

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dupilumab 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Dupilumab 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Dupilumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 300 mg (2 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta sterilna otopina, koja ne sadrži vidljive čestice i čija pH vrijednost iznosi približno 5,9.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atopijski dermatitis

Odrasli bolesnici i adolescenti

Dupixent je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 ili više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 11 godina

Dupixent je indiciran za liječenje teškog atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koja su kandidati za sistemsku terapiju.

Astma

Odrasli bolesnici i adolescenti

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (engl. *fractional exhaled nitric oxide*, FeNO), vidjeti dio 5.1, u odraslih bolesnika i adolescenata u

dobi od 12 ili više godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO), vidjeti dio 5.1, u djece u dobi od 6 do 11 godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana umjerenom do visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje odraslih bolesnika s teškim kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom za koje terapija sistemskim kortikosteroidima i/ili operacija ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu bolesti.

Nodularni prurigo

Dupixent je indiciran za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim nodularnim prurigom koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Eozinofilni ezofagitis

Dupixent je indiciran za liječenje eozinofilnog ezofagitisa u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg, kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana konvencionalnom terapijom, koji konvencionalnu terapiju ne podnose ili nisu kandidati za nju (vidjeti dio 5.1).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji održavanja u odraslih osoba s nekontroliranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi, koje se liječe kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida (IKS), dugodjelujućeg beta2-agonista (engl. *long-acting beta2-agonist*, LABA) i dugodjelujućeg muskarinskog antagonista (engl. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA) ili kombinacijom LABA i LAMA ako IKS nije prikladan (vidjeti dio 5.1).

Kronična spontana urtikarija

Dupixent je indiciran za liječenje umjerene do teške kronične spontane urtikarije u odraslih bolesnika i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neadekvatnim odgovorom na H1 antihistaminike i koji prethodno nisu primali anti-IgE terapiju za kroničnu spontanu urtikariju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je dupilumab indiciran (vidjeti dio 4.1).

Doziranje

Atopijski dermatitis

Odrasli bolesnici

Preporučena doza dupilumaba 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.

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Preporučena doza dupilumaba za adolescentne bolesnike u dobi od 12 do 17 godina navedena je u Tablici 1.

Tablica 1: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u adolescentnih bolesnika s atopijskim dermatitisom u dobi od 12 do 17 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Djeca (u dobi od 6 do 11 godina)

Preporučena doza dupilumaba za djecu u dobi od 6 do 11 godina navedena je u Tablici 2.

Tablica 2: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 do 11 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna*, počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaka dva tjedna

* na temelju liječnikove ocjene doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna u bolesnika s tjelesnom težinom od 15 kg do manje od 60 kg.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Preporučena doza dupilumaba za djecu u dobi od 6 mjeseci do 5 godina navedena je u Tablici 3.

Tablica 3: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Dupilumab 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.

U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 tjedana liječenja atopijskog dermatitisa treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 16 tjedana. Ako prekid liječenja dupilumabom postane nužan, bolesnici se i dalje mogu naknadno uspješno liječiti ponovnim uvođenjem dupilumaba.

Astma

Odrasli bolesnici i adolescenti

Preporučena doza dupilumaba za odrasle i adolescente (u dobi od 12 ili više godina) je:

- za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom, početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.
- za sve ostale bolesnike, početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 200 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Preporučena doza dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 11 godina navedena je u Tablici 4.

Tablica 4: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Tjelesna težina	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka četiri tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka četiri tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

Za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 11 godina) koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis, u skladu s odobrenom indikacijom, preporučena doza navedena je u Tablici 2.

Bolesnici koji istodobno primaju oralne kortikosteroide mogu smanjiti dozu steroida nakon što nastupi kliničko poboljšanje tijekom liječenja dupilumabom (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se postupno smanjivanje doze steroida (vidjeti dio 4.4).

Dupilumab je namijenjen za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene bolesnikove razine kontrole astme.

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom

Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike je početna doza od 300 mg, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan.

Dupilumab je namijenjen za dugoročno liječenje. U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 24 tjedna liječenja kroničnog rinosinuitisa s kroničnom polipozom treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 24 tjedna.

Nodularni prurigo

Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan.

Dupilumab se može koristiti sa ili bez topikalnih kortikosteroida.

Podaci kliničkog ispitivanja za nodularni prurigo dostupni su za bolesnike liječene do 24 tjedna. U bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 24 tjedna liječenja nodularnog pruriga treba razmotriti prekid liječenja.

Eozinofilni ezofagitis

Preporučena doza dupilumaba za odrasle, adolescente i djecu u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg navedena je u Tablici 5.

Tablica 5: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom

Tjelesna težina	Doza
15 kg do manje od 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
30 kg do manje od 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
40 kg ili više	300 mg svaki tjedan

Dupilumab je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike je 300 mg svaka dva tjedna.

Dupilumab je namijenjen za dugotrajno liječenje. Doziranje dulje od 52 tjedna nije ispitivano. Treba razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 52 tjedna liječenja KOPB-a.

Kronična spontana urtikarija

Odrasli

Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan.

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Preporučena doza dupilumaba za adolescentne bolesnike u dobi od 12 do 17 godina navedena je u Tablici 6.

Tablica 6: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
30 do manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan

Doziranje dupilumaba dulje od 24 tjedna nije ispitivano kod kronične spontane urtikarije. Nakon 24 tjedna, potreba za nastavkom terapije treba se periodički procjenjivati. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 24 tjedna liječenja kronične spontane urtikarije.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima jednom tjedno, dozu treba primijeniti što je prije moguće, počevši s novim rasporedom na temelju tog datuma.

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima svaki drugi tjedan, injekciju treba primijeniti unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Ako se propuštena doza ne primijeni unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima svaka 4 tjedna, injekciju treba primijeniti unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastaviti s uobičajenim rasporedom. Ako se propuštena doza ne primijeni unutar 7 dana, primijenite dozu i započnite s novim rasporedom na temelju tog datuma.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih (≥ 65 godina) 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 u bolesnika s astmom i eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 12 ili više godina i u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom ili kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom, s nodularnim prurigom, s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću ili s kroničnom spontanom urtikarijom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s tjelesnom težinom < 5 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s teškom astmom mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece mlađe od 18 godina s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece mlađe od 18 godina s nodularnim prurigom nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom nisu ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece mlađe od 18 godina s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece mlađe od 12 godina s kroničnom spontanom urtikarijom nisu ustanovljene.

Način primjene

Supkutana primjena

Dupilumab u napunjenoj brizgalici namijenjen je za primjenu u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina. Dupilumab u napunjenoj štrcaljki namijenjen je za primjenu u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih. Dupilumab u napunjenoj brizgalici nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine.

Dupilumab 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.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Za indikacije koje zahtijevaju početnu dozu od 600 mg (vidjeti Doziranje u dijelu 4.2), primijenite dvije injekcije od 300 mg uzastopno na različitim mjestima injiciranja.

Preporučuje se mijenjati mjesto injiciranja kod svake injekcije. Izbjegavajte injiciranje dupilumaba 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 dupilumab ili mu ga može dati njegovatelj. Prije nego što počnu sami primjenjivati lijek, bolesnike i/ili njegovatelje obučite kako pripremiti i primijeniti dupilumab, u skladu s Uputama za uporabu navedenima na kraju upute o lijeku. U djece u dobi od 12 ili više godina, preporučuje se da dupilumab primjenjuje odrasla osoba ili da se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe. U djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina preporučuje se da dupilumab primjenjuje njegovatelj.

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.

Akutne egzacerbacije astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti

Dupilumab se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma ili akutnih egzacerbacija astme ili KOPB-a. Dupilumab se ne smije primjenjivati za liječenje akutnog bronhospazma ili astmatičnog statusa.

Kortikosteroidi

Preporučuje se, da se pri uvođenju terapije dupilumabom naglo ne prekida primjena sistemskih, topikalnih ili inhalacijskih kortikosteroida. Ako je moguće smanjiti dozu kortikosteroida, to treba učiniti postupno i pod izravnim nadzorom liječnika. Smanjenje doze kortikosteroida može biti povezano sa sistemskim simptomima ustezanja i/ili razotkriti stanja koja je liječenje sistemskim kortikosteroidima dotad suprimiralo.

Primjena sistemskih kortikosteroida može suprimirati biološke biljege upale tipa 2. O tome treba voditi računa pri određivanju statusa tipa 2 u bolesnika koji uzimaju oralne kortikosteroide (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost

Ako dođe do sistemskih reakcija preosjetljivosti (trenutačnih ili odgođenih), odmah prekinite primjenu dupilumaba i uvedite odgovarajuću terapiju. Prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije, angioedema i serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest. Anafilaktičke reakcije i angioedem pojavili su se od minute pa sve do sedam dana nakon injekcije dupilumaba (vidjeti dio 4.8).

Eozinofilna stanja

Kod primjene dupilumaba u odraslih bolesnika koji su sudjelovali u razvojnom programu lijeka kod astme prijavljeni su slučajevi eozinofilne pneumonije i slučajevi vaskulitisa koji su odgovarali eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom (engl. *eosinophilic granulomatosis with*

polyangiitis, EGPA). Slučajevi vaskulitisa koji su odgovarali eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom prijavljeni su kod primjene dupilumaba i placeba u odraslih bolesnika u razvojnom programu lijeka kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom koji su istodobno imali i astmu. Liječnici trebaju pripaziti na moguću pojavu vaskulitičnog osipa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatiju u bolesnika s eozinofilijom. Bolesnici koji se liječe zbog astme mogu imati ozbiljnu sistemska eozinofiliju, koja se ponekad manifestira kliničkim značajkama eozinofilne pneumonije ili vaskulitisa koji odgovara eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom – stanjima koja se često liječe sistemskim kortikosteroidima. Ti su događaji obično, ali ne i uvijek, povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

Infekcija helmintima

Bolesnici s poznatim infekcijama helmintima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Dupilumab može utjecati na imunski odgovor protiv infekcija helmintima inhibiranjem signalizacije putem IL-4/IL-13. Bolesnike s postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije uvođenja dupilumaba. Ako se bolesnici zaraze dok primaju dupilumab i ne odgovaraju na liječenje antihelminticima, liječenje dupilumabom treba prekinuti dok se infekcija ne povuče. U djece u dobi od 6 do 11 godina koja su sudjelovala u pedijatrijskom razvojnom programu lijeka kod astme prijavljeni su slučajevi enterobijaze (vidjeti dio 4.8).

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom prijavljeni su kod primjene dupilumaba, pretežno u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Neki su bolesnici prijavili poremećaje vida (npr. zamućen vid) povezane s konjunktivitisom ili keratitisom (vidjeti dio 4.8).

Savjetujte bolesnike da svom zdravstvenom radniku prijave nastup novih ili pogoršanje postojećih očnih simptoma. U bolesnika liječenih dupilumabom u kojih se razvije konjunktivitis koji se ne povlači nakon standardnog liječenja ili znakovi i simptomi koji upućuju na keratitis potrebno je prema potrebi provesti oftalmološki pregled (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s istodobnom astmom

Savjetujte bolesnike koji se liječe dupilumabom i koji istodobno boluju od astme da ne smiju prilagođavati ni prekidati terapiju za astmu bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Bolesnike koji istodobno boluju od astme pažljivo pratite nakon prekida liječenja dupilumabom.

Cijepljenje

Treba izbjegavati istodobnu primjenu živih i živih atenuiranih cjepiva s dupilumabom jer nisu ustanovljene klinička sigurnost i djelotvornost. Preporuča se da se bolesnici cijepi živim i živim atenuiranim cjepivima u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje prije liječenja dupilumabom. Nisu dostupni klinički podaci koji bi poduprli specifičnije smjernice za primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika liječenih dupilumabom. Ocijenjeni su imuni odgovori na cjepivo Tdap i polisaharidno cjepivo protiv meningokoka (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

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

Polisorbat 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 300 mg (2 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka (neovisnim o T-stanicama), a imuni odgovori ocjenjivali su se 4 tjedna kasnije. Odgovori protutijela i na cjepivo protiv tetanusa i na polisaharidno cjepivo protiv meningokoka 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 dupilumabom mogu istodobno primiti inaktivirana ili neživa cjepiva. Za informacije o živim cjepivima vidjeti dio 4.4.

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.

Ne očekuje se da će dupilumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Prema populacijskoj analizi, lijekovi koji se često primjenjuju istodobno nisu utjecali na farmakokinetiku dupilumaba u bolesnika s umjerenom do teškom astmom.

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). Dupilumab 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 dupilumabom.

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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod atopijskog dermatitisa, astme i kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom su reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem, edem, pruritus, bol i oticanje), konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, artralgiya, oralni herpes i eozinofilija. Dodatna nuspojava modrice na mjestu injiciranja prijavljena je kod eozinofilnog ezofagitisa i kronične opstruktivne plućne bolesti. Kod kronične opstruktivne plućne bolesti i kronične spontane urtikarije su prijavljene dodatne nuspojave otvrdnuće na mjestu injiciranja i dermatitis na mjestu injiciranja. Kod kronične opstruktivne plućne bolesti prijavljena je dodatna nuspojava osip na mjestu injiciranja, a kod kronične spontane urtikarije hematom na mjestu injiciranja. Prijavljeni su rijetki slučajevi serumske bolesti, reakcija nalik na serumsku bolest, anafilaktičke reakcije i ulceroznog keratitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci o sigurnosti za dupilumab prikazani u Tablici 7 pretežno su izvedeni iz 12 randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja, uključujući bolesnike s atopijskim dermatitisom, astmom i kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom. Ispitivanja su uključivala 4206 bolesnika koji su primali dupilumab i 2326 bolesnika koji su primali placebo tijekom kontroliranog razdoblja i reprezentativna su za ukupni sigurnosni profil za dupilumab.

U Tablici 7 navode se nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane prema klasifikaciji organskih sustava 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 ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	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>	manje često rijetko	angioedem [#] anafilaktička reakcija reakcija serumske bolesti reakcija nalik serumskoj bolesti
<i>Poremećaji oka</i>	često manje često rijetko	alergijski konjunktivitis* keratitis* [#] blefaritis* [†] očni pruritus* [†] suho oko* [†] ulcerozni keratitis* ^{†#}
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	osip po licu [#]
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	često	artralgiya [#]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	često	reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem, edem, pruritus, bol, oticanje i modrice)

*poremećaji oka i oralni herpes pretežno su se javili u ispitivanjima atopijskog dermatitisa.

[†]učestalosti očnog pruritusa, blefaritisa i suhog oka bile su česte, a ulcerozni keratitis bio je manje čest u ispitivanjima atopijskog dermatitisa.

[#]iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Nakon primjene dupilumaba prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije, angioedema i serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest (vidjeti dio 4.4).

