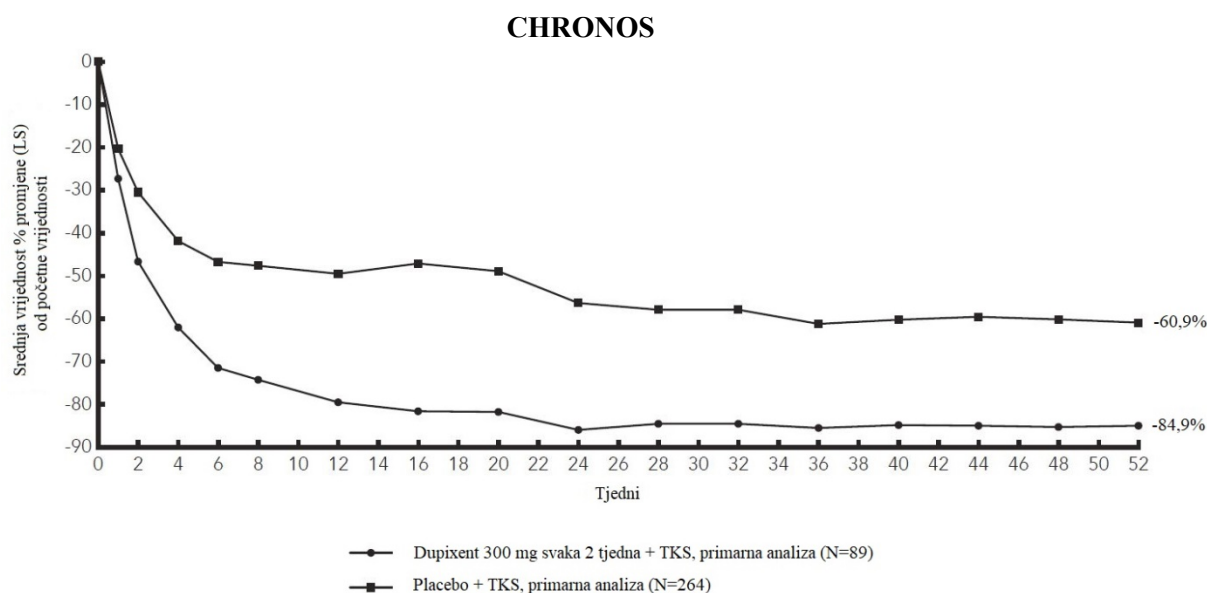
^f p-vrijednost $< 0,0001$

^g p-vrijednost = 0,0015

^h p-vrijednost = 0,0003

ⁱ p-vrijednost = 0,0005

Slika 3: Srednja vrijednost postotne promjene od početnog EASI rezultata u ispitivanju CHRONOS^a (FAS, 52. tjedan)^b

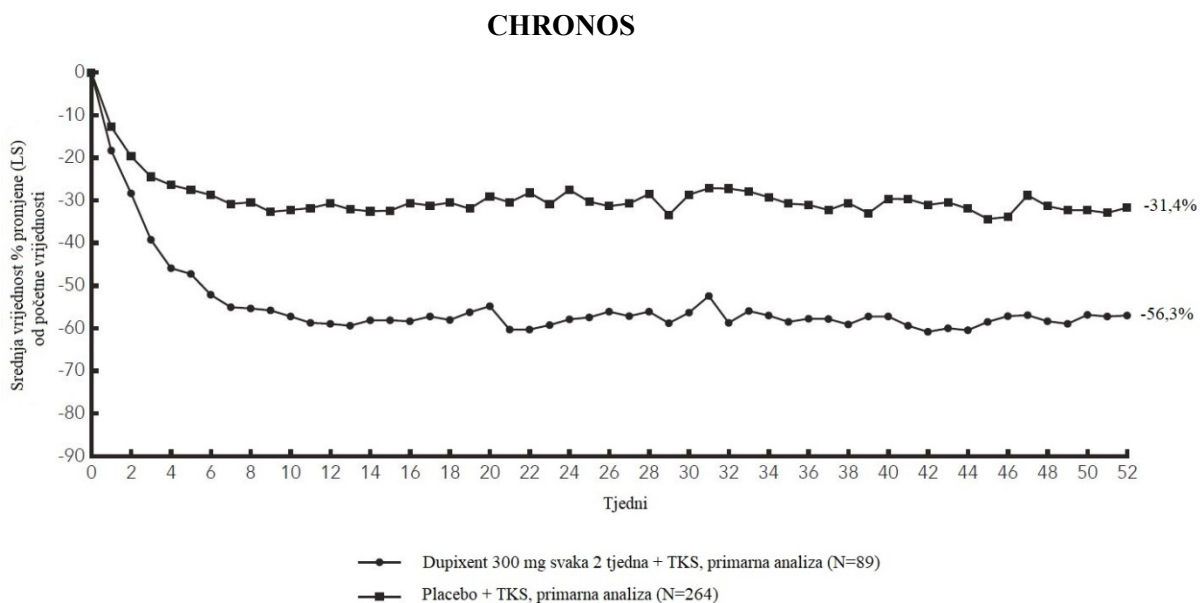


LS = metoda najmanjih kvadrata

^a U primarnim analizama mjera ishoda za djelotvornost, bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^b FAS populacija iz 52. tjedna uključuje sve bolesnike randomizirane najmanje jednu godinu prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu.

Slika 4: Srednja vrijednost postotne promjene od početnog NRS rezultata u ispitivanju CHRONOS^a (FAS, 52. tjedan)^b



LS = metoda najmanjih kvadrata

^a U primarnim analizama mjera ishoda za djelotvornost, bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^b FAS populacija iz 52. tjedna uključuje sve bolesnike randomizirane najmanje jednu godinu prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu.