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom

Konjunktivitis i keratitis javljali su se češće u bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo u ispitivanjima atopijskog dermatitisa. Većina bolesnika s konjunktivitisom ili keratitisom oporavila se ili se oporavljala tijekom razdoblja liječenja. U dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja atopijskog dermatitisa (AD-1225), odgovarajuće stope konjunktivitisa i keratitisa nakon 5 godina ostale su slične onima kod skupine liječene dupilumabom u placebo kontroliranim ispitivanjima atopijskog dermatitisa. Učestalost konjunktivitisa i keratitisa među bolesnicima s astmom i KOPB-om bila je niska te slična uz dupilumab i placebo. Učestalost konjunktivitisa među bolesnicima s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom i s nodularnim prurigom bila je viša uz dupilumab nego uz placebo, no niža nego što je primijećena u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Učestalost konjunktivitisa bila je niska i slična u skupinama koje su primale dupilumab i placebo u bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom i s kroničnom spontanom urtikarijom. Nisu prijavljeni slučajevi keratitisa u razvojnom programu kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom, nodularnog pruriga, eozinofilnog ezofagitisa i kronične spontane urtikarije (vidjeti dio 4.4).

Herpetični ekcem

U 16-tjednim ispitivanjima monoterapije kod atopijskog dermatitisa u odraslih herpetični ekcem prijavljen je u < 1% bolesnika liječenih dupilumabom i < 1% onih koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju kombinacije dupilumab + TKS kod atopijskog dermatitisa u odraslih herpetični je ekcem prijavljen u 0,2% bolesnika koji su primali dupilumab + TKS i 1,9% onih koji su primali placebo + TKS. Ove su stope ostale stabilne nakon 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

Eozinofilija

Bolesnici liječeni dupilumabom imali su veću srednju vrijednost inicijalnog porasta početnog broja eozinofila nego bolesnici koji su primali placebo kod atopijskog dermatitisa, astme, kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom, KOPB-a i kronične spontane urtikarije. Broj eozinofila pao je gotovo na početnu vrijednost tijekom liječenja u sklopu ispitivanja i vratio se na početnu vrijednost tijekom otvorenog nastavka ispitivanja sigurnosti (TRAVERSE) kod bolesnika s astmom. Srednje vrijednosti eozinofila u krvi su se do 20. tjedna smanjile ispod početne vrijednosti te se tako održale do 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225). U usporedbi s placebo, nije primijećeno povećanje srednje vrijednosti broja eozinofila u krvi kod nodularnog pruriga (PRIME i PRIME2). Srednja vrijednost i medijan broja eozinofila u krvi pao je na razinu blizu početne vrijednosti ili je ostao ispod početne razine kod eozinofilnog ezofagitisa i KOPB-a (BOREAS i NOTUS) tijekom liječenja u ispitivanju.

Eozinofilija koja se javila tijekom liječenja (≥ 5000 stanica/ μ l) primijećena je u < 3% bolesnika liječenih dupilumabom i < 0,5% onih koji su primali placebo (ispitivanja SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2, TREET dijelovi A i B, BOREAS i NOTUS, te CUPID ispitivanja A, B i C).

Eozinofilija koja se javila tijekom liječenja (≥ 5000 stanica/ μ l) primijećena je u 8,4% bolesnika liječenih dupilumabom i u 0% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju AD-1539, s medijanom broja eozinofila koji je pao ispod početne vrijednosti na kraju razdoblja liječenja.

Infekcije

U 16-tjednim kliničkim ispitivanjima monoterapije kod atopijskog dermatitisa u odraslih ozbiljne infekcije prijavljene su u 1,0% bolesnika koji su primali placebo i 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom. U 52-tjednom ispitivanju primjene kod atopijskog dermatitisa u odraslih pod nazivom CHRONOS ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali placebo i 0,2% bolesnika liječenih dupilumabom. Stope ozbiljnih infekcija ostale su stabilne nakon 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima astme nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka za 24-tjedna, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,0% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,1% bolesnika koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju QUEST, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,4% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U 52-tjednom ispitivanju SINUS-52, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,3% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima nodularnog pruriga nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,3% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka za 24 tjedna u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B) ukupna incidencija infekcija bila je veća kod primjene dupilumaba (32,0%) u odnosu na placebo (24,8%). Ukupna incidencija infekcija bila je brojčano viša kod primjene placeba (41,2%) u odnosu na dupilumab (35,8%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A). U skupu sigurnosnih podataka za 24-tjedna u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B), ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom i 0% bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A) nisu zabilježene ozbiljne infekcije. Infekcije gornjih dišnih puteva, koje su se sastojale od nekoliko pojmova, uključujući, između ostalog, bolest COVID-19, sinusitis i infekciju gornjih dišnih puteva bile su brojčano više kod primjene dupilumaba (17,2%) u odnosu na placebo (10,3%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B) te kod primjene dupilumaba (26,9%) u odnosu na placebo (20,6%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A).

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima KOPB-a nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 4,9% bolesnika liječenih dupilumabom i u 4,8% bolesnika liječenih placebom.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima kronične spontane urtikarije nije uočeno povećanje ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka ozbiljne infekcije primijećene su u 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom i u 0,5% bolesnika liječenih placebom.

Imunogenost

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

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

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 5% bolesnika s atopijskim dermatitisom, astmom ili kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 2% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 2% njih imalo je neutralizirajuća protutijela. Slični rezultati opaženi su u odraslih bolesnika s nodularnim prurigom koji su primali dupilumab od 300 mg svaka 2

tjedna tijekom 24 tjedna, u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 11 godina) s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab ili u dozi od 200 mg svaka dva tjedna, 200 mg svaka 4 tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna tijekom 16 tjedana te u bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom koji su primali dupilumab u dozi od 100 mg svaka dva tjedna ili 200 mg svaka dva tjedna tijekom 52 tjedna. Slična stvaranja protutijela na lijek zabilježena su u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom liječenim dupilumabom do 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 16% adolescentnih bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg ili 200 mg svaka dva tjedna tijekom 16 tjedana; približno 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 5% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 9% bolesnika s astmom koji su primali dupilumab u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 4% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 4% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 1% bolesnika u dobi od 1 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg jedanput tjedno (≥ 40 kg), 300 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 do < 60 kg), 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 15 do < 30 kg) ili 100 mg svaka 2 tjedna (≥ 5 do < 15 kg) tijekom 52 tjedna; odgovori u smislu stvaranja protutijela na lijek nisu bili ni perzistentni ni neutralizirajući.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 8% bolesnika s KOPB-om koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 3% imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 4,7% bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna i adolescentnih bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg ili 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna; približno 0,5% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 1% imalo je neutralizirajuća protutijela.

Neovisno o dobi ili populaciji, pozitivan nalaz na protutijela na dupilumab imalo je do 7% bolesnika koji su primali placebo; do 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a do 2% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Manje od 1% bolesnika koji su primali dupilumab u odobrenom režimu doziranja 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 titrima protutijela na lijek (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u ispitivanju na 250 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD-1526). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika praćen do 16. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u ispitivanju na 367 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (AD-1652). Sigurnosni profil dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika i adolescenata s atopijskim dermatitisom.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Sigurnost dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a ocijenjena je u ispitivanju na 161 bolesniku u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom u koje je bila uključena podskupina od 124 bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom (AD-1539). Sigurnosni profil dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s atopijskim dermatitisom.

Atopijski dermatitis šaka i stopala

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u 27 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom šaka i stopala (AD-1924). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je u skladu sa sigurnosnim profilom iz ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom.

Astma

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Ukupno je 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bilo uključeno u 52-tjedno ispitivanje QUEST. Zabilježeni sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Dugoročna sigurnost primjene dupilumaba ocijenjena je na 89 adolescentnih bolesnika koji su bili uključeni u otvoreni nastavak ispitivanja s umjerenom do teškom astmom (TRAVERSE). U ovom su ispitivanju bolesnici praćeni do 96 tjedana. Sigurnosni profil dupilumaba u ispitivanju TRAVERSE bio je u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima astme do 52 tjedna liječenja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

U djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom (VOYAGE) zabilježena je i enterobijaza kao dodatna nuspojava koja je prijavljena u 5 bolesnika (1,8%) u skupinama koje su primale dupilumab, dok u skupini koja je primala placebo nije opažen nijedan takav slučaj. Svi slučajevi enterobijaze bili su blage do umjerene težine, a bolesnici su se oporavili uz primjenu antihelmintika bez prekida liječenja dupilumabom.

U djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom, eozinofilija (razina eozinofila u krvi ≥ 3000 stanica/ μ l ili ocijenjena kao štetan događaj prema prosudbi ispitivača) je prijavljena u 6,6% bolesnika u skupinama koje su primale dupilumab i 0,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina slučajeva eozinofilije bila je blage do umjerene težine te nije bila praćena kliničkim simptomima. Ti su slučajevi bili prolazni, učestalost im se smanjivala tijekom vremena i nisu doveli do prekida liječenja dupilumabom.

Dugoročna sigurnost dupilumaba ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja (EXCURSION) u djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom koja su prethodno sudjelovala u ispitivanju VOYAGE. Među 365 bolesnika koji su ušli u ispitivanje EXCURSION, 350 je završilo 52 tjedna liječenja, a 228 bolesnika završilo je liječenje kumulativnog trajanja od 104 tjedna (VOYAGE i EXCURSION). Dugoročni sigurnosni profil dupilumaba u ispitivanju EXCURSION bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opaženim u pivotalnom ispitivanju astme (VOYAGE) za 52 tjedna liječenja.

Eozinofilni ezofagitis

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Ukupno 99 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom bilo je uključeno u ispitivanje TREET (dijelovi A i B). Opaženi sigurnosni profil bio je sličan onom u odraslih.

Djeca u dobi od 1 do 11 godina

Sigurnost dupilumaba procijenjena je u ispitivanju provedenom u 101 djeteta u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom (EoE KIDS dio A). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika do 16. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u odraslih i adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom.

Ukupno 98 bolesnika koji su završili dio A dobilo je mogućnost uključenja u 36-tjedno produljeno razdoblje aktivnog liječenja (EoE-KIDS dio B). Sigurnosni profil dupilumaba do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 16. tjednu.

Kronična spontana urtikarija

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je na 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom uključenih u CUPID (ispitivanje A, B i C). Kod jednog adolescenta liječenog dupilumabom zabilježen je štetni događaj.

Dugoročna sigurnost

Atopijski dermatitis

Sigurnosni profil dupilumaba + TKS-a (ispitivanje CHRONOS) u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom do 52. tjedna bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u 16. tjednu. Dugoročna sigurnost primjene dupilumaba ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD-1434). Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika koji su praćeni do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu primijećenom u 16. tjednu ispitivanja AD-1526, AD-1652 i AD-1539. Dugoročni sigurnosni profil dupilumaba zabilježen u djece i adolescenata bio je u skladu s onim primijećenim u odraslih osoba s atopijskim dermatitisom.

U multicentričnom, otvorenom nastavku ispitivanja faze 3 (AD-1225) dugoročna sigurnost ponovljenih doza dupilumaba ocijenjena je u 2677 odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su bili izloženi tjednim dozama od 300 mg (99,7%), uključujući 179 bolesnika koji su završili najmanje 260 tjedana ispitivanja. Dugoročni sigurnosni profil zabilježen u ovom ispitivanju trajanja do 5 godina načelno je bio u skladu sa sigurnosnim profilom dupilumaba zabilježenim u kontroliranim ispitivanjima.

Astma

Sigurnosni profil dupilumaba u 96-tjednom dugoročnom ispitivanju sigurnosti (TRAVERSE) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima astme do 52. tjedna liječenja.

Sigurnosni profil dupilumaba u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina koja su sudjelovala u dugoročnom ispitivanju sigurnosti od 52 tjedna (EXCURSION) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u pivotalnom ispitivanju astme (VOYAGE) za 52 tjedna liječenja.

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom

Sigurnosni profil dupilumaba u odraslih bolesnika s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom do 52. tjedna bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u 24. tjednu.

Eozinofilni ezofagitis

Sigurnosni profil dupilumaba do 52. tjedna u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina (TREET dio C) i u djece u dobi od 1 do 11 godina (EoE KIDS dio B) općenito je bio u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u 24. tjednu u ispitivanju TREET u dijelovima A i B te u 16. tjednu u ispitivanju EoE KIDS dio A.

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 dupilumabom. U slučaju predoziranja pratite bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvedite odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki pripravci, pripravci za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH05

Mehanizam djelovanja

Dupilumab je rekombinantno ljudsko 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 glavni su pokretači upalne bolesti tipa 2, kao što su atopijski dermatitis, astma, kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom, nodularni prurigo, eozinofilni ezofagitis, KOPB i kronična spontana urtikarija. Dupilumab blokira put IL-4/IL-13 i tako smanjuje razine brojnih posrednika upale tipa 2.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa liječenje dupilumabom bilo je 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 dupilumabom u odraslih i adolescenata s atopijskim dermatitisom primijećen je i pad vrijednosti laktatne dehidrogenaze (LDH), biološkog biljega povezanog s aktivnošću i težinom atopijskog dermatitisa.

U odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom dupilumab je u odnosu na placebo znatno smanjio razinu FeNO te cirkulirajuće koncentracije eotaksina 3, ukupnog IgE-a, IgE-a specifičnog za pojedini alergen, TARC-a i periostina - bioloških biljega upale tipa 2 koji su se ocjenjivali u kliničkim ispitivanjima. Ta smanjenja razina bioloških biljega upale tipa 2 bila su usporediva uz režim liječenja dozom od 200 mg svaka 2 tjedna i režim liječenja dozom od 300 mg svaka 2 tjedna. U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom dupilumab je u odnosu na placebo znatno smanjio razinu FeNO te cirkulirajuće koncentracije ukupnog IgE-a, IgE-a specifičnog za pojedini alergen i TARC-a - bioloških biljega upale tipa 2 koji su se ocjenjivali u kliničkim ispitivanjima. Supresija tih bioloških biljega bila je blizu maksimalne vrijednosti nakon 2 tjedna liječenja, osim u slučaju IgE-a, čija je vrijednost opadala nešto sporije. Navedeni su se učinci održali tijekom cijelog liječenja.

U bolesnika s KOPB-om dupilumab je u odnosu na placebo smanjio biomarkere tipa 2, uključujući FeNO i ukupni IgE. Smanjenje FeNO primijećeno je do 4. tjedna. Ovi učinci na biomarkere tipa 2 održali su se tijekom cjelokupnog liječenja dupilumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod atopijskog dermatitisa

Odrasli bolesnici s atopijskim dermatitisom

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba u monoterapiji i u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ocjenjivale su se u tri pivotalna randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS) u 2119 bolesnika u dobi od 18 ili 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 dupilumab supkutanom (s.c.) injekcijom primijenjenom kao 1) početna doza dupilumaba od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka dva tjedna; ili 2) početna doza dupilumaba od 600 mg na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput tjedno; ili 3) placebo u odgovarajućem obliku. 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.