Terapijski učinci u podskupinama (tjelesna težina, dob, spol, rasa i osnovno liječenje, uključujući imunosupresive) u ispitivanju CHRONOS bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Klinički odgovor u bolesnika kojima stanje nije dovoljno dobro kontrolirano ciklosporinom, koji ne podnose ciklosporin ili za koje se liječenje ciklosporinom ne preporučuje (ispitivanje CAFE)

U ispitivanju CAFE ocjenjivala se djelotvornost lijeka Dupixent u odnosu na placebo tijekom 16-tjednog razdoblja liječenja, uz istodobnu primjenu topikalnih kortikosteroida, u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom kojima stanje nije dovoljno dobro kontrolirano oralnim ciklosporinom ili koji ne podnose liječenje oralnim ciklosporinom ili kada je takvo liječenje u datom trenutku kontraindicirano ili nije medicinski preporučljivo.

Ukupno je uključeno 325 bolesnika, od kojih je njih 210 prethodno bilo izloženo ciklosporinu, dok 115 bolesnika nije nikada bilo izloženo ciklosporinu zato što liječenje ciklosporinom nije bilo medicinski preporučljivo. Srednja vrijednost dobi iznosila je 38,4 godine, 38,8% bolesnika bile su žene, početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 33,1, srednja vrijednost zahvaćene površine tijela iznosila je 55,7%, početni tjedni prosječni NRS rezultat za pruritus iznosio je 6,4, početna srednja vrijednost SCORAD rezultata 67,2, a početna srednja vrijednost DLQI rezultata 13,8.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s rezultatom EASI-75 u 16. tjednu.

Primarna i sekundarne mjere ishoda u 16-tjednom ispitivanju CAFE sažeto su prikazane u Tablici 4.

Tablica 4: Rezultati za primarnu i sekundarne mjere ishoda u ispitivanju CAFE

	Placebo + TKS	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS
Randomizirani bolesnici	108	107	110
EASI-75, % bolesnika s odgovorom	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, LS srednja vrijednost % promjene (od početne vrijednosti (+/-SE))	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
SCORAD, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-29,5% (2,55)	-62,4% (2,48)	-58,3% (2,45)
DLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

U podskupini bolesnika sličnih populaciji iz ispitivanja CAFE u 52-tjednom ispitivanju CHRONOS, odgovor EASI-75 u 16. tjednu postiglo je 69,6% bolesnika liječenih lijekom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna i 18,0% bolesnika koji su primali placebo, a u 52. tjednu 52,4% bolesnika liječenih lijekom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna i 18,6% bolesnika koji su primali placebo. U toj je podskupini postotna promjena početnog NRS rezultata za pruritus u bolesnika liječenih lijekom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna i onih koji su primali placebo iznosila -51,4% odnosno -30,2% u 16. tjednu te -54,8% odnosno -30,9% u 52. tjednu.

Održavanje i postojanost odgovora (ispitivanje SOLO CONTINUE)

Da bi se ocijenilo održavanje i postojanost odgovora, ispitanici liječeni lijekom Dupixent tijekom 16 tjedana u ispitivanjima SOLO 1 i SOLO 2 koji su postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 bili su ponovno randomizirani u ispitivanju SOLO CONTINUE za dodatnih 36 tjedana primjene lijeka Dupixent ili placeba, do ukupno 52 tjedna liječenja. Mjere ishoda ocjenjivale su se u 51. ili 52. tjednu.

Koprimaryne mjere ishoda bile su razlika između početka (0. tjedna) i 36. tjedna u postotnoj promjeni EASI rezultata u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima SOLO 1 i SOLO 2 te postotak

bolesnika s rezultatom EASI-75 u 36. tjednu među bolesnicima koji su imali rezultat EASI-75 na početku ispitivanja.

U bolesnika koji su nastavili liječenje istim režimom koji su primali u ispitivanjima SOLO 1 i SOLO 2 (300 mg svaka 2 tjedna ili 300 mg svaki tjedan) zabilježen je optimalan učinak na održavanje kliničkog odgovora, dok se djelotvornost kod drugih režima liječenja smanjivala ovisno o dozi.

Primarne i sekundarne mjere ishoda za 52-tjedno ispitivanja SOLO CONTINUE sažeto su prikazane u Tablici 5.

Tablica 5: Rezultati za primarne i sekundarne mjere ishoda u ispitivanju SOLO CONTINUE

	Placebo N=83	Dupilumab 300 mg		
		svakih 8 tjedana N=84	svaka 4 tjedna N=86	svaka 2 tjedna/ svaki tjedan N=169
Koprimaryne mjere ishoda				
LS srednja vrijednost razlike (SE) između početka ispitivanja i 36. tjedna u postotnoj promjeni EASI rezultata u odnosu na početnu vrijednost u osnovnom ispitivanju	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Postotak bolesnika s rezultatom EASI-75 u 36. tjednu među bolesnicima koji su imali rezultat EASI-75 na početku ispitivanja, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Ključne sekundarne mjere ishoda				
Postotak bolesnika kojima se IGA odgovor u 36. tjednu održao unutar 1 boda od početne vrijednosti u podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja imali IGA (0, 1), n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Postotak bolesnika s odgovorom IGA (0, 1) u 36. tjednu u podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja imali IGA (0, 1), n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Postotak bolesnika kojima se vršni NRS rezultat za pruritus povećao za ≥ 3 boda od početka ispitivanja do 35. tjedna u podskupini bolesnika u kojih je vršni NRS rezultat za pruritus na početku ispitivanja iznosio ≤ 7, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P < 0,05, *P < 0,01, **P < 0,001, ***P ≤ 0,0001

U ispitivanju SOLO CONTINUE je kod povećanja intervala doziranja opažen trend porasta pozitivnosti na protutijela na lijek koja su nastala tijekom liječenja. Protutijela na lijek koja su nastala tijekom liječenja: kod primjene svaki tjedan: 1,2%; svaka 2 tjedna: 4,3%; svaka 4 tjedna: 6,0%; svakih 8 tjedana: 11,7%. Odgovori stvaranjem protutijela na lijek koji su trajali dulje od 12 tjedana: kod primjene svaki tjedan: 0,0%; svaka 2 tjedna: 1,4%; svaka 4 tjedna: 0,0%; svakih 8 tjedana: 2,6%.