Mjere ishoda

U sva su tri pivotalna ispitivanja koprimarne 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). Ključne sekundarne i druge klinički relevantne sekundarne mjere ishoda prikazane su u Tablici 8.

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 (engl. *Numeric Rating Scale*) rezultat za pruritus bio je 7,4, 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 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) i 52-tjedno ispitivanje s istodobnom primjenom TKS-a (CHRONOS)

U ispitivanjima SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS značajno je veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab u usporedbi s onom koja je primala placebo postigao odgovor IGA 0 ili 1, EASI-75 i/ili poboljšanje NRS rezultata za pruritus za ≥ 4 boda (ključna sekundarna mjera ishoda) od početka ispitivanja do 16. tjedna (vidjeti Tablicu 8).

Značajno je veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab u monoterapiji ili uz TKS postigao brzo poboljšanje NRS rezultata za pruritus (definirano kao poboljšanje za ≥ 4 boda već u 2. tjednu, $p < 0,01$) u usporedbi s placebom ili placebom u kombinaciji s TKS-om, ($p < 0,05$).

Trajni učinak liječenja dupilumabom uočen je u ispitivanju CHRONOS do 52. tjedna (vidjeti Tablicu 8).

Rezultati djelotvornosti za koprimaryne, ključne sekundarne i druge klinički relevantne sekundarne mjere ishoda za sva tri ispitivanja prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u monoterapiji u 16. tjednu (FAS) i kod istodobne primjene s TKS-om^a u 16. i 52. tjednu

	SOLO 1 tjedan 16. (FAS) ^b		SOLO 2 tjedan 16. (FAS) ^b		CHRONOS tjedan 16. (FAS) ^h		CHRONOS tjedan 52. (FAS tjedan 52.) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	Placebo	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS
Randomizirani bolesnici	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 ili 1 ^c , % bolesnika s odgovorom ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ^j
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^g (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^g (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^g (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za $\geq$ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{d, e, f}	12,3 % (26/212)	40,8 % ^g (87/213)	9,5% (21/221)	36,0 % ^g (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % ^g (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % ^g (44/86)

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

^asvi su bolesnici bili na osnovnoj terapiji topikalnim kortikosteroidima i bilo im je dopušteno koristiti topikalne inhibitore kalcineurina.

^bFAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup podataka za analizu uključuje sve randomizirane bolesnike.

^c bolesnik s odgovorom definiran je kao bolesnik s IGA 0 ili 1 („čisto” ili „gotovo čisto”) sa smanjenjem od > 2 boda na IGA skali 0-4.

^d bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili s podacima koji nedostaju smatrani su bolesnicima koji nisu odgovorili na liječenje.

^e broj bolesnika s početnim NRS rezultatom za pruritus ≥ 4 kao zajedničkim nazivnikom.

^f značajno veći udio bolesnika liječenih dupilumabom imao je poboljšanje NRS rezultata za pruritus od ≥ 4 boda u usporedbi s placebo u 2. tjednu ($p < 0,01$).

^g p-vrijednost < 0,0001, statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost.

^h potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike. FAS za 52. tjedan uključuje sve bolesnike randomizirane najmanje godinu dana prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu.

ⁱ nominalna p-vrijednost = 0,0005

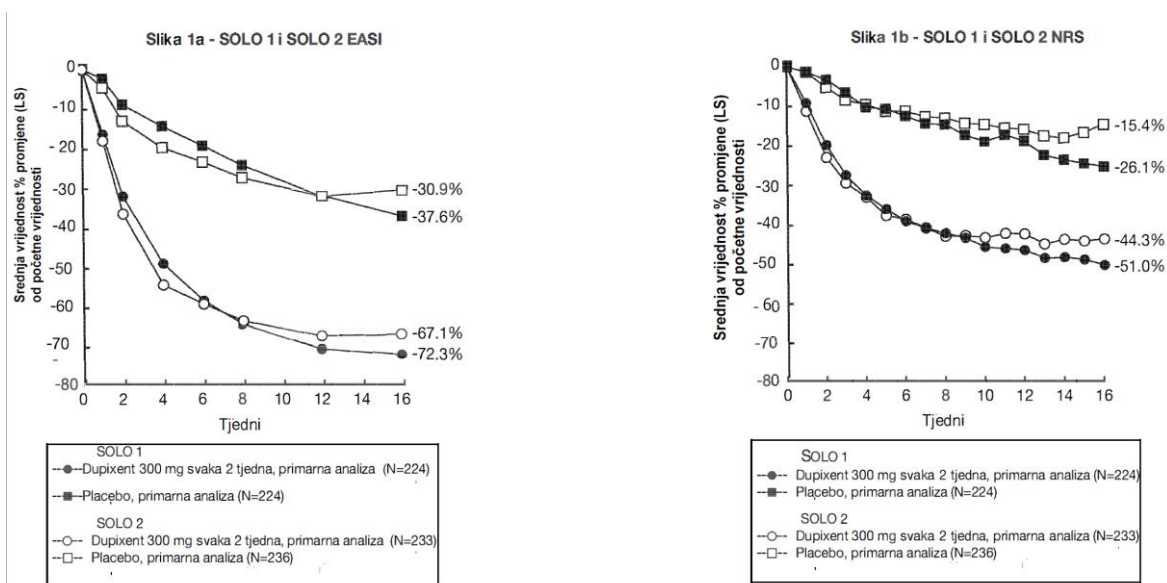
^j nominalna p-vrijednost < 0,0001

U ispitivanjima SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS slični rezultati uočeni su u bolesnika koji su primali dupilumab 300 mg jednom tjedno.

Slika 1a i Slika 1b prikazuju srednju vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti EASI rezultata i srednju vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti NRS rezultata do 16. tjedna u ispitivanjima SOLO1 i SOLO2.

Slika 2a i Slika 2b prikazuju srednju vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti EASI rezultata i srednju vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti NRS rezultata do 52. tjedna u ispitivanju CHRONOS-u.

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

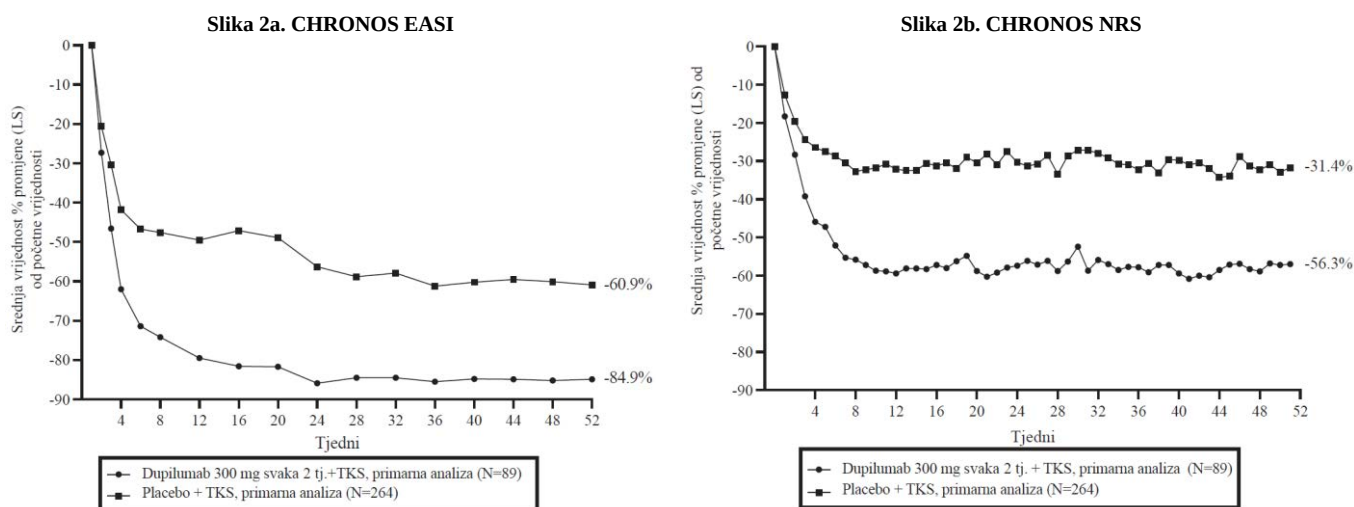


LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

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

Slika 2: Srednja vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti EASI rezultata i NRS rezultata za pruritus u ispitivanju CHRONOS (FAS za 52. tjedan)^b



LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom 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 Potpuni skup podataka za analizu (FAS) za 52. tjedan uključuje sve bolesnike randomizirane najmanje godinu dana prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu.

Učinci liječenja u podskupinama (težina, dob, spol, rasa i osnovno liječenje, uključujući imunosupresive) u ispitivanjima SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji unutar svake od ovih ispitivanja.

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 dupilumaba 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, a početna srednja vrijednost DLQI rezultata 13,8.

Primarna mjera ishoda (udio bolesnika s EASI-75) i sekundarne mjere ishoda u 16-tjednom ispitivanju CAFE sažeto su prikazane u Tablici 9.

Tablica 9: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju CAFE

	Placebo + TKS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Dupilumab 300 mg svaki tjedan + TKS
<i>Randomizirani bolesnici</i>	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)
DLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(sve p-vrijednosti < 0,0001, statistički značajne u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

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 dupilumabom 300 mg svaka 2 tjedna i 18,0% bolesnika koji su primali placebo, a u 52. tjednu 52,4% bolesnika liječenih dupilumabom 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 dupilumabom 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 dupilumabom 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 dupilumaba 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 ispitivanje SOLO CONTINUE sažeto su prikazane u Tablici 10.

Tablica 10: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	svakih 8 tjedana N=84	svaka 4 tjedna N=86	svaka 2 tjedna/ svaki tjedan N=169
Koprimarne mjere ishoda				
LS srednja vrijednost promjene (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-vrijednost < 0,05, *p-vrijednost < 0,01, **p-vrijednost < 0,001, ***p-vrijednost ≤ 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

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 kod atopijskog dermatitisa

U usporedbi s placebom, u oba je ispitivanja monoterapije (SOLO 1 i SOLO 2) liječenje dupilumabom 300 mg svaka 2 tjedna i liječenje dupilimumabom 300 mg svaki tjedan značajno poboljšalo simptome koje prijavljuju bolesnici i utjecaj atopijskog dermatitisa na san, simptome anksioznosti i depresije mjereno HADS rezultatom i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, što se mjerilo ukupnim POEM odnosno DLQI rezultatom (vidjeti Tablicu 11).

Slično, u ispitivanju istodobne primjene s topikalnim kortikosteroidima (CHRONOS), liječenje kombinacijom dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS i kombinacijom dupilumab 300 mg svaki tjedan + TKS je u usporedbi s kombinacijom placebo + TKS poboljšalo simptome koje

prijavljaju bolesnici i utjecaj atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 52. tjednu, što se mjerilo ukupnim POEM odnosno DLQI rezultatom (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: Rezultati dodatnih sekundarnih mjera ishoda kod monoterapije dupilumabom u 16. tjednu i kod istodobne primjene s TKS-om u 16. i 52. tjednu.

	SOLO 1 Tjedan 16 (FAS)		SOLO 2 Tjedan 16 (FAS)		CHRONOS Tjedan 16 (FAS)		CHRONOS Tjedan 52 (FAS Tjedan 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	Placebo	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	Placebo +TKS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS	Placebo +TKS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna + TKS
Randomizirani bolesnici	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^e (0,71)
DLQI (poboljšanje za ≥ 4-boda), % bolesnika s odgovorom ^d	30,5 % (65/213)	64,1 % ^f (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^f (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^f (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^f (68/85)
POEM (poboljšanje za ≥ 4-boda), % bolesnika s odgovorom ^d	26,9 % (60/223)	67,6 % ^f (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % ^f (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % ^f (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % ^f (68/89)
Bolesnici koji su postigli HADS rezultat za tjeskobu i HADS rezultat za depresiju < 8, % ^d	12,4 % (12/97)	41,0 % ^f (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % ^f (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % ^g (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % ^g (23/53)

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; SE = standardna pogreška

^ap-vrijednost < 0,0001, ^bp-vrijednost < 0,001, ^cp-vrijednost < 0,05 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^dbroj bolesnika s početnom vrijednosti za prurituz DLQI, POEM i HADS kao zajednički nazivnik.

^enominalna p-vrijednost < 0,05, ^fnominalna p-vrijednost < 0,0001, ^gnominalna p-vrijednost < 0,001

U ispitivanjima SOLO1, SOLO2 i CHRONOS slični rezultati uočeni su u bolesnika koji su primali dupilumab 300 mg jednom tjedno.

Adolescenti s atopijskim dermatitisom (u dobi od 12 do 17 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba kao monoterapije u adolescenata bila je ispitivana u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (AD-1526) u 251 adolescentna bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji se definirao kao rezultat ≥ 3 prema općoj ocjeni AD lezija od strane ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) na ljestvici težine od 0 do 4, rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) na ljestvici od 0 do 72 i minimalna zahvaćenost tjelesne površine $\geq 10\%$. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije i koji su uključeni u ovo ispitivanje prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove.

Bolesnici su primili dupilumab supkutanom (s.c.) injekcijom primijenjenom kao: 1) početna doza dupilumaba od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 200 mg jedanput svaka dva tjedna (za bolesnike s početnom težinom <60 kg) ili početna doza dupilumaba od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka dva tjedna (za bolesnike s početnom težinom ≥ 60 kg); 2) početna doza od 600 mg dupilumaba (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka 4 tjedna bez obzira na početnu težinu ili 3) placebo u odgovarajućem obliku. Ako je to bilo potrebno, za kontroliranje nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa bolesnicima je bilo dopušteno primati „rescue” lijekove za hitno ublažavanje simptoma, prema odluci ispitivača. Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U ovom ispitivanju srednja vrijednost dobi iznosila je 14,5 godina, srednja vrijednost tjelesne težine 59,4 kg, 41,0% bolesnika bile su žene, 62,5% bili su bijelci, 15,1% Azijati, a 12,0% bolesnika crnci. Na početku ispitivanja 46,2% bolesnika imalo je početni IGA rezultat 3 (umjereni AD), 53,8% imalo je početni IGA rezultat 4 (težak AD), srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine iznosila je 56,5 %, a 42,4% bolesnika prethodno je primalo sistemske imunosupresive. Također, početna srednja vrijednost indeksa proširenosti i težine ekcema (EASI) iznosila je 35,5, početni tjedni prosječni rezultat za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) bio je 7,6, početna srednja vrijednost rezultata upitnika za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) 21,0, a početna srednja vrijednost indeksa kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (engl. *Children dermatology life quality index*, CDLQI) bila je 13,6. Sveukupno je 92,0% bolesnika imalo barem jedno komorbiditetno stanje povezano s alergijom, 65,6% je imalo alergijski rinitis, 53,6% je imalo astmu, a 60,8% alergije na hranu.

Koprimaryne mjere ishoda bile su udio bolesnika s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“), postignutim smanjenjem za ≥ 2 boda te udio bolesnika s EASI-75 rezultatom (poboljšanje EASI rezultata za najmanje 75%) od početka ispitivanja do 16. tjedna.

Klinički odgovor

Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu ispitivanja atopijskog dermatitisa u adolescenata prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u ispitivanju atopijskog dermatitisa u adolescenata u 16. tjednu (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) ili 300 mg (≥ 60 kg) svaka 2 tjedna
Randomizirani bolesnici	85^a	82^a
IGA 0 ili 1 ^b , % bolesnika s odgovorom ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^c	2,4%	23,2% ^d

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) ili 300 mg (≥60 kg) svaka 2 tjedna
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CLDQI, (poboljšanje za ≥ 6 bodova), % bolesnika s odgovorom	19,7%	60,6% ^e
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (poboljšanje za ≥ 6 bodova) % bolesnika s odgovorom	9,5%	63,4% ^e

^a potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

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

^c bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora (58,8 u placebo skupini i 20,7 % u skupini dupilumaba).

^d p-vrijednosti < 0,0001 (statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^e nominalna p-vrijednost < 0,0001

Veći postotak bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo trebao je „rescue“ liječenje (topikalne kortikosteroide ili sistemske nesteroidne imunosupresive) u usporedbi sa skupinom koja je primala dupilumab (58,8% u odnosu na 20,7%).

Značajno veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab postigao je brzo poboljšanje NRS rezultata za pruritus (definirano kao poboljšanje za ≥ 4 boda već do 4. tjedna; nominalno p<0,001) u usporedbi s placeboom te se udio bolesnika s odgovorom prema NRS rezultatu za pruritus nastavio povećavati tijekom čitavog razdoblja liječenja.

U skupini koja je primala dupilumab došlo je do značajnog poboljšanja u simptomima koje prijavljuju bolesnici i utjecaju atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, mjereno POEM, i CDLQI rezultatom, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Dugoročna djelotvornost dupilumaba u adolescenata s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima za dupilumab bila je ocijenjena u otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1434). Podaci o učinkovitosti iz tog ispitivanja ukazuju da je klinička korist ostvarena u 16. tjednu zadržana i do 52. tjedna.

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 11 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika s istodobnom primjenom TKS-a bila je ispitivana u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju (AD-1652) u 367 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji se definirao kao IGA rezultat 4 (na ljestvici od 0 do 4), EASI rezultat ≥ 21 (na ljestvici od 0 do 72) i minimalna zahvaćenost tjelesne površine ≥ 15%. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije i koji su uključeni u ovo ispitivanje prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove. Uključivanje je bilo stratificirano na temelju početne težine (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Bolesnici s početnom težinom < 30 kg u skupini koja je primala dupilumab svaka dva tjedna + TKS, primili su početnu dozu od 200 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 100 mg svaka dva tjedna od 2. tjedna do 14. tjedna, a bolesnici s početnom težinom ≥ 30 kg primili su početnu dozu

od 400 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 200 mg svaka dva tjedna od 2. tjedna do 14. tjedna. Bolesnici u skupini koja je primala dupilumab svaka 4 tjedna + TKS, primili su početnu dozu od 600 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg svaka 4 tjedna od 4. tjedna do 12. tjedna neovisno o težini.

U ovom ispitivanju srednja vrijednost dobi iznosila je 8,5 godina, srednja vrijednost tjelesne težine 29,8 kg, 50,1% bolesnika bile su žene, 69,2% bili su bijelci, 16,9% crnci, a 7,6% bolesnika Azijati. Na početku ispitivanja srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine iznosila je 57,6%, a 16,9% bolesnika prethodno je primalo sistemske nesteroidne imunosupresive. Također, početna srednja vrijednost indeksa proširenosti i težine ekcema (EASI) iznosila je 37,9; tjedni prosjek najgore dnevne vrijednosti svrbeža iznosio je 7,8 na ljestvici od 0 do 10, početna srednja vrijednost rezultata na ljestvici za ocjenjivanje atopijskog dermatitisa SCORAD (engl. *SCORing Atopic Dermatitis*) iznosila je 73,6; početna srednja vrijednost rezultata upitnika za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) 20,9; a početna srednja vrijednost indeksa kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (engl. *Children dermatology life quality index*, CDLQI) bila je 15,1. Sveukupno je 91,7% ispitanika imalo barem jedno komorbiditetno stanje povezano s alergijom; 64,4% alergije na hranu, 62,7% imalo je druge alergije, 60,2% je imalo alergijski rinitis, a 46,7% je imalo astmu.

Koprimarne mjere ishoda bile su udio bolesnika s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) postignutim smanjenjem za najmanje 2 boda i udio bolesnika s EASI-75 (poboljšanje EASI rezultata za najmanje 75%) od početka ispitivanja do 16. tjedna.

Klinički odgovor

Tablica 13 prikazuje rezultate skupina stratificiranih na temelju početne težine za odobrene režime doziranja.

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti dupilumaba kod istodobne primjene s TKS-om u ispitivanju AD-1652 u 16. tjednu (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg svaka 4 tjedna ^d + TKS	Placebo + TKS	Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna ^e + TKS	Placebo + TKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥15 kg	≥15 kg	≥30 kg	≥30 kg
IGA 0 ili 1 ^b , % bolesnika s odgovorom ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, LS srednja vrijednost % promjene (od početne vrijednosti (+/-SE))	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%
CDLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (poboljšanje za ≥ 6 bodova), % bolesnika s odgovorom	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (poboljšanje za ≥6 bodova) % bolesnika s odgovorom	81,7% ^g	32,0%	79,3% ^g	31,1%

^a potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^b bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“).

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

^d bolesnici koji su primili 600 mg dupilumaba na dan 1 (vidjeti dio 5.2).

^e bolesnici koji su primili 400 mg (početna težina ≥ 30 kg) dupilumaba na dan 1.

^f p-vrijednost < 0,0001 (statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^g nominalna p-vrijednost < 0,0001

^h nominalna p-vrijednost = 0,0002

Veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab + TKS postigao je poboljšanje u vršnom NRS rezultatu za pruritus u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo + TKS (definirano kao poboljšanje za ≥ 4 boda u 4. tjednu).

U skupinama koje su primale dupilumab došlo je do značajnog poboljšanja u simptomima koje prijavljuju bolesnici i utjecaju atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, mjereno POEM, i CDLQI rezultatom, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Dugoročna djelotvornost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima za dupilumab + TKS bila je ocijenjena u otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1434). Podaci o djelotvornosti iz tog ispitivanja ukazuju da je klinička korist ostvarena u 16. tjednu održana i do 52. tjedna. Neki bolesnici koji su primali 300 mg dupilumaba svaka 4 tjedna + TKS pokazali su dodatnu kliničku korist kada je doza povećana na 200 mg dupilumaba svaka dva tjedna + TKS. Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika koji su praćeni do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu primijećenom u 16. tjednu ispitivanja AD-1526 i AD-1652.

Pedijatrijska populacija (od 6 mjeseci do 5 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (AD-1539) na 162 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (ITT populacija) definiranim IGA rezultatom ≥ 3 (ljestvica od 0 do 4), EASI rezultatom ≥ 16 (ljestvica od 0 do 72) i minimalnom zahvaćenošću tjelesne površine od ≥ 10 . Od 162 bolesnika, 125 bolesnika imalo je težak atopijski dermatitis definiran IGA rezultatom 4. Bolesnici koji su imali uvjete za uključanje u ovo ispitivanje prethodno su imali neadekvatan odgovor na topikalnu terapiju. Uključanje je bilo stratificirano na temelju početne tjelesne težine (≥ 5 do < 15 kg i ≥ 15 do < 30 kg).

Bolesnici u skupini koja je primala dupilumab svaka 4 tjedna + TKS s početnom tjelesnom težinom od ≥ 5 do < 15 kg primili su 1. dana početnu dozu od 200 mg, nakon toga 200 mg svaka 4 tjedna od 4. do 12. tjedna, a bolesnici s početnom težinom od ≥ 15 do < 30 kg primili su 1. dana početnu dozu od 300 mg, a nakon toga 300 mg svaka 4 tjedna od 4. do 12. tjedna. Bolesnicima je bilo dopušteno primiti terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci istraživača. Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U ispitivanju AD-1539, srednja vrijednost dobi bila je 3,8 godina, medijan tjelesne težine bio je 16,5 kg, 38,9% bolesnika bilo je ženskog spola, 68,5% bijelci, 18,5% crnci i 6,2% Azijati. Na početku, srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine bila je 58,4%, a 15,5% bolesnika je prethodno primalo sistemske nesteroidne imunosupresive. Također, na početku je srednja vrijednost EASI rezultata bila 34,1, a tjedni prosjek najgoreg dnevnog rezultata svrbeža bio je 7,6 na ljestvici od 0 do 10. Sveukupno, 81,4% bolesnika imalo je barem jedno komorbidno alergijsko stanje; alergije na hranu imalo je 68,3%, druge alergije 52,8%, alergijski rinitis 44,1%, a astmu 25,5% bolesnika.

Ove početne značajke bolesti bile su usporedive između populacija s umjerenim do teškim i teškim atopijskim dermatitisom.

Koprimarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s IGA 0 ili 1 („čisto” ili „gotovo čisto”, poboljšanje od najmanje 2 boda) i udio bolesnika s EASI-75 (poboljšanje od najmanje 75 % u EASI), od početne vrijednosti do 16. tjedna. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s IGA 0 (čisto) ili 1 (gotovo čisto) u 16. tjednu.

Klinički odgovor

Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu za ispitivanje AD-1539 prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14: Rezultati djelotvornosti dupilumaba kod istodobne primjene s TKS-om u ispitivanju AD-1539 u 16. tjednu (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) svaka 4 tjedna^d + TKS (ITT populacija) (N=83)^a	Placebo + TKS (ITT populacija) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) svaka 4 tjedna^d + TKS (populacija s teškim AD) (N=63)	Placebo + TKS (populacija s teškim AD) (N=62)
IGA 0 ili 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	68,7% ^e	20,2%	60,3% ^g	19,2%
EASI-75 ^c	53,0% ^e	10,7%	46,0% ^g	7,2%
EASI-90 ^c	25,3% ^e	2,8%	15,9% ^h	0%
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS rezultat za najgoru ogrebotinu/svrbež, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
NRS rezultat za najgoru ogrebotinu/svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda) ^{c*}	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
NRS rezultat za kvalitetu spavanja bolesnika, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7% ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS rezultat za bol u koži bolesnika, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4% ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6% ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aSet za kompletnu analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^bBolesnici s odgovorom su definirani kao bolesnici s IGA 0 ili 1 ("čisto" ili "gotovo čisto").

^cBolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma (62% u skupini na placebo naspram 19% na dupilumabu) ili s nedostajućim podacima smatrani su bolesnicima bez odgovora.

^dPrvog dana bolesnici su primili 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) dupilumaba.

^ep-vrijednosti < 0,0001, ^fnominalna p-vrijednost < 0,05, ^gnominalna p-vrijednost < 0,0001, ^hnominalna p-vrijednost < 0,005, ⁱnominalna p-vrijednost < 0,001

*Ishod je prijavio njegovatelj

Značajno veći udio bolesnika randomiziranih na dupilumab + TKS postigao je brzo poboljšanje NRS rezultata za najgoru ogrebotinu/svrbež u usporedbi s placebo + TKS (definirano kao poboljšanje od ≥ 4 boda već u 3. tjednu, nominalna p-vrijednost < 0,005) i udio bolesnika s odgovorom na NRS rezultatu za najgoru ogrebotinu/svrbež nastavio se povećavati kroz razdoblje liječenja.

U ovom ispitivanju, dupilumab je značajno poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem mjereno indeksom kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (CDLQI) (u 85 bolesnika u dobi od 4 do 5 godina) i indeksom kvalitete života dojenčadi kod dermatoloških bolesti (engl. *Infants' Dermatitis Quality of Life*, IDQOL) (u 77 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 3 godine). U ITT populaciji, veće

promjene srednje vrijednosti LS u rezultatima CDLQI i IDQOL od početne vrijednosti do 16. tjedna primijećene su u skupini koja je primala dupilumab + TKS (-10,0 i -10,9) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo + TKS (-2,5 odnosno -2,0) ($p < 0,0001$). Slična poboljšanja u CDLQI-u i IDQOL-u uočena su u populaciji s teškim atopijskim dermatitisom.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima dupilumaba + TKS-a procijenjeni su u otvorenom produžetku ispitivanja (AD-1434). Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja pokazuju da se klinička korist postignuta u 16. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika praćenih do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 16. tjednu u ispitivanju AD-1539.

Atopijski dermatitis šaka i stopala (odrasli i adolescenti)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba procijenjeni su u 16-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (AD-1924) na 133 odrasla i pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom šaka i stopala, definiranim rezultatom IGA (šake i stopala) ≥ 3 (ljestvica od 0 do 4) i vršnim rezultatom za pruritus za šake i stopala na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) za najjači svrbež ≥ 4 (ljestvica od 0 do 10). Bolesnici koji su ispunjavali kriterije prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor ili nisu podnosili liječenje topikalnim lijekovima za AD kod dermatitisa šaka i stopala.

U AD-1924, 38% bolesnika bili su muškarci, 80% bili su bijelci, 72% ispitanika imalo je početni rezultat IGA (šake i stopala) 3 (umjereni atopijski dermatitis šaka i stopala), a 28% bolesnika imalo je početni rezultat IGA (šake i stopala) 4 (teški atopijski dermatitis šaka i stopala). Početni tjedni prosjek vršnog rezultata za pruritus za šake i stopala na NRS-u bio je 7,1.

Primarna krajnja mjera ishoda bila je udio bolesnika s rezultatom IGA za šake i stopala 0 (čisto) ili 1 (gotovo čisto) u 16. tjednu. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je smanjenje svrbeža mjereno vršnim rezultatom za pruritus za šake i stopala na NRS-u (poboljšanje od ≥ 4 boda). Drugi prijavljeni ishodi bolesnika uključivali su procjenu boli u koži šaka i stopala na NRS-u (0-10), kvalitetu sna na NRS-u (0-10), kvalitetu života prema upitniku o ekcemima šaka (0-117) (engl. *Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) te radnu učinkovitost i smetnje u radu (engl. *Work productivity and impairment*, WPAI) (0-100%).

Udio bolesnika s rezultatom IGA (šaka i stopalo) od 0 do 1 u 16. tjednu bio je 40,3% za dupilumab i 16,7% za placebo (razlika u liječenju 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) tjednog prosjeka vršnog rezultata za pruritus šaka i stopala na NRS-u ≥ 4 u 16. tjednu bio je 52,2% za dupilumab i 13,6% za placebo (razlika u liječenju 38,6, 95% CI: 24,06; 53,15).