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici

U usporedbi s placebom, u oba je ispitivanja monoterapije (SOLO 1 i SOLO 2) liječenje lijekom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna i liječenje lijekom Dupixent 300 mg svaki tjedan značajno poboljšalo

simptome koje prijavljuju bolesnici i utjecaj atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, što se mjerilo ukupnim POEM odnosno DLQI rezultatom. U usporedbi s placebom, značajno je veći udio bolesnika koji su primali Dupixent ostvario klinički važna smanjenja ukupnog POEM i DLQI rezultata (oba definirana kao poboljšanja za ≥ 4 boda) od početka ispitivanja do 16. tjedna. Osim toga, u bolesnika liječenih lijekom Dupixent u 16. je tjednu zabilježeno značajno smanjenje simptoma tjeskobe i depresije u odnosu na placebo, mjereno ukupnim HADS rezultatom. U podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja imali HADS podrezultat za tjeskobu ili depresiju ≥ 8 (granična „cut-off“ vrijednost za tjeskobu ili depresiju), HADS rezultat za tjeskobu i HADS rezultat za depresiju < 8 u 16. tjednu postigao je veći udio bolesnika liječenih lijekom Dupixent nego onih koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Rezultati za dodatne sekundarne mjere ishoda u 16. tjednu kod monoterapije lijekom Dupixent

	Monoterapija					
	SOLO 1 u 16. tjednu			SOLO 2 u 16. tjednu		
	Placebo	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna	Dupixent 300 mg svaki tjedan	Placebo	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna	Dupixent 300 mg svaki tjedan
Randomizirani bolesnici	224	224	223	236	233	239
DLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Broj bolesnika s početnim DLQI rezultatom ≥ 4	213	209	209	225	223	234
DLQI (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	30,5%	64,1% ^a	58,4% ^a	27,6%	73,1% ^a	62,0% ^a
Broj bolesnika s početnim POEM rezultatom ≥ 4	223	222	222	234	233	239
POEM (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	26,9%	67,6% ^a	63,1% ^a	24,4%	71,7% ^a	64,0% ^a
Broj bolesnika s početnim HADS rezultatom za tjeskobu ≥ 8 ili početnim HADS rezultatom za depresiju ≥ 8	97	100	102	115	129	136

Bolesnici koji su postigli HADS rezultat za tjeskobu i HADS rezultat za depresiju < 8, %	12,4%	41,0% ^a	36,3% ^b	6,1%	39,5% ^a	41,2% ^a
--	-------	--------------------	--------------------	------	--------------------	--------------------

LS (*least squares*) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata;
SE = standardna pogreška

^a p-vrijednost < 0,0001

^b p-vrijednost < 0,001

U ispitivanju istodobne primjene s topikalnim kortikosteroidima (CHRONOS), liječenje kombinacijom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS i kombinacijom Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS je u usporedbi s kombinacijom placebo + TKS poboljšalo simptome koje prijavljuju bolesnici i utjecaj atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 52. tjednu, što se mjerilo ukupnim POEM odnosno DLQI rezultatom. U usporedbi s kombinacijom placebo + TKS, veći udio bolesnika koji su primali Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS i Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS ostvario je klinički važna smanjenja ukupnog POEM i DLQI rezultata (oba definirana kao poboljšanja za ≥ 4 boda) od početka ispitivanja do 52. tjedna. Osim toga, u bolesnika liječenih kombinacijom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS i Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS zabilježeno je smanjenje tjeskobe i depresije, mjereno ukupnim HADS rezultatom u 52. tjednu, u odnosu na placebo + TKS. U *post-hoc* analizi podskupine bolesnika koji su na početku ispitivanja imali HADS podrezultat za tjeskobu ili HADS podrezultat za depresiju ≥ 8 (granična vrijednost za tjeskobu ili depresiju), HADS rezultat za tjeskobu i HADS rezultat za depresiju < 8 u 52. tjednu postigao je veći udio bolesnika liječenih kombinacijom Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS i Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS nego onih koji su primali placebo + TKS (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati za ostale sekundarne mjere ishoda uz Dupixent + TKS u 16. tjednu i 52. tjednu ispitivanja CHRONOS

	Istodobna primjena TKS-a					
	CHRONOS u 16. jednu			CHRONOS u 52. tjednu		
	Placebo	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS	Placebo + TKS	Dupixent 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupixent 300 mg svaki tjedan + TKS
Randomizirani bolesnici	315	106	319	264	89	270
DLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Broj bolesnika s početnim DLQI rezultatom ≥ 4	300	100	311	254	85	264
DLQI (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	43,0%	81,0% ^a	74,3% ^a	30,3%	80,0% ^a	63,3% ^a
Broj bolesnika s početnim POEM rezultatom ≥ 4	312	106	318	261	89	269
POEM (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	36,9%	77,4% ^a	77,4% ^a	26,1%	76,4% ^a	64,7% ^a
Broj bolesnika s početnim HADS rezultatom za tjeskobu ≥ 8 ili HADS rezultatom za depresiju ≥ 8	148	59	154	133	53	138

Bolesnici koji su postigli HADS rezultat za tjeskobu i HADS rezultat za depresiju < 8, %	26,4%	47,5% ^c	47,4% ^b	18,0%	43,4% ^b	44,9% ^a
--	-------	--------------------	--------------------	-------	--------------------	--------------------

LS (least squares) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata;

SE = standardna pogreška

^a p-vrijednost < 0,0001

^b p-vrijednost < 0,001

^c p-vrijednost < 0,05

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Dupixent u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju atopijskog dermatitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane (s.c.) doze dupilumaba od 75 - 600 mg, medijan vremena do maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) iznosio je 3 - 7 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjena apsolutna bioraspoloživost dupilumaba nakon s.c. doze iznosi 64%.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene početne doze od 600 mg i doze od 300 mg svaki drugi tjedan postignute su do 16. tjedna. U svim se kliničkim ispitivanjima srednja vrijednost \pm SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kretala od $73,3 \pm 40,0$ $\mu\text{g/ml}$ do $79,9 \pm 41,4$ $\mu\text{g/ml}$ kod primjene doze od 300 mg svaki drugi tjedan.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni volumen distribucije dupilumaba iznosi približno 4,6 l, što ukazuje na to da se dupilumab prvenstveno raspodjeljuje u krvožilni sustav.