Veća poboljšanja boli u koži šaka i stopala na NRS-u, kvalitete spavanja na NRS-u, QoLHEQ rezultata i WPAI sveukupnih smetnji u radu i smanjenju rutinske aktivnosti od početnih vrijednosti do 16. tjedna primijećena su u skupini koja je primala dupilumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (LS srednja promjena dupilumaba u odnosu na placebo: -4,66 naspram -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 naspram -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 naspram -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % naspram -22,83 % [nominalni $p < 0,001$] odnosno -36,39 % naspram -21,26% [nominalni $p < 0,001$]).

Klinička djelotvornost i sigurnost kod astme

Razvojni program lijeka kod astme uključivao je tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama (DRI12544, QUEST i VENTURE) u kojima je liječenje trajalo od 24 do 52 tjedna i u koja je bilo uključeno ukupno 2888 bolesnika (u dobi od 12 ili više godina). Za uključivanje u ispitivanje bolesnici nisu morali imati određenu minimalnu početnu razinu eozinofila u krvi ili nekog drugog biološkog biljeaga upale tipa 2 (npr. FeNO ili IgE). U smjernicama za liječenje astme upala tipa 2 definira se kao razina eozinofila ≥ 150 stanica/ μ l i/ili FeNO ≥ 20 ppb (engl. *parts per billion*). Analize unaprijed specificiranih podskupina u ispitivanjima

DRI12544 i QUEST uključivale su bolesnike s razinom eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l te razinom FeNO ≥ 25 i ≥ 50 ppb.

Ispitivanje DRI12544 bilo je 24-tjedno ispitivanje radi utvrđivanja raspona doza, a obuhvatilo je 776 bolesnika (u dobi od 18 ili više godina). Dupilumab se ocjenjivao u odnosu na placebo u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom astmom koji su primali umjerenu do visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujući agonist beta receptora. Primarna mjera ishoda bila je promjena vrijednosti FEV₁ (l) od početka ispitivanja do 12. tjedna. Određivala se i godišnja stopa događaja teških egzacerbacija astme tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog razdoblja liječenja. Rezultati su se ocjenjivali u cjelokupnoj populaciji (koja nije bila ograničena minimalnom početnom razinom eozinofila ili drugih bioloških biljega upale tipa 2) te u podskupinama prema početnom broju eozinofila u krvi.

Ispitivanje QUEST bilo je 52-tjedno potvrdno ispitivanje koje je obuhvatilo 1902 bolesnika (u dobi od 12 ili više godina). Dupilumab se ocjenjivao u odnosu na placebo u 107 adolescenata te 1795 odraslih bolesnika s trajnom astmom koji su primali umjerenu do visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida (IKS) i još jedan lijek za terapiju održavanja. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici kojima je bio potreban treći lijek za terapiju održavanja. Primarne mjere ishoda bile su godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52-tjednog placebom kontroliranog razdoblja te promjena vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna u cjelokupnoj populaciji (koja nije bila ograničena minimalnom početnom razinom eozinofila ili drugih bioloških biljega upale tipa 2) te u podskupinama prema početnom broju eozinofila u krvi i razini FeNO.

Ispitivanje VENTURE bilo je 24-tjedno ispitivanje smanjivanja doze oralnih kortikosteroida, provedeno u 210 bolesnika s astmom, bez ograničenja u smislu početne vrijednosti bioloških biljega upale tipa 2, kojima je bila potrebna svakodnevna primjena oralnih kortikosteroida (OKS) uz redovitu primjenu visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dodatnog lijeka za terapiju održavanja. Doze OKS-a optimizirane su tijekom razdoblja probira. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili primjenjivati dotadašnje lijekove za astmu; međutim, doza OKS-a smanjivala im se svaka 4 tjedna tijekom faze smanjivanja doze OKS-a (od 4. do 20. tjedna), pod uvjetom da je kontrola astme bila održana. Primarna mjera ishoda bilo je postotno smanjenje doze oralnih kortikosteroida u cjelokupnoj populaciji, na temelju usporedbe doze oralnih kortikosteroida u razdoblju od 20. do 24. tjedna kojom se održavala kontrola astme i prethodno optimizirane doze oralnih kortikosteroida (koja se primjenjivala na početku ispitivanja).

Demografske i početne značajke u ta 3 ispitivanja navedene su u Tablici 15 u nastavku.

Tablica 15: Demografske i početne značajke u ispitivanjima kod astme

Parametar	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Žene, %	63,1	62,9	60,5
Bijelci, %	78,2	82,9	93,8
Trajanje astme (godine), srednja vrijednost $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ispitanici koji nikada nisu pušili (%)	77,4	80,7	80,5
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u prethodnih godinu dana $\pm$ SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Visoka doza IKS-a (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) prije primjene doze na početku ispitivanja $\pm$ SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ na početku ispitivanja (%) ($\pm$ SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Reverzibilnost, % ($\pm$ SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Srednja vrijednost ACQ-5 rezultata ($\pm$ SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Srednja vrijednost AQLQ rezultata ($\pm$ SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopija u anamnezi, ukupni % (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Srednja vrijednost FeNO, ppb ($\pm$ SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% bolesnika kojima je FeNO iznosio $\geq$ 25 ppb $\geq$ 50 ppb	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Srednja vrijednost ukupnog IgE-a, IU/ml ($\pm$ SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Srednja vrijednost početnog broja eozinofila, stanica/ μ l ($\pm$ SD)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% bolesnika s razinom eozinofila u krvi $\geq$ 150 stanica/ μ l $\geq$ 300 stanica/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalacijski kortikosteroid; FEV₁ (engl. *forced expiratory volume in 1 second*) = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; ACQ-5 (engl. *Asthma Control Questionnaire-5*) = upitnik o kontroli astme od 5 pitanja; AQLQ (engl. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) = upitnik o kvaliteti života kod astme; AD = atopijski dermatitis; NP = nosna polipoza; AR = alergijski rinitis; FeNO = frakcija izdahnutog dušikova oksida
^a populacija u ispitivanjima dupilumaba kod astme uključivala je bolesnike koji su uzimali umjerenu i visoku dozu IKS-a. Umjerena doza IKS-a definirala se kao doza od 500 μ g flutikazona ili ekvivalenta na dan.

Egzacerbacije

U cjelokupnoj populaciji bolesnika iz ispitivanja DRI12544 i QUEST, ispitanici koji su primali dupilumab u dozi od 200 mg ili 300 mg svaki drugi tjedan ostvarili su značajno smanjenje stope teških egzacerbacija astme u usporedbi s placebom. Smanjenja stope egzacerbacija bila su veća u ispitanika s višim početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2, kao što su eozinofili u krvi ili FeNO (Tablice 16 i Tablica 17).

Tablica 16: Stopa teških egzacerbacija u ispitivanjima DRI12544 i QUEST (podskupine prema početnom broju eozinofila u krvi od ≥ 150 ili ≥ 300 stanica/ μ l)

Terapija	Početni broj eozinofila u krvi							
	≥150 stanica/μl				≥300 stanica/μl			
	Broj egzacerbacija na godinu			% smanjenja	Broj egzacerbacija na godinu			% smanjenja
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)		N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)	
Sve teške egzacerbacije								
Ispitivanje DRI12544								
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Ispitivanje QUEST								
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31;0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-vrijednost = 0,0003; ^bp-vrijednost = 0,0001; ^cp-vrijednost = 0,0116; ^dp-vrijednost = 0,0024;

^ep-vrijednost < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^fnominalna p-vrijednost < 0,0001

Tablica 17: Stopa teških egzacerbacija u ispitivanju QUEST u podskupinama definiranim prema početnoj razini FeNO

Terapija	Broj egzacerbacija na godinu			% smanjenja
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

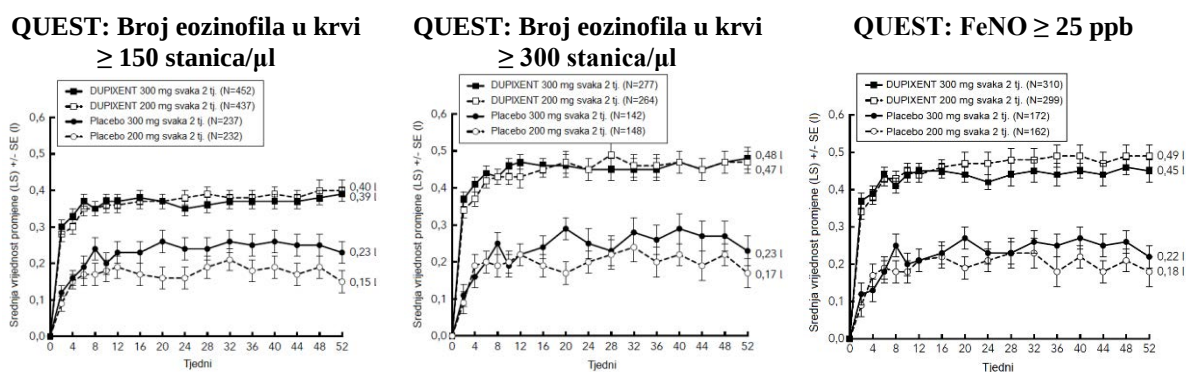
^a nominalna p-vrijednost < 0,0001

Prema analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja DRI12544 i QUEST, stopa hospitalizacija i/ili posjeta hitnoj službi zbog teških egzacerbacija smanjila se za 25,5% i 46,9% uz dupilumab u dozi od 200 mg odnosno 300 mg svaki drugi tjedan.

U 12. tjednu ispitivanja DRI12544 i QUEST opažena su klinički značajna povećanja vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora. Veća poboljšanja FEV₁ zabilježena su u ispitanika s višim početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2, kao što su eozinofili u krvi ili FeNO (Tablica 18 i Tablica 19).

Značajna poboljšanja vrijednosti FEV₁ opažena su već u 2. tjednu nakon prve doze dupilumaba i uz dozu od 200 mg i uz dozu od 300 mg, a održala su se do 24. tjedna u ispitivanju DRI12544 te do 52. tjedna u ispitivanju QUEST (vidjeti Sliku 3).

Slika 3: Srednja vrijednost promjene početne vrijednosti FEV₁ (l) prije primjene bronhodilatatora tijekom vremena (podskupine s početnim brojem eozinofila ≥ 150 i ≥ 300 stanica/μl te FeNO ≥ 25 ppb) u ispitivanju QUEST



Tablica 18: Srednja vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna u ispitivanjima DRI12544 i QUEST (podskupine s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l)

Terapija	Početni broj eozinofila u krvi					
	≥ 150 stanica/ μ l			≥ 300 stanica/ μ l		
	N	LS srednja vrijednost promjene od početne razine, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	LS srednja vrijednost promjene od početne razine, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Ispitivanje DRI12544						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Ispitivanje QUEST						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-vrijednost < 0,0001; ^bp-vrijednost = 0,0004; ^cp-vrijednost = 0,0008; ^dp-vrijednost = 0,0063;

^ep-vrijednost < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^fnominalna p-vrijednost < 0,0001

Tablica 19: Srednja vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna i 52. tjedna ispitivanja QUEST u podskupinama prema početnoj razini FeNO

Terapija	U 12. tjednu				U 52. tjednu	
	N	LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	
FeNO ≥ 25 ppb						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) ^a	
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)		
FeNO ≥ 50 ppb						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) ^a	
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) ^a	
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)		

^anominalna p-vrijednost < 0,0001

Unaprijed specificirana sekundarna mjera ishoda – stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-5 i AQLQ(S) analizirala se u 24. tjednu (DRI12544 i VENTURE) i 52. tjednu (QUEST, Tablica20). Odgovor se definirao kao poboljšanje rezultata za 0,5 ili više bodova (ACQ-5 ima raspon od 0 do 6 bodova, a AQLQ(S) od 1 do 7 bodova). Poboljšanja ACQ-5 i AQLQ(S) rezultata opažena su već u 2. tjednu, a održala su se tijekom 24 tjedna u ispitivanju DRI12544 te tijekom 52 tjedna u ispitivanju QUEST. Slični su rezultati opaženi i u ispitivanju VENTURE.

Tablica 20: Stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-5 i AQLQ(S) u 52. tjednu ispitivanja QUEST

Ishodi koje prijavljuju bolesnici	Terapija	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl		Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)	N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)	N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Ispitivanje smanjenja doze oralnih kortikosteroida (VENTURE)

U ispitivanju VENTURE ocjenjivao se učinak dupilumaba na smanjenje primjene oralnih kortikosteroida za terapiju održavanja. Početne značajke prikazane su u Tablici 15. Svi su bolesnici uzimali oralne kortikosteroide najmanje 6 mjeseci prije početka ispitivanja. Početna srednja vrijednost doze oralnih kortikosteroida iznosila je 11,75 mg u skupini koja je primala placebo te 10,75 mg u onoj koja je primala dupilumab.

U tom se 24-tjednom ispitivanju stopa egzacerbacija astme (koje su se definirale kao privremeno povećanje doze oralnih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana) smanjila za 59% u ispitanika koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo (godišnja stopa iznosila je 0,65 za dupilumab i 1,60 za placebo; omjer stopa: 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63]), dok je poboljšanje vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 24. tjedna bilo veće u ispitanika liječenih dupilumabom nego u onih koji su primali placebo (srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata za dupilumab u odnosu na placebo iznosila je 0,22 l [95% CI: 0,09 - 0,34 l]). Učinci na plućnu funkciju, smanjenje doze oralnih steroida i smanjenje stope egzacerbacija bili su slični neovisno o početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2 (npr. eozinofila u krvi, FeNO). U ispitivanju VENTURE također su se ocjenjivali rezultati upitnika ACQ-5 i AQLQ(S), za koje su zabilježena poboljšanja slična onima u ispitivanju QUEST.

Rezultati za ispitivanje VENTURE prema početnim vrijednostima bioloških biljega prikazani su u Tablici 21.

Tablica 21: Učinak dupilumaba na smanjenje doze OKS-a u ispitivanju VENTURE (početni broj eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l i FeNO > 25 ppb)

	Početni broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l		Početni broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=57	Placebo N=57
Primarna mjera ishoda (24. tjedan)						
Postotno smanjenje doze OKS-a od početne vrijednosti						
Srednja vrijednost ukupnog postotnog smanjenja od početne vrijednosti (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Razlika (% [95% CI]) (dupilumab naspram placeba)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Medijan % smanjenja dnevne doze OKS-a od početne vrijednosti	100	50	100	50	100	50
Postotno smanjenje od početne vrijednosti						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez smanjenja ili bilo kakvog povećanja doze OKS-a ili izlazak iz ispitivanja	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundarna mjera ishoda (24. tjedan)^a						
Udio bolesnika kojima je doza OKS-a smanjena na < 5 mg na dan	77	44	84	40	79	34
Omjer izgleda (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a procjene dobivene modelom logističke regresije. ^b nominalna p-vrijednost $< 0,0001$

^c nominalna p-vrijednost = 0,0001

^d nominalna p-vrijednost = 0,0002

Dugoročni nastavak ispitivanja (TRAVERSE)

Dugoročna sigurnost dupilumaba u 2193 odraslih osoba i 89 adolescenata s umjerenom do teškom astmom, uključujući i 185 odraslih osoba s astmom ovisnom o oralnim kortikosteroidima, koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima dupilumaba (DRI12544, QUEST i VENTURE), ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja (TRAVERSE) (vidjeti dio 4.8). Djelotvornost koja je mjerena kao sekundarna mjera ishoda, bila je slična rezultatima zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima i zadržana je do 96 tjedana. U odraslih osoba sa astmom ovisnom o oralnim kortikosteroidima, došlo je do održanog smanjenja ezgacerbacija i poboljšanja plućne funkcije do 96 tjedana unatoč smanjenju doze ili prekidu primjene oralnih kortikosteroida.

Pedijatrijsko ispitivanje (bolesnici u dobi od 6 do 11 godina; VOYAGE)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivale su se u 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (VOYAGE) provedenom u 408 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom koji su primali umjerenu ili visoku dozu IKS-a i još jedan lijek za terapiju održavanja ili samo visoku dozu IKS-a. Bolesnici su bili randomizirani za primanje dupilumaba (N=273) ili placeba u odgovarajućem obliku (N=135) svaki drugi tjedan, i to na temelju tjelesne težine (≤ 30 kg ili > 30 kg). Djelotvornost lijeka ocjenjivala se u populacijama s upalom tipa 2, koja se definirala kao razina eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l ili FeNO ≥ 20 ppb.

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52-tjednog placebom kontroliranog razdoblja, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđene vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna. Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su srednju vrijednost promjene početnog ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA rezultata te stope bolesnika s odgovorom prema tim upitnicima.

Demografske i početne značajke u ispitivanju VOYAGE navedene su u Tablici 22 u nastavku.

Tablica 22: Demografske i početne značajke u ispitivanju VOYAGE

Parametar	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ili FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl (N = 259)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Žene, %	34,3	32,8
Bijelci, %	88,6	87,3
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)	36,09	35,94
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u prethodnih godinu dana ± SD	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Doza IKS-a (%) Umjerena Visoka	55,7 43,4	54,4 44,4
FEV ₁ (l) prije primjene doze na početku ispitivanja (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Srednja vrijednost reverzibilnosti (%) (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Srednja vrijednost ACQ-7-IA rezultata (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Srednja vrijednost PAQLQ(S)-IA rezultata (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopija u anamnezi, ukupni % (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Medijan ukupnog IgE-a, IU/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Srednja vrijednost FeNO, ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% bolesnika kojima je FeNO iznosio ≥ 20 ppb	58	64,1
Srednja vrijednost početnog broja eozinofila, stanica/μl (± SD)	570 (380)	710 (360)
% bolesnika s razinom eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ≥ 300 stanica/μl	94,6 74	0 100

IKS = inhalacijski kortikosteroid; FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; ACQ-7-IA (engl. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) = upitnik o kontroli astme sa 7 pitanja koji ispunjava ispitivač; PAQLQ(S)-IA (engl. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities – Interviewer Administered*) = upitnik o kvaliteti života djece s astmom sa standardiziranim aktivnostima koji

ispunjava ispitivač; AD = atopijski dermatitis; AR = alergijski rinitis; FeNO = frakcija izdahnutog dušikova oksida

Dupilumab je u odnosu na placebo značajno smanjio godišnju stopu teških egzacerbacija astme tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja u populaciji s upalom tipa 2 i populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l ili početne vrijednosti FeNO ≥ 20 ppb. U 12. tjednu opažena su klinički značajna poboljšanja postotka predviđenog FEV₁ prije primjene bronhodilatatora. U 24. tjednu opažena su i poboljšanja ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA rezultata, koja su se održala do 52. tjedna. U 24. tjednu zabilježene su veće stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA u usporedbi s placebom. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju VOYAGE prikazani su u Tablici 23.

U populaciji s upalom tipa 2 srednja (LS) vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna iznosila je 0,22 l u skupini koja je primala dupilumab i 0,12 l u skupini koja je primala placebo, pri čemu je srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Učinak liječenja održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja, a srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo u 52. tjednu iznosila je 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

U populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l srednja (LS) vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna iznosila je 0,22 l u skupini koja je primala dupilumab i 0,12 l u skupini koja je primala placebo, pri čemu je srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Učinak liječenja održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja, a srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo u 52. tjednu iznosila je 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

U objema populacijama za primarnu analizu djelotvornosti došlo je do brzog poboljšanja forsiranog izdisajnog protoka pri 25 - 75% forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced expiratory flow at 25 - 75% FVC*, FEF_{25-75%}) i omjera FEV₁/FVC (razlika je opažena već u 2. tjednu), a taj se učinak održao tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 23).

Tablica 23: Stopa teških egzacerbacija, srednja vrijednost promjene FEV₁ od početka ispitivanja i stopa bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA u ispitivanju VOYAGE

Liječenje	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ili FeNO ≥ 20 ppb			Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl			FeNO ≥ 20 ppb		
Godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna									
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Srednja vrijednost promjene postotka predviđenog FEV ₁ od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)

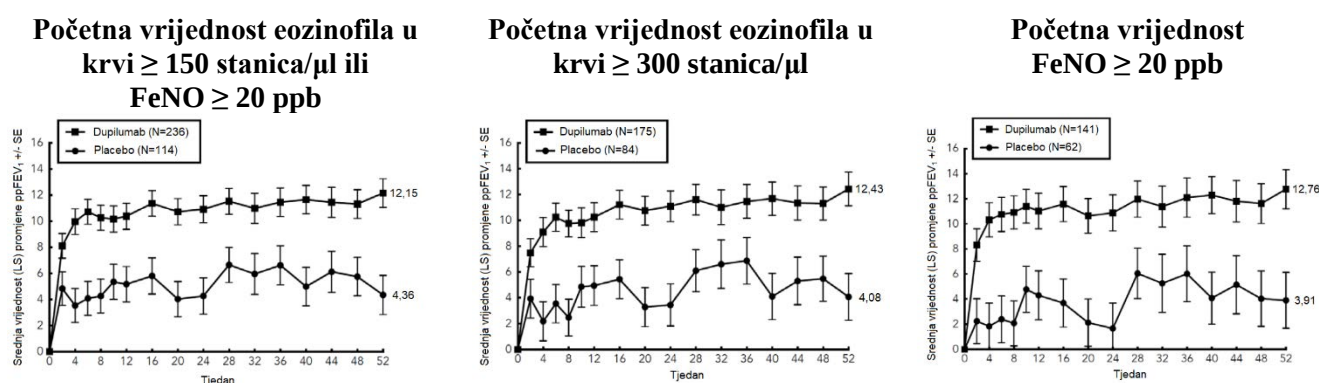
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Srednja vrijednost promjene postotka previđene vrijednosti FEV_{25-75%} od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Srednja vrijednost promjene omjera FEV₁/FVC (%) od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA rezultat u 24. tjednu^a									
	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA rezultat u 24. tjednu^a									
	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

^a odgovor se definirao kao poboljšanje rezultata za 0,5 ili više bodova (ACQ-7-IA rezultat kreće se u rasponu od 0 do 6 bodova, a PAQLQ(S)-IA rezultat u rasponu od 1 do 7 bodova); ^b p-vrijednost < 0,0001; ^c p-vrijednost < 0,001; ^d p-vrijednost < 0,01 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^e nominalna p-vrijednost < 0,0001; ^f nominalna p-vrijednost < 0,01; ^g nominalna p-vrijednost < 0,05

Značajna poboljšanja postotka predviđene vrijednosti FEV₁ zabilježena su već u 2. tjednu i održala su se sve do 52. tjedna ispitivanja VOYAGE.

Poboljšanja postotka predviđene vrijednosti FEV₁ tijekom vremena u ispitivanju VOYAGE prikazana su na Slici 4.

Slika 4: Srednja vrijednost promjene početnog postotka predviđene vrijednosti FEV₁ (l) prije primjene bronhodilatatora tijekom vremena u ispitivanju VOYAGE (početna vrijednost eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ili FeNO ≥ 20 ppb, početna vrijednost eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl i početna vrijednost FeNO ≥ 20 ppb)



U populaciji s upalom tipa 2 iz ispitivanja VOYAGE srednja vrijednost ukupnog godišnjeg broja ciklusa liječenja sistemskim kortikosteroidima zbog astme smanjila se za 59,3% u odnosu na placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] naspram 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). U populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl srednja vrijednost ukupnog godišnjeg broja ciklusa liječenja sistemskim kortikosteroidima zbog astme smanjila se za 66,0% u odnosu na placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] naspram 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab je i u populaciji s upalom tipa 2 i u onoj s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl u 52. tjednu poboljšao cjelokupno zdravstveno stanje mjereno vizualnom analognom skalom Europskog upitnika o kvaliteti života za pedijatrijske bolesnike koji obuhvaća 5 domena (engl. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS); srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila je 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) odnosno 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab je i u populaciji s upalom tipa 2 i u onoj s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl u 52. tjednu smanjio utjecaj astme pedijatrijskih bolesnika na kvalitetu života njihovih njegovatelja mjerenu Upitnikom o kvaliteti života za njegovatelje djece s astmom (engl. *Paediatric Asthma Caregiver's Quality Of Life Questionnaire*, PACQLQ); srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila je 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72), odnosno 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Dugoročni nastavak ispitivanja (EXCURSION)

Djelotvornost dupilumaba, mjerena kao sekundarna mjera ishoda, ocijenjena je u 365 pedijatrijskih bolesnika s astmom (od 6 do 11 godina) u dugoročnom nastavku ispitivanja (EXCURSION). Došlo je do održanog smanjenja egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju i/ili posjete hitnoj službi i smanjenja izloženosti sistemskim oralnim kortikosteroidima. Održana poboljšanja plućne funkcije uočena su kroz više parametara uključujući postotak predviđenog FEV₁, postotak predviđenog FVC, omjer FEV₁/FVC i postotak predviđenog FEF 25-75%. Nadalje, do završetka ispitivanja EXCURSION 75% bolesnika postiglo je i/ili održalo normalnu plućnu funkciju s postotkom

predviđenog FEV₁ prije primjene bronhodilatatora > 80%. Djelotvornost je održana tijekom kumulativnog trajanja liječenja do 104 tjedna (VOYAGE i EXCURSION).

Klinička djelotvornost kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom

Razvojni program lijeka kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom uključivao je dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama (SINUS-24 i SINUS-52) sa 724 bolesnika u dobi od 18 ili više godina na osnovnoj terapiji intranazalnim kortikosteroidima. U ispitivanja su bili uključeni bolesnici s teškim kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom unatoč prethodnoj sinonazalnoj operaciji ili liječenju sistemskim kortikosteroidima u posljednje 2 godine, odnosno ako nisu bili kandidati za primjenu sistemskih kortikosteroida. „Rescue“ terapija za hitno ublažavanje simptoma pomoću sistemskih kortikosteroida ili operacije bila je dozvoljena tijekom ispitivanja, prema odluci ispitivača. Svi bolesnici su imali znakove zasjenjenja sinusa na CT snimci bodovanoj prema Lund MacKay (LMK) sustavu te je 73% do 90% bolesnika imalo zasjenjenje svih sinusa. Bolesnici su bili stratificirani na temelju prethodnih operacija i istodobne astme/bolesti dišnog sustava koju pogoršavaju nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti inflammatory drug exacerbated respiratory disease*, NSAID-ERD).

Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti bile su promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna u rezultatu bilateralne endoskopije nazalnih polipa (engl. *nasal polyps score*, NPS) prema procjeni središnjih zaslijepljenih procjenitelja, te promjena od početne vrijednosti do 24. tjedna u rezultatu začepjenja/opstrukcije nosa (engl. *nasal congestion*, NC) mjerena kroz 28 dana, koju su procijenili bolesnici vođenjem dnevnika. Za rezultat bilateralne endoskopije nazalnih polipa (NPS), polipi sa svake strane nosa bili su ocijenjeni na kategoričkoj skali (0 = bez polipa; 1 = mali polipi u srednjem nosnom hodniku koji ne dosežu ispod donje granice srednje nosne školjke; 2 = polipi koji dosežu ispod donje granice srednje nosne školjke; 3 = veliki polipi koji dosežu do donje granice donje nosne školjke ili polipi koji se nalaze medijalno u odnosu na srednju nosnu školjku; 4 = veliki polipi koji uzrokuju potpunu opstrukciju donje nosne šupljine). Ukupan rezultat bio je zbroj rezultata za lijevu i desnu stranu. Ispitanici su svakodnevno ocjenjivali začepljenje nosa na kategoričkoj ljestvici težine od 0 do 3 (0 = bez simptoma; 1 = blagi simptomi; 2 = umjereni simptomi; 3 = teški simptomi).

Demografske i početne značajke ovih dvaju ispitivanja prikazane su u Tablici 24 u nastavku.

Tablica 24: Demografske i početne značajke kod ispitivanja kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom

Parametar	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Srednja dob (godine) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
Muškarci, %	57,2	62,3
Srednje vrijeme trajanja kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom (godine) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Bolesnici s ≥ 1 prethodnom operacijom (%)	71,7	58,3
Bolesnici koji su primjenjivali sistemske kortikosteroide u posljednje 2 godine (%)	64,9	80,1
Srednja vrijednost rezultata bilateralne endoskopije nazalnih polipa (NPS) ^a (SD), raspon 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Srednja vrijednost rezultata za začepljenje nosa (NC) ^a (SD) raspon 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Srednja vrijednost rezultata CT snimke sinusa prema LMK sustavu (SD), raspon 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Srednja vrijednost rezultata UPSIT testa (SD), raspon 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Srednja vrijednost rezultata testa gubitka osjeta njuha (ujutro), (SD) raspon 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)

Srednja vrijednost SNOT-22 ^a rezultata (SD), raspon 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Srednja vrijednost rezultata na ljestvici za ocjenu težine rinosinuitisa ^a (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Srednja vrijednost broja eozinofila u krvi (stanice/ μ l)(SD)	437 (333)	431 (353)
Srednja vrijednost ukupnog IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopija u povijesti bolesti (upalna bolest tipa 2) % Ukupno	75,4%	82,4%
Astma (%)	58,3	59,6
Srednja vrijednost FEV ₁ (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Srednja vrijednost ACQ-6 ^a rezultata (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^a viši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti osim u slučaju UPSIT-a gdje viši rezultati ukazuju na manju težinu bolesti; SD = standardna devijacija; NPS = rezultat nazalnih polipa; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; VAS = vizualna analogna skala; FEV₁ = Forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi; ACQ-6 = Upitnik o kontroli astme sa 6 pitanja; NSAID-ERD = bolest dišnog sustava koju pogoršavaju acetilsalicilatna kiselina/nesteroidni protuupalni lijekovi.

Klinički odgovor (SINUS-24 i SINUS-52)

Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda u ispitivanjima kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnim polipima prikazani su u Tablici 25.