Biotransformacija

Budući da je dupilumab protein, nisu provedena specifična ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će se dupilumab razgraditi u malene peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

U eliminaciji dupilumaba posreduju paralelni linearni i nelinearni putovi. Pri višim se koncentracijama eliminacija dupilumaba odvija prvenstveno nesaturabilnim, proteolitičkim putem, dok pri nižim koncentracijama prevladava nelinearna, saturabilna eliminacija posredovana ciljnim mjestom IL-4R α . Nakon posljednje doze u stanju dinamičke ravnoteže, medijan vremena do pada koncentracija dupilumaba ispod donje granice detekcije, procijenjen na temelju populacijske farmakokinetičke analize, iznosio je 10 tjedana uz režim liječenja dozom od 300 mg svaka 2 tjedna te 13 tjedana uz režim liječenja dozom od 300 mg svaki tjedan.

Linearnost/nelinearnost

Zbog nelinearnog se klirensa izloženost dupilumabu, mjerena područjem ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme, nakon jedne s.c. doze od 75 - 600 mg povećava više nego proporcionalno dozi.

Posebne populacije

Spol

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, spol se ne povezuje s klinički važnim utjecajem na sistemsku izloženost dupilumabu.

Stariji bolesnici

Od 1472 bolesnika s atopijskim dermatitisom izložena lijeku Dupixent u ispitivanju faze 2 kojim se utvrđivao raspon doza ili u placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, ukupno je 67 bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina. Iako nisu opažene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih i mlađih bolesnika, broj bolesnika u dobi od 65 ili više godina nije bio dovoljno velik da bi se utvrdilo odgovaraju li ti bolesnici drugačije od mlađih.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob se ne povezuje s klinički važnim utjecajem na sistemsku izloženost dupilumabu. Međutim, u tu je analizu bio uključen svega 61 bolesnik stariji od 65 godina.

Rasa

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa se ne povezuje s klinički važnim utjecajem na sistemsku izloženost dupilumabu.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je dupilumab monoklonsko protutijelo, ne očekuje se da će se značajno eliminirati putem jetre. Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dupilumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je dupilumab monoklonsko protutijelo, ne očekuje se da će se značajno eliminirati putem bubrega. Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dupilumaba. Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala da blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije klinički značajno utječe na sistemsku izloženost dupilumabu. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Tjelesna težina

Najniže koncentracije dupilumaba bile su niže u ispitanika veće tjelesne težine, ali to nije značajno utjecalo na djelotvornost.

Pedijatrijski bolesnici

Nije se ispitivala farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (uključujući farmakološke mjere ishoda za sigurnost) te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nije se ocjenjivao mutageni potencijal dupilumaba; međutim, ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNK ili kromosome.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti dupilumaba. Ocjena dostupnih dokaza povezanih s inhibicijom IL-4R α i podataka iz toksikoloških ispitivanja na životinjama u kojima su se koristila zamjenska protutijela ne ukazuje na povećan kancerogeni potencijal dupilumaba.

Tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti na majmunima, u kojem se koristilo zamjensko protutijelo specifično za majmunski IL-4R α , nisu opažene abnormalnosti ploda pri dozama koje zasićuju IL-4R α .

Prošireno ispitivanje prenatalnog i postnatalnog razvoja nije ukazalo na štetne učinke za majku ili mladunčad tijekom do 6 mjeseci nakon okota.

Ispitivanja učinaka na plodnost provedena na mužjacima i ženama miševa uz pomoć zamjenskog protutijela protiv IL-4R α nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-argininklorid
L-histidin
polisorbat 80
natrijev acetat
acetatna kiselina
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

15 mjeseci.

Ako je potrebno, napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ako se kutija mora trajno izvaditi iz hladnjaka, datum vađenja iz hladnjaka može se zapisati na kutiji. Nakon vađenja iz hladnjaka, Dupixent se mora upotrijebiti unutar 14 dana ili baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od silikoniziranog bezbojnog stakla tipa I, sa zaštitnim pokrovom igle ili bez njega, s pričvršćenom iglom tankih stijenki od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12.7 mm (½ inča).

Veličina pakiranja:

- 1 napunjena štrcaljka
- 2 napunjene štrcaljke
- Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke
- Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu lijeka Dupixent u napunjenoj štrcaljki navedene su u uputi o lijeku.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta. Ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice, ne smije se upotrijebiti.

Nakon što se napunjena štrcaljka izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 45 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije nego što se Dupixent injicira.

Napunjena štrcaljka ne smije se izlagati toplini ni izravnoj sunčevoj svjetlosti i ne smije se tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon primjene, štrcaljku treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Spremnik se ne smije reciklirati. Spremnik treba čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

81 Columbia Turnpike

RENSSELAER

NEW YORK 12144

SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,

76580 LE TRAIT,

FRANCUSKA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

Industriepark Hoechst

65926 FRANKFURT AM MAIN

NJEMAČKA

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka od 300 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu
Ne tresti
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/001 1 napunjena štrcaljka

EU/1/17/1229/002 2 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka od 300 mg – višestruko pakiranje (sadrži plavi okvir)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu
Ne tresti
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/003 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja od 1)

EU/1/17/1229/004 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA
Napunjena štrcaljka od 300 mg – višestruko pakiranje (bez plavog okvira)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI LIJEKA

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 napunjene štrcaljke

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu

Ne tresti

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/003 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja od 1)

EU/1/17/1229/004 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**
Napunjena štrcaljka od 300 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumab
Za potkožnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/2 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA
Napunjena štrcaljka od 300 mg sa zaštitnim pokrovom igle**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka sa zaštitnim pokrovom igle
2 napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu
Ne tresti
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/005 1 napunjena štrcaljka sa zaštitnim pokrovom igle

EU/1/17/1229/006 2 napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA**

Napunjena štrcaljka od 300 mg sa zaštitnim pokrovom igle – višestruko pakiranje (sadrži plavi okvir)