Tablica 25: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda u kliničkim ispitivanjima kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom

		SINUS -24				SINUS -52				
		Placebo (n=133)	Dupilumab 300mg svaka 2 tjedna (n=143)	LS srednja vrijednost razlike vs. placebo (95% CI)		Placebo (n=153)	Dupilumab 300mg svaka 2 tjedna (n=295)	LS srednja vrijednost razlike vs. placebo (95% CI)		
Primarne mjere ishoda u 24. tjednu										
Rezultati	Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene	Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene		Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene	Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, - 1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, - 0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
Ključne sekundarne mjere ishoda u 24. tjednu										
Rezultati	Početna srednja vrijednost	LS srednja	Početna srednja vrijednost	LS srednja		Početna srednja vrijednost	LS srednja	Početna srednja vrijednost	LS srednja	

		vrijednost promjene		vrijednost promjene			vrijednost promjene		vrijednost promjene	
Rezultat CT snimke sinusa prema LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Ukupan rezultat simptoma	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Gubitak osjeta njuha	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Smanjenje rezultata ukazuje na poboljšanje, osim za UPSIT, gdje povećanje ukazuje na poboljšanje.

Ukupan rezultat simptoma je složena mjera težine bolesti koja se sastoji od sume svakodnevnih simptoma nazalne kongestije, gubitka osjeta njuha te prednje/stražnje rinoreje.

NC = nazalna kongestija; NPS = rezultat nazalnih polipa; LMK = ukupni rezultat CT snimke sinusa prema Lund-MacKay sustavu; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; TSS = ukupan rezultat simptoma; VAS = vizualna analogna skala za rinosinuitis

(sve p-vrijednosti su < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); nominalno za VAS)

Rezultati ispitivanja SINUS-52 u 52. tjednu navedeni su u Tablici 26.

Tablica 26: Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu ispitivanja SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg svaka 2 tjedna (n=150)		LS srednja vrijednost razlike vs. placebo (95% CI)	Dupilumab 300 mg svaka 2 – svaka 4 tjedna (n=145)		LS srednja vrijednost razlike vs. placebo (95% CI)
	Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene	Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene		Početna srednja vrijednost	LS srednja vrijednost promjene	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 ^a (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 ^b (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 ^a (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 ^b (-1,29, -0,91)
Rezultat CT snimke sinusa prema LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 ^b (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 ^b (-6,64, -4,77)
Ukupan rezultat simptoma	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 ^b (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 ^b (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 ^b	13,60	9,99	10,76 ^b

					(8,50, 12,10)			(8,95, 12,57)
Gubitak osjeta njuha	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 ^b (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 ^b (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 ^a (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 ^b (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 ^b (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 ^b (-4,10, -2,81)

Smanjenje rezultata ukazuje na poboljšanje, osim za UPSIT, gdje povećanje ukazuje na poboljšanje.

Ukupan rezultat simptoma je složena mjera težine bolesti koja se sastoji od sume svakodnevnih simptoma nazalne kongestije, gubitka osjeta njuha te prednje/stražnje rinoreje.

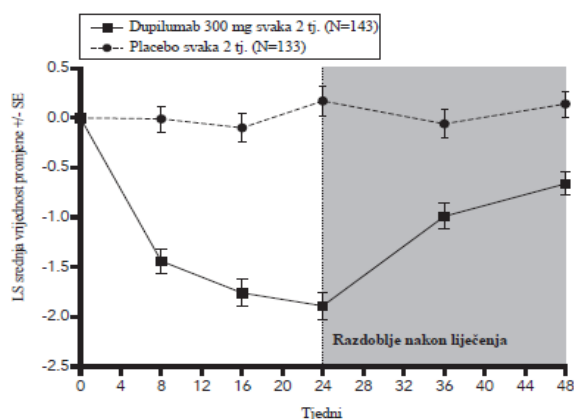
NC = nazalna kongestija; NPS = rezultat nazalnih polipa; LMK = ukupni rezultat CT snimke sinusa prema Lund-MacKay sustavu; UPSIT = test prepoznavanja mirisa prema Sveučilištu u Pennsylvaniji; SNOT-22 = upitnik za procjenu 22 sinonazalna simptoma; TSS = ukupan rezultat simptoma; VAS = vizualna analogna skala za rinosinuitis

(^ap-vrijednost < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^bnominalna p-vrijednost < 0,0001

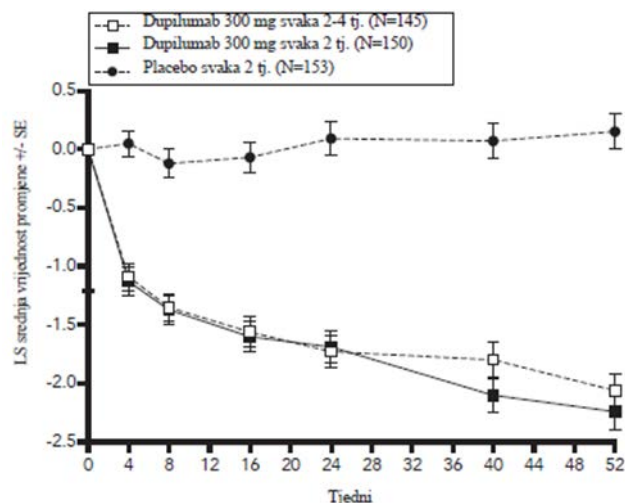
U ispitivanju SINUS-24, primijećena je statistički i klinički značajna djelotvornost u vidu poboljšanja vrijednosti NPS rezultata u 24. tjednu dobivenih bilateralnom endoskopijom. U razdoblju nakon liječenja, kada bolesnici nisu primali dupilumab, učinak liječenja se s vremenom smanjivao (vidjeti Sliku 5a). Slični rezultati su također primijećeni u ispitivanju SINUS-52 i u 24. tjednu i u 52. tjednu liječenja, s progresivnim poboljšanjem tijekom vremena (vidjeti Sliku 5b).

Slika 5: LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata bilateralnih nazalnih polipa (NPS) u ispitivanju SINUS-24 i SINUS-52 – ITT populacija

Slika 5a. SINUS-24



Slika 5b. SINUS-52



U oba ispitivanja, značajno poboljšanje nazalne kongestije i smanjenje svakodnevnog gubitka osjeta njuha zapaženi su već pri prvoj procjeni u 4. tjednu. LS srednja vrijednost razlike nazalne kongestije u 4. tjednu u skupini koja je primala dupilumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo iznosila je -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) u ispitivanju SINUS-24 odnosno -0,37 (95% CI: -0,46 -0,27) u ispitivanju SINUS-52. LS srednja vrijednost razlike u gubitku njuha u 4. tjednu u skupini koja je primala dupilumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo iznosila je -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) u ispitivanju SINUS-24 odnosno -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) u ispitivanju SINUS-52.

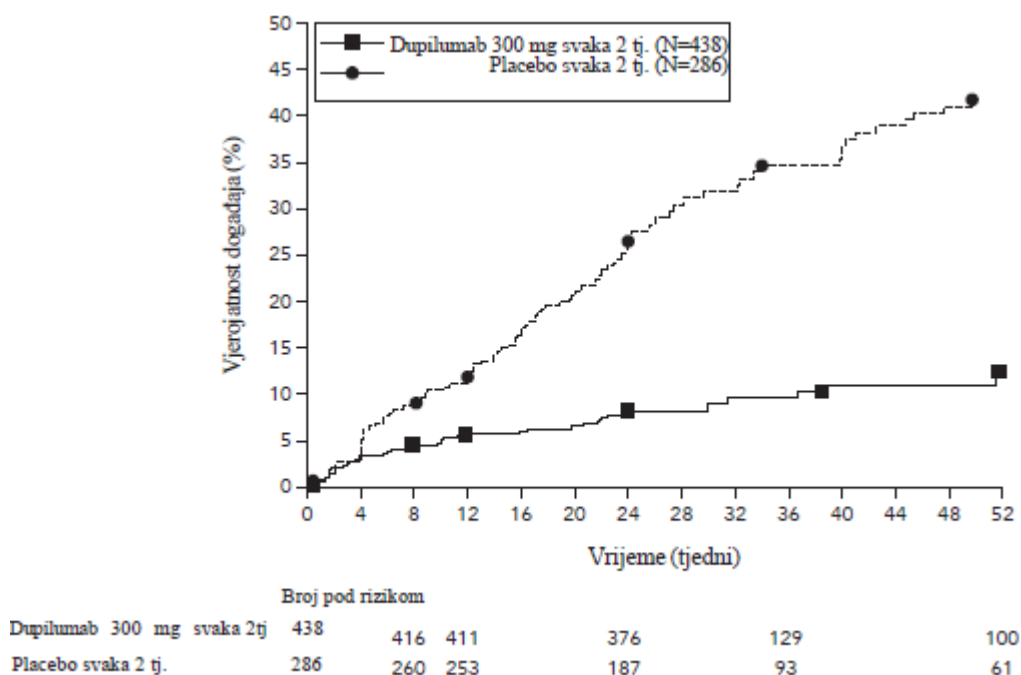
U ispitivanjima SINUS-24 i SINUS-52 primijećeno je smanjenje udjela bolesnika s anosmijom. Na početku ispitivanja, 74% do 79% bolesnika imalo je anosmiju, koja je smanjena na 24% u ispitivanju SINUS-24 i na 30% u ispitivanju SINUS-52 u 24. tjednu, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u kojoj nije bilo promjene. Poboljšanje vršnog udisajnog nosnog protoka primijećeno je u

24. tjednu ispitivanja SINUS-24 i ispitivanja SINUS-52. LS srednja vrijednost razlike u skupini koja je primala dupilumab bila je 40,4 L/min (95%CI: 30,4; 50,4) u odnosu na skupinu koja je primala placebo gdje je bila 36,6 L/min (95%CI: 28,0; 45,3).

U bolesnika s početnim rezultatom VAS > 7 za rinosinuitis, veći postotak bolesnika je dosegao VAS ≤ 7 u skupini koja je primala dupilumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo (83,3% u odnosu na 39,4% u ispitivanju SINUS-24 te 75,0% u odnosu na 39,3% u ispitivanju SINUS-52) u 24. tjednu.

U unaprijed definiranoj skupnoj analizi dvaju ispitivanja s prilagođavanjem zbog multipliciteta, liječenje sa dupilumabom je dovelo do značajnog smanjenja primjene sistemskih kortikosteroida i potrebe za sino-nazalnom operacijom u odnosu na placebo (HR 0,24; 95% CI: 0,17, 0,35) (vidjeti Sliku 6). Udio bolesnika kod kojih su bili potrebni sistemski kortikosteroidi smanjen je za 74% (HR=0,26; 95% CI:0,18; 0,38). Ukupan broj ciklusa liječenja sistemskim kortikosteroidima tijekom godine smanjen je za 75% (RR=0,25; 95% CI: 0,17; 0,37). Srednja pojedinačna godišnja ukupno propisana doza sistemskih kortikosteroida (u mg) tijekom razdoblja liječenja bila je 71% niža u udruženoj skupini koja je primala dupilumab u odnosu na udruženu skupinu koja je primala placebo (60,5 [531,3] mg odnosno 209,5 [497,2] mg). Udio bolesnika kod kojih je bila potrebna operacija smanjen je za 83% (HR=0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

Slika 6: Kaplan Meierova krivulja vremena do prve primjene sistemskih kortikosteroida i/ili sinonazalne operacije tijekom razdoblja liječenja – ITT populacija [udružena iz ispitivanja SINUS-24 i SINUS-52]



Učinci dupilumaba na primarne mjere ishoda NPS i nazalne kongestije te ključnu sekundarnu mjeru ishoda rezultat CT snimke sinusa prema LMK sustavu bili su slični u bolesnika s prethodnom operacijom i u bolesnika bez prethodne operacije.

U bolesnika s istodobnom astmom, primijećena su značajna poboljšanja u FEV₁ i ACQ-6 u 24. tjednu ispitivanja, neovisno o početnim razinama eozinofila u krvi. Udružena LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ u 24. tjednu za dupilumab 300 mg svaka dva tjedna iznosila je 0,14 naspram -0,07 L za placebo, s razlikom od 0,21 L (95% CI: 0,13; 0,29). Također, poboljšanja

FEV₁ zabilježena su u prvoj procjeni od početka ispitivanja, u 8. tjednu u ispitivanju SINUS-24 i 4. tjednu u ispitivanju SINUS-52. Poboljšanje u ACQ-6 rezultatu u bolesnika s istodobnom astmom bilo je primijećeno u oba ispitivanja. Odgovor je bio definiran kao poboljšanje rezultata za 0,5 ili više. LS srednja vrijednost razlike u skupini koja je primala dupilumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo u 24. tjednu iznosila je -0,76 (95% CI: -1,00; -0,51) u ispitivanju SINUS-24 i -0,94 (95% CI: -1,19; -0,69) u ispitivanju SINUS-52.

Stopa bolesnika s ACQ-6 odgovorom u 24. tjednu ispitivanja SINUS-24 u skupini koja je primala dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna iznosila je 56% odnosno 28% u skupini koja je primala placebo (omjer izgleda 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Stopa bolesnika s ACQ-6 odgovorom u 52. tjednu ispitivanja SINUS-52 u skupini koja je primala dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna iznosila je 46% odnosno 14% u skupini koja je primala placebo (omjer izgleda 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

U bolesnika s bolesti dišnog sustava koju pogoršavaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID-ERD), učinci dupilumaba na primarne mjere ishoda, NPS i NC te ključnu sekundarnu mjeru ishoda rezultat CT snimke sinusa prema LMK sustavu odgovarali su onima primijećenima u ukupnoj populaciji s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom.

Klinička djelotvornost kod nodularnog pruriga

Razvojni program nodularnog pruriga uključivao je dva 24-tjedna randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama (PRIME i PRIME2) u 311 bolesnika u dobi od 18 ili više godina s umjerenim do teškim nodularnim prurigom, definiranim kao jaki svrbež (na brojačanoj ljestvici najgoreg svrbeža (engl. *Worst Itch-Numeric Rating Scale*, WI-NRS) ≥ 7 na ljestvici od 0 do 10) i više od ili jednako 20 nodularnih lezija, čija bolest nije bila adekvatno kontrolirana topikalnim terapijama na recept ili kada te terapije nisu bile preporučene. U ispitivanjima PRIME i PRIME2 ocijenjen je učinak dupilumaba na poboljšanje svrbeža, kao i njegov učinak na lezije nodularnog pruriga, dermatološki indeks kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Indeks*, DLQI), bolničku ljestvicu anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) i bol u koži.

U ova dva ispitivanja, bolesnici su primali ili supkutano dupilumab od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg) prvog dana, nakon čega je slijedilo 300 mg jednom svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna, ili odgovarajući placebo.