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle
Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za potkožnu primjenu
Ne tresti
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/007 3 napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle (3 pakiranja od 1)
EU/1/17/1229/008 6 napunjenih štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle (3 pakiranja od 2)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA**

Napunjena štrcaljka od 300 mg sa zaštitnim pokrovom igle – višestruko pakiranje (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka sa zaštitnim pokrovom igle

2 napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle

Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za potkožnu primjenu

Ne tresti

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Datum vađenja iz hladnjaka: / /

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Vrijeme čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 14 dana na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/007 3 napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle (3 pakiranja od 1)

EU/1/17/1229/008 6 napunjenih štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle (3 pakiranja od 2)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dupixent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

Napunjena štrcaljka od 300 mg sa zaštitnim pokrovom igle

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumab
Za potkožnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dupilumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dupixent i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dupixent
3. Kako primjenjivati Dupixent
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dupixent
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dupixent i za što se koristi

Dupixent sadrži djelatnu tvar dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina) koje blokira djelovanje proteina zvanih IL-4 i IL-3. Oba ta proteina igraju veliku ulogu u izazivanju znakova i simptoma atopijskog dermatitisa.

Dupixent se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se još naziva i atopijskim ekcemom. Dupixent se može koristiti zajedno s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može primjenjivati sam.

Primjena lijeka Dupixent za atopijski dermatitis (atopijski ekcem) može poboljšati stanje kože i ublažiti svrbež. Pokazalo se da Dupixent ublažava i simptome boli, tjeskobe i depresije povezane s atopijskim dermatitisom. Osim toga, Dupixent pridonosi poboljšanju sna i sveukupne kvalitete života.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dupixent

Nemojte primijeniti Dupixent

- ako ste alergični na dupilumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako mislite da biste mogli biti alergični ili niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primijenite Dupixent

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Dupixent:

Alergijske reakcije

U vrlo rijetkim slučajevima Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti). Morate pripaziti na znakove tih stanja (tj. vrućicu, opće loše osjećanje, otečene limfne čvorove, koprivnjaču, svrbež, bol u zglobovima, kožni osip) dok primjenjujete Dupixent.

Prestanite primjenjivati Dupixent i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije. Takvi znakovi navedeni su u odlomku 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4.

Parazitske infekcije (crijevni paraziti)

Dupixent može oslabiti otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako već imate parazitsku infekciju, potrebno ju je liječiti prije nego što započnete liječenje lijekom Dupixent. Provjerite sa svojim liječnikom ako imate proljev, vjetrove, želučane tegobe, masne stolice i dehidraciju, jer to bi mogli biti znakovi parazitske infekcije. Ako živite u regiji gdje su takve infekcije česte ili ako putujete u takvu regiju, provjerite sa svojim liječnikom.

Astma

Ako imate astmu i uzimate lijekove za nju, nemojte ih mijenjati niti prestati uzimati bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Obratite se svom liječniku prije nego što prestanete primjenjivati Dupixent.

Tegobe s očima

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se pojave nove ili pogoršaju postojeće očne tegobe, uključujući bol u oku ili promjene vida.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Dupixent u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Dupixent

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnoća; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Dupixent tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik to ne savjetuje.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati Dupixent. Ne smijete raditi oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Dupixent utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Dupixent sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 300 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Dupixent

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Dupixent se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete o tomu hoćete li Dupixent sebi injicirati sami.

Injicirajte Dupixent sami tek nakon što Vam liječnik ili medicinska sestra pokažu kako se to radi. Injekciju lijeka Dupixent može Vam dati i skrbnik nakon što prođe propisnu obuku.

Jedna štrcaljka sadrži jednu dozu lijeka Dupixent (300 mg). Nemojte tresti štrcaljku.

Pažljivo pročitajte 'Upute za uporabu' štrcaljke prije nego što primijenite Dupixent.

Koliko se lijeka Dupixent primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka Dupixent Vam je potrebno i koliko ga dugo trebate primjenjivati. Dupixent se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Preporučena prva doza je 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon koje slijedi doza od 300 mg svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

Ako primijenite više lijeka Dupixent nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Dupixent nego što ste trebali ili ako primite dozu prerano, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Dupixent

Ako ste zaboravili injicirati dozu lijeka Dupixent, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete primjenjivati Dupixent

Nemojte prestati primjenjivati Dupixent bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući vrlo rijetke alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti); znakovi alergijske reakcije mogu uključivati:

- vrućicu
- opće loše osjećanje
- otečene limfne čvorove
- koprivnjaču
- svrbež
- bol u zglobovima
- kožni osip

Ako razvijete alergijsku reakciju, prestanite primjenjivati Dupixent i odmah se obratite svom liječniku.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- reakcije na mjestu injiciranja (tj. crvenilo, oticanje i svrbež)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja

- suhoća, crvenilo i svrbež oka
- suhoća, crvenilo i oticanje očne vjeđe
- infekcija oka
- herpes (na usnama i koži)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dupixent

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ako je potrebno, napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C tijekom najviše 14 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ako morate trajno izvaditi kutiju iz hladnjaka, zapišite datum kada ste to učinili na za to namijenjenom mjestu na kutiji i upotrijebite Dupixent unutar 14 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte primijeniti lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži čestice. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dupixent sadrži

- Djelatna tvar je dupilumab.
- Jedna napunjena štrcaljka sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine za injekciju (injekcija).
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev acetat, acetatna kiselina, saharoza, voda za injekcije.

Kako Dupixent izgleda i sadržaj pakiranja

Dupixent je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta otopina koja dolazi u napunjenoj staklenoj štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle ili bez njega.

Dupixent je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 ili 2 napunjene štrcaljke ili pakiranju koje sadrži 3 (3 pakiranja od 1) ili 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francuska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

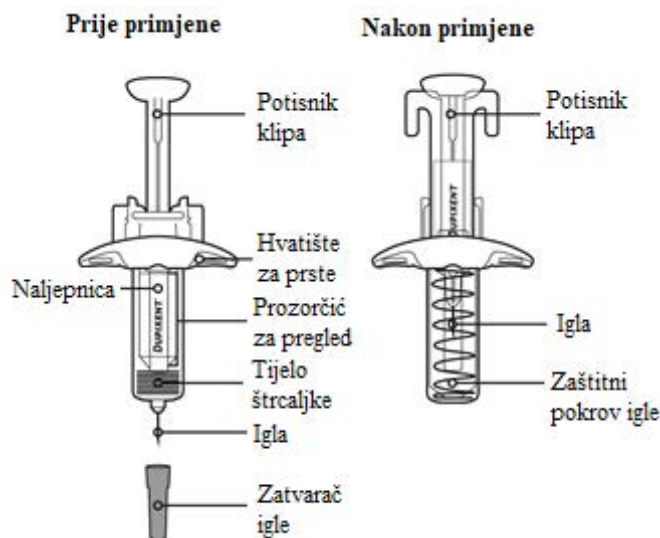
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent napunjene štrcaljke sa zaštitnim pokrovom igle prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

Ova štrcaljka je napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu. Sadrži 300 mg lijeka Dupixent za injekciju koja se daje pod kožu (supkutana injekcija).

Ne smijete sami pokušati injicirati lijek sebi ili nekome drugome ako Vas zdravstveni radnik nije obučio kako se to radi.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite štrcaljku.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti štrcaljku prije nego prvi put primijenite Dupixent.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu ili ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako nedostaje zatvarač igle ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** dirati potisnik klipa dok ne budete spremni injicirati lijek.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke.
- Radi sprječavanja nehotičnih ozljeda iglom, svaka napunjena štrcaljka ima zaštitni pokrov igle koji se nakon injekcije automatski aktivira i prekriva iglu.
- **Nikada** nemojte povlačiti natrag potisnik klipa.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.

Kako čuvati Dupixent

- Štrcaljku/štrcaljke čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene štrcaljke držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.
- **Nemojte** čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi (< 25°C) dulje od 14 dana. Ako morate trajno izvaditi kutiju iz hladnjaka, zapišite datum kada ste je izvadili na za to namijenjenom mjestu na kutiji i upotrijebite Dupixent unutar 14 dana.
- **Nemojte** tresti štrcaljku ni u jednom trenutku.

- **Nemojte** zagrijavati štrcaljku.
- **Nemojte** zamrzavati štrcaljku.
- **Nemojte** izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.

1. korak: Izvadite štrcaljku

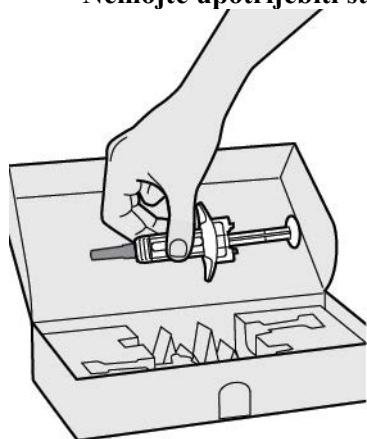
Izvadite štrcaljku iz kutije držeći je za srednji dio tijela.



Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je oštećena.



2. korak: Pripremite se

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu štrcaljku
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte 13. korak)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka.*

Pogledajte naljepnicu:

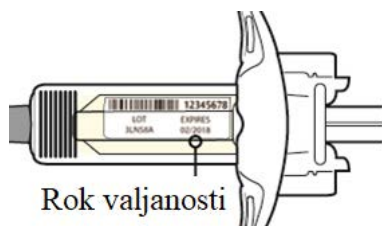
- Provjerite rok valjanosti.
- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



Rok valjanosti

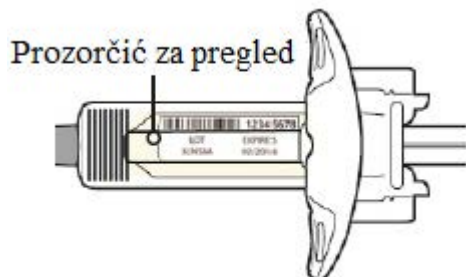
3. korak: Pregledajte lijek

Pregledajte lijek kroz prozorčić za pregled na štrcaljki:

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedožuta.

Napomena: Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.

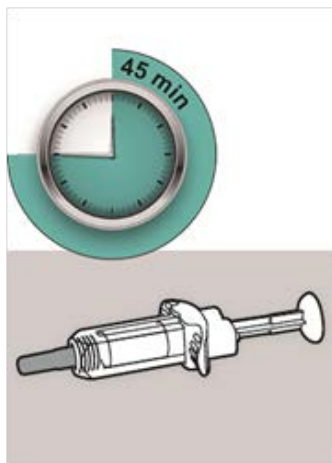
- ⚠ Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži pahuljice ili čestice.**



4. korak: Pričekajte 45 minuta

Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 45 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu.

- ⚠ Nemojte zagrijavati štrcaljku.**
- ⚠ Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.**
- ⚠ Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.**

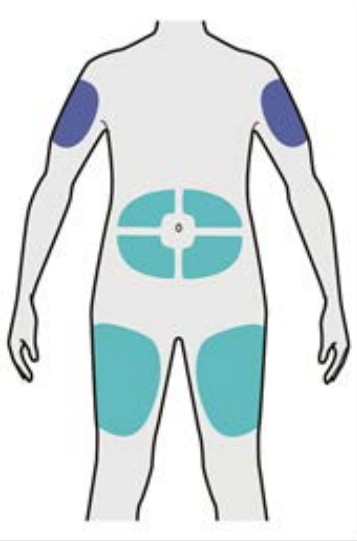




5. korak: Odaberite mjesto injiciranja

Odaberite mjesto injiciranja.

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh, osim područja 5 cm oko pupka.
- Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u nadlakticu.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.

- ⚠ Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.**



-  - Kad injekciju daje bolesnik ili skrbnik
-  - Samo kad injekciju daje skrbnik

6. korak: Očistite mjesto injiciranja

Operite ruke.

Očistite mjesto injiciranja vaticom natopljenom alkoholom.

Pričekajte da se koža osuši prije nego što injicirate lijek.



Nemojte ponovno dodirivati mjesto injiciranja niti puhati u njega prije primjene lijeka.



7. korak: Skinite zatvarač

Uхватite štrcaljku za srednji dio tijela, usmjerite iglu od sebe i povucite zatvarač igle da biste ga skinuli.

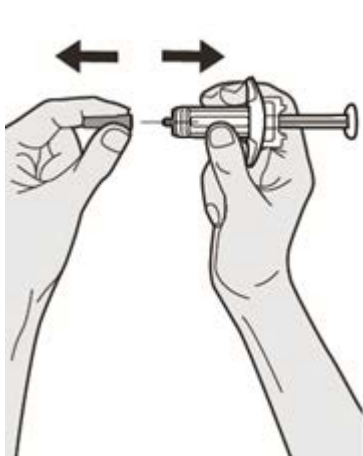


Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



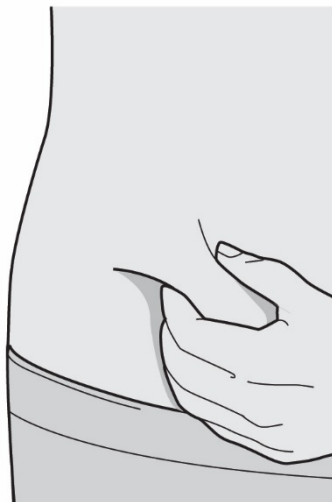
Nemojte dodirivati iglu.

Lijek injicirajte odmah nakon što skinete zatvarač igle.



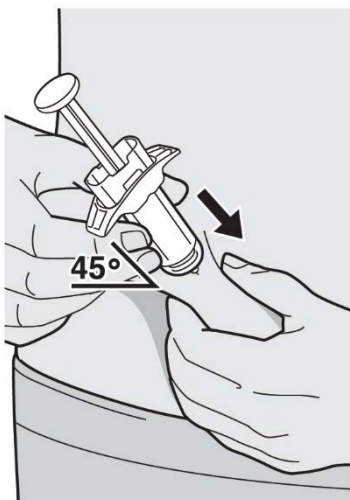
8. korak: Uхватite nabor

Uхватite nabor kože na mjestu injiciranja, kako je prikazano na slici.



9. korak: Ubodite iglu

Ubodite iglu cijelom dužinom u nabor kože pod kutom od približno 45°.



10. korak: Pritisnite potisnik klipa

Opustite nabor.

Polako i ravnomjerno pritišćite potisnik klipa prema dolje koliko god ide, sve dok štrcaljka ne bude prazna.

Napomena: Osjetit ćete određen otpor. To je normalno.

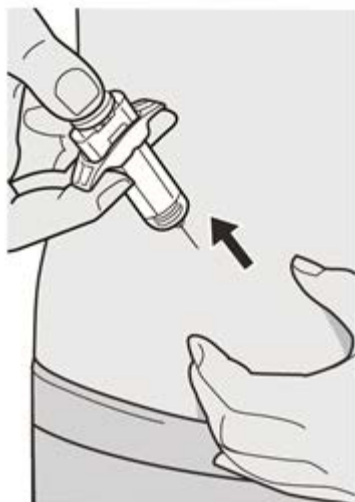


11. korak: Izvucite iglu

Držeći klip pritisnutim, izvucite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.



Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



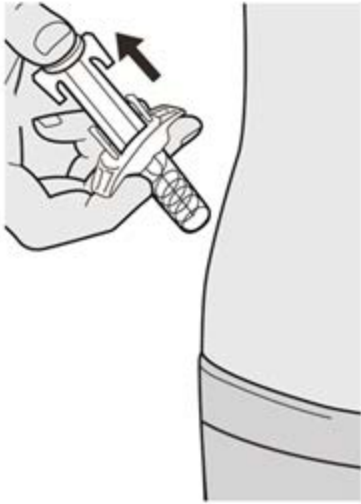
12. korak: Otpustite klip

Nakon što izvučete iglu iz kože, podignite palac s klipa – igla će se tada povući u zaštitni pokrov igle.

Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.




Nemojte trljati kožu nakon injekcije.

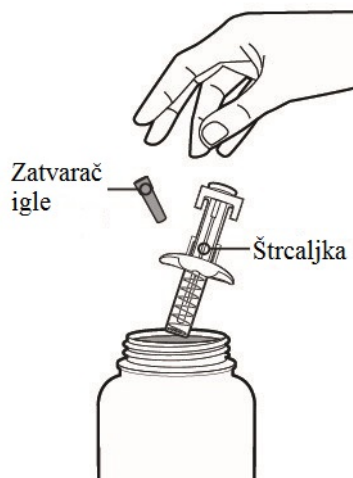


13. korak: Zbrinite pribor

Bacite štrcaljku i zatvarač igle u neprobojni spremnik.

 **Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.**

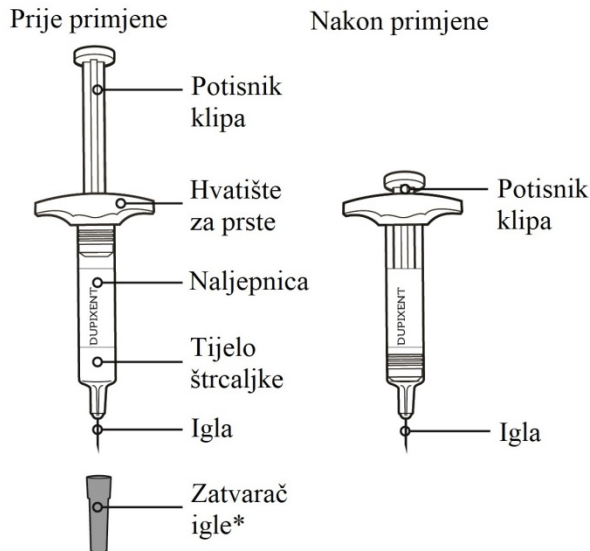
Uvijek čuvajte spremnik izvan dohvata djece.



Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent unaprijed napunjene štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici .



*Štrcaljka može imati mekan ili tvrd zatvarač igle.

Važne informacije

Ova štrcaljka je napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu. Sadrži 300 mg lijeka Dupixent za injekciju koja se daje pod kožu (supkutana injekcija).

Ne smijete sami pokušati injicirati lijek sebi ili nekome drugome ako Vam zdravstveni radnik nije pokazao kako se to radi.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite štrcaljku.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti štrcaljku prije nego prvi put primijenite Dupixent.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako nedostaje zatvarač igle ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** dirati potisnik klipa dok ne budete spremni injicirati lijek.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke.
- **Nikada** nemojte povlačiti natrag potisnik klipa.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.

Kako čuvati Dupixent

- Štrcaljku/štrcaljke čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene štrcaljke držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

- **Nemojte** čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi (< 25°C) dulje od 14 dana. Ako morate trajno izvaditi kutiju iz hladnjaka, zapišite datum kada ste je izvadili na za to namijenjenom mjestu na kutiji i upotrijebite Dupixent unutar 14 dana.
- **Nemojte** tresti štrcaljku ni u jednom trenu.
- **Nemojte** zagrijavati štrcaljku.
- **Nemojte** zamrzavati štrcaljku.
- **Nemojte** izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.

1. korak: Izvadite štrcaljku

Izvadite štrcaljku iz kutije držeći je za srednji dio tijela.



Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je oštećena.



2. korak: Pripremite se

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu štrcaljku
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte 12. korak)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka.*

Pogledajte naljepnicu:

- Provjerite rok valjanosti.
- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



Rok valjanosti

3. korak: Pregledajte lijek

Pregledajte lijek u štrcaljki:

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedožuta.

Napomena: Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži pahuljice ili čestice.



4. korak: Pričekajte 45 minuta

Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 45 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu.



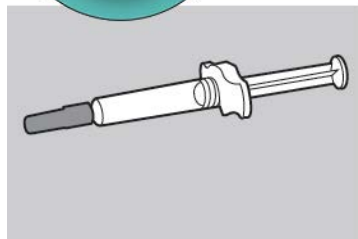
Nemojte zagrijavati štrcaljku.



Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



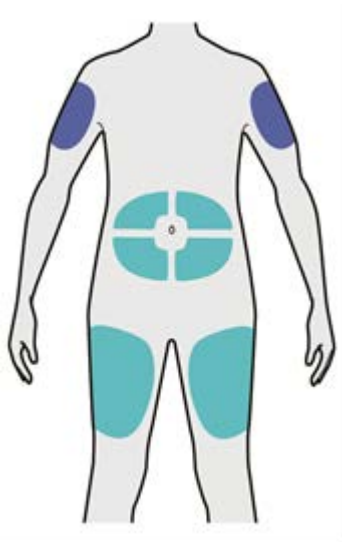
5. korak: Odaberite mjesto injiciranja



Odaberite mjesto injiciranja.

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh, osim područja 5 cm oko pupka.
- Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u nadlakticu.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.



Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



-  - Kad injekciju daje bolesnik ili skrbnik
-  - Samo kad injekciju daje skrbnik

6. korak: Očistite mjesto injiciranja

Operite ruke.

Očistite mjesto injiciranja vaticom natopljenom alkoholom.

Pričekajte da se koža osuši prije nego što injicirate lijek.



Nemojte ponovno dodirivati mjesto injiciranja niti puhati u njega prije primjene lijeka.



7. korak: Skinite zatvarač

Uхватite štrcaljku za srednji dio tijela, usmjerite iglu od sebe i povucite zatvarač igle da biste ga skinuli.

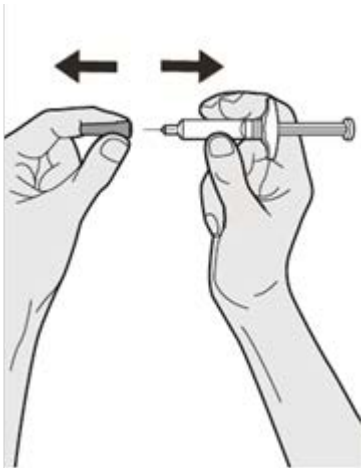


Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



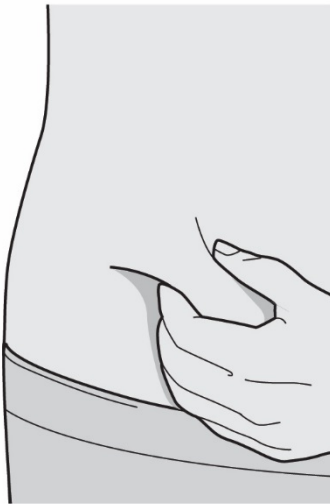
Nemojte dodirivati iglu.

Lijek injicirajte odmah nakon što skinete zatvarač igle.



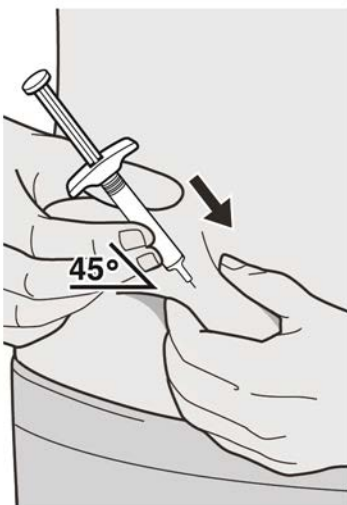
8. korak: Uхватите nabor

Uхватите nabor kože na mjestu injiciranja, kako je prikazano na slici.



9. korak: Ubodite iglu

Ubodite iglu u nabor kože pod kutom od približno 45°.



10. korak: Pritisnite potisnik klipa

Opustite nabor.

Polako i ravnomjerno pritišćite potisnik klipa prema dolje koliko god ide, sve dok štrcaljka ne bude prazna.

Napomena: Osjetit ćete određen otpor. To je normalno.



11. korak: Izvucite iglu

Izvadite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.



Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.



Nemojte trljati kožu nakon injekcije.



12. korak: Zbrinite pribor

Bacite štrcaljku i zatvarač igle u neprobojni spremnik.



Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

Uvijek čuvajte spremnik izvan dohvata djece.