U tim ispitivanjima srednja vrijednost dobi bila je 49,5 godina, medijan tjelesne težine 71,3 kg, 65,3% bolesnika bile su žene, 56,6% bijelci, 6,1% crnci i 34,1% Azijati. Na početku, srednja vrijednost WI-NRS bila je 8,5, 66,3% bolesnika imalo je 20 do 100 nodula (umjereno), 33,7% imalo je više od 100 nodula (teško), 99,7% primalo je prethodno topikalne terapije, 12,5% primalo je prethodno sistemske kortikosteroide, 20,6% primalo je prethodno sistemske nesteroidne imunosupresive i 4,5% prethodno gabapentinoide. Jedanaest posto bolesnika uzimalo je stabilne doze antidepresiva na početku i upućeni su da nastave uzimati te lijekove tijekom ispitivanja. 43,4 % imalo je povijest atopije (definirane kao povijest bolesti atopijskog dermatitisa, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa, astme ili alergije na hranu).

WI-NRS se sastoji od jedne stavke, ocijenjene na ljestvici od 0 ("bez svrbeža") do 10 ("najgori zamisliv svrbež"). Sudionici su zamoljeni da ocijene intenzitet svog najgoreg pruritusa (svrbeža) u posljednja 24 sata pomoću ove ljestvice. IGA PN-S (engl. *Investigator's Global Assessment of Prurigo Nodularis Stage*) je ljestvica koja mjeri približan broj nodula koristeći ljestvicu od 5 stupnjeva od 0 (čisto) do 4 (ozbiljno).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) WI-NRS-a za ≥ 4 . Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su udio sudionika s IGA PN-S 0 ili 1 (ekvivalent 0-5 nodula).

Rezultati djelotvornosti za PRIME i PRIME2 prikazani su u Tablici 27 i na Slikama 7 i 8.

Tablica 27: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda u ispitivanjima PRIME i PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna (N=75)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna (N=78)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo
Udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) WI-NRS za ≥ 4 boda u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (primarna mjera ishoda u PRIME) ^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)
Udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) WI-NRS za ≥ 4 boda u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (primarna mjera ishoda u PRIME2) ^b	15,8% ^a	44,0% ^a	29,2% (14,49; 43,81) ^a	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Udio bolesnika s IGA PN-S 0 ili 1 u 24. tjednu ^b	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) WI-NRS za ≥ 4 boda u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost i IGA PN-S 0 ili 1 u 24. tjednu ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
% promjene WI-NRS u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Promjena DLQI u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Promjena boli kože – NRS u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (SE) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Promjena HADS u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (SE) ^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

^a Nije prilagođeno za višestrukost u ispitivanju PRIME.

^b Za ispitanike koji su ranije primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatralo se da su bili bez odgovora.

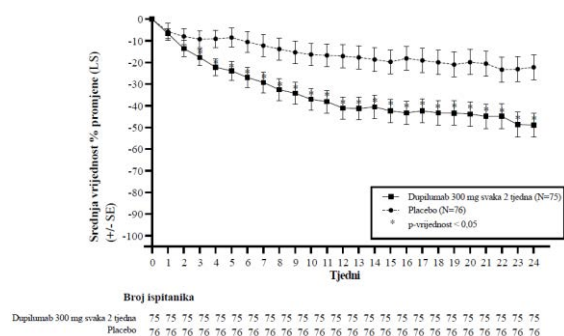
^c Ispitanicima koji su ranije primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili su je prekinuli zbog nedostatka djelotvornosti pripisana su najlošija opažanja; ostali podaci koji su nedostajali pripisani su korištenjem višestrukosti.

SE = sekundarna mjera ishoda

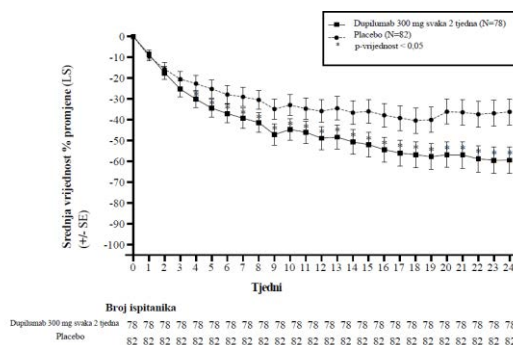
Početak djelovanja, prema promjeni u odnosu na početnu vrijednost WI-NRS-a, definiran kao prva vremenska točka u kojoj je razlika u odnosu na placebo bila i ostala značajna (nominalni $p < 0,05$) u tjednom prosjeku dnevnog WI-NRS-a, primijećen je već u 3. tjednu u PRIME-u (Slika 7a) i u 4. tjednu u PRIME2 (Slika 7b).

Slika 7: Srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti WI-NRS-a u ispitivanjima PRIME i PRIME2 do 24. tjedna, dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS)

Slika 7a. PRIME



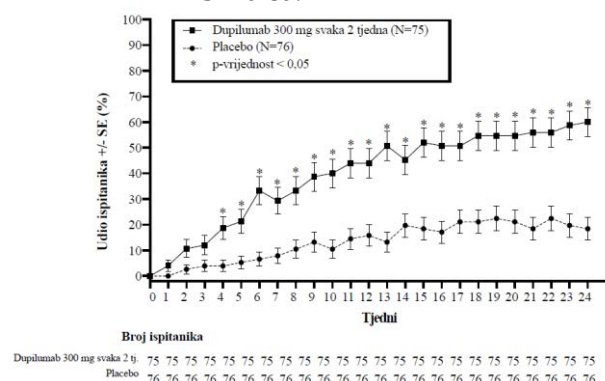
Slika 7b. PRIME2



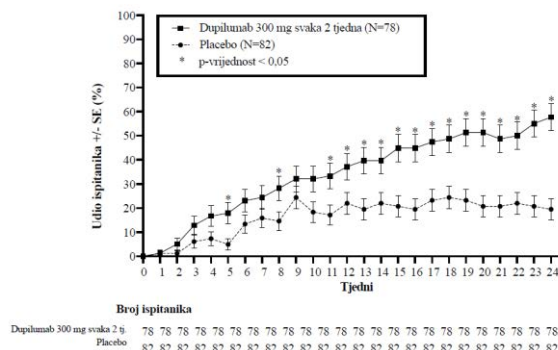
Veći udio bolesnika doživio je poboljšanja WI NRS za ≥ 4 boda od početne vrijednosti do 4. i 11. tjedna u skupini koja je primala dupilumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u ispitivanjima PRIME (Slika 8a nominalni $p < 0,007$) odnosno PRIME2 (Slika 8b nominalni $p < 0,013$), i ta je razlika ostala značajna tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Slika 8: Udio bolesnika s poboljšanjem WI-NRS-a ≥ 4 tijekom vremena u ispitivanjima PRIME i PRIME2

Slika 8a. PRIME



Slika 8b. PRIME2



Učinci liječenja u podskupinama (dob, spol, sa ili bez povijesti bolesti atopije i osnovno liječenje, uključujući imunosupresive) u ispitivanjima PRIME i PRIME2 bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Nakon što je liječenje prekinuto nakon 24 tjedna, bilo je naznaka povratka znakova i simptoma unutar 12-tjednog razdoblja praćenja.

Klinička djelotvornost kod eozinofilnog ezofagitisa

Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom

Razvojni program eozinofilnog ezofagitisa uključivao je trodijelni protokol do 52. tjedna (TREET) koji se sastojao od dva odvojeno randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana, 24-tjedna ispitivanja (TREET dio A i TREET dio B) s paralelnim skupinama, nakon čega je slijedio 28-tjedni produžetak ispitivanja aktivnog liječenja (TREET C) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, isključujući bolesnike tjelesne težine < 40 kg. U TREET dijelovima A i B, svi uključeni bolesnici su prije uključivanja morali su imati neuspješnu

konvencionalnu terapiju (inhibitorima protonske pumpe), 74% je liječeno drugom konvencionalnom terapijom (progutanim topikalnim kortikosteroidima). U TREET dijelu B, 49% bolesnika nije bilo dovoljno dobro kontrolirano, nisu podnosili ili su imali kontraindikaciju za liječenje progutanim topikalnim kortikosteroidima. U oba dijela, bolesnici su morali imati ≥ 15 intraepitelnih eozinofila po polju velike snage nakon najmanje 8-tjednog ciklusa liječenja visokim dozama inhibitora protonske pumpe (IPP) bilo prije ili tijekom razdoblja probira i rezultata upitnika o simptomima disfagije (engl. *Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) ≥ 10 na ljestvici od 0 do 84. Bolesnici su bili stratificirani na temelju dobi u vrijeme posjete probira (12 do 17 godina u odnosu na 18 godina i starije) i uporabe IPP-a pri randomizaciji. Prvo je proveden dio A TREET-a. TREET dio B otvoren je nakon završenog uključivanja u TREET dio A. Bolesnici koji su završili 24 tjedno dvostruko slijepo razdoblje liječenja u dijelovima A ili B dobili su mogućnost da se uključe u 28-tjedni produžetak ispitivanja aktivnog liječenja (TREET dio C).

U dijelu A, ukupno 81 bolesnik, od kojih je 61 bio odrasla osoba, a 20 pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 do 17 godina, randomizirani su da primaju ili 300 mg dupilumaba svaki tjedan (N=42) ili placebo (N=39). U dijelu B, ukupno 240 bolesnika, od kojih je 161 bio odrasla osoba, a 79 pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 do 17 godina, randomizirano je da prima ili 300 mg dupilumaba svaki tjedan (N=80), 300 mg dupilumaba svaki drugi tjedan (N=81; režim doziranja od 300 mg svaki drugi tjedan nije odobren za eozinofilni ezofagitis) ili placebo (N=79). U dijelu C, svi bolesnici koji su prethodno sudjelovali u dijelu A primali su 300 mg dupilumaba (N=77) svaki tjedan. Od bolesnika koji su prethodno sudjelovali u dijelu B, 111 je primalo dupilumab 300 mg svaki tjedan u dijelu C. Terapija za hitno ublažavanje simptoma sa sistemskim i/ili progutanim topikalnim kortikosteroidima ili hitnom dilatacijom jednjaka bili su dopušteni tijekom ispitivanja prema odluci istraživača.

U dijelu A, ukupno 74,1% uključenih bolesnika imalo je anamnezu prethodne uporabe progutanih topikalnih kortikosteroida za liječenje eozinofilnog ezofagitisa, a 43,2% imalo je anamnezu prethodne dilatacije jednjaka. U dijelu B, ukupno 73,3% uključenih bolesnika imalo je anamnezu prethodne uporabe progutanih topikalnih kortikosteroida za liječenje eozinofilnog ezofagitisa, a 35,4% imalo je anamnezu prethodne dilatacije jednjaka.

Ko-primarni ishodi djelotvornosti u oba ispitivanja bili su udio bolesnika koji su postigli histološku remisiju definiranu kao vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka od ≤ 6 eozinofila po polju velike snage u 24. tjednu i apsolutna promjena u DSQ rezultatu koji su prijavili bolesnici od početne vrijednosti do 24. tjedna. Sekundarni ishodi uključivali su promjenu u odnosu na početnu vrijednost u sljedećem: postotna promjena u vršnom broju intraepitelnih eozinofila u jednjaku (eozinofila po polju velike snage), apsolutna promjena u srednjoj vrijednosti stupnja iz Histološkog sustava bodovanja (engl. *Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*, EoEHSS), apsolutna promjena u srednjoj vrijednosti faze iz EoEHSS-a, apsolutna promjena u endoskopskom referentnom sustavu bodovanja EoE-Endoscopic Reference Score (engl. *Eosinophilic Esophagitis - Endoscopic Reference Score*, EoE-ERFS) i udio bolesnika koji postižu vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka <15 eozinofila po polju velike snage.

Demografske i osnovne značajke ispitivanja TREET, dijelova A i B, navedene su u Tablici 28.

Tablica 28: Demografske i osnovne značajke (TREET, dijelovi A i B)

Parametar	TREET dio A (N=81)	TREET dio B (N=240)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
Muškarci, %	60,5	63,8
Bijelci, %	96,3	90,4
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
Srednja vrijednost BMI (kg/m ²) (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Srednja vrijednost trajanja eozinofilnog ezofagitisa (godine) (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Prethodna primjena progutanih topikalnih steroida, %	74,1	73,3
Prethodna dilatacija jednjaka, %	43,2	35,4

Primjena IPP-a tijekom randomizacije (%)	67,9	72,5
Dijeta eliminaciju hrane tijekom probira (%)	40,7	37,1
Srednja vrijednost DSQ (0-84 ^a) (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Srednja vrijednost najvećeg ezofagealnog intraepitelnog EOS broja 3 regije	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Srednja vrijednost intraepitelnog EOS ezofagealnog broja 3 regije (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Srednja vrijednost stupnja po EoEHSS [0-3 ^a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Srednja vrijednost faze po EoEHSS [0-3a] (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Srednja vrijednost EREFS ukupnog rezultata [0-18 ^a] (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aViši rezultati ukazuju na veću težinu bolesti

SD = standardna devijacija

Rezultati za ispitivanje TREET dijelovi A i B prikazani su u Tablici 29.

Tablica 29: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u 24. tjednu u bolesnika u dobi od 12 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom (TREET dijelovi A i B)

	TREET dio A			TREET dio B		
	Dupilumab 300 mg svaki tjedan N=42	Placebo N=39	Razlika naspram placeba (95% CI) ^d	Dupilumab 300 mg svaki tjedan N=80	Placebo N=79	Razlika naspram placeba (95% CI) ^d
Ko-primarni ishod						
Udio bolesnika koji je postigao histološku remisiju (vršni broj intraepitelih eozinofila jednaka ≤6 eoz/polje velike snage), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58; 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20; 65,79)
Apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost DSQ rezultata (0-84 ^a), srednja vrijednost LS (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11; -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81; -5,02)
Sekundarni ishod						
Postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost u vršnom broju intraepitelih eozinofila jednaka, srednja vrijednost LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
Apsolutna promjena rezultata EoEHSS u odnosu na početnu vrijednost (0-3 ^b), srednja vrijednost stupnja, LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
Apsolutna promjena rezultata EoEHSS u odnosu na početnu vrijednost (0-3 ^b), srednja vrijednost faze, LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88; -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78; -0,57)
Apsolutna promjena rezultata EREFS u odnosu na početnu vrijednost (0-18 ^c), kod eozinofilnog ezofagitisa, srednja vrijednost LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Udio bolesnika koji je postigao vršni broj intraepitelih	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

eozinofila jednaka ≤ 15 eoz/polje velike snage), n (%)						
--	--	--	--	--	--	--

^aUkupni dvotjedni DSQ rezultati u rasponu od 0 do 84; viši rezultati ukazuju na veću učestalost i težinu disfagije

^bEoEHSS rezultati u rasponu od 0 do 3; viši rezultati ukazuju na veću težinu i opseg histoloških abnormalnosti

^cEoE-EREFS ukupni rezultati u rasponu od 0 do 18; viši rezultati ukazuju na lošije endoskopske nalaze upale i remodeliranja

^dLS srednja razlika za kontinuirane ishode i apsolutna razlika u razmjerima za kategoričke ishode

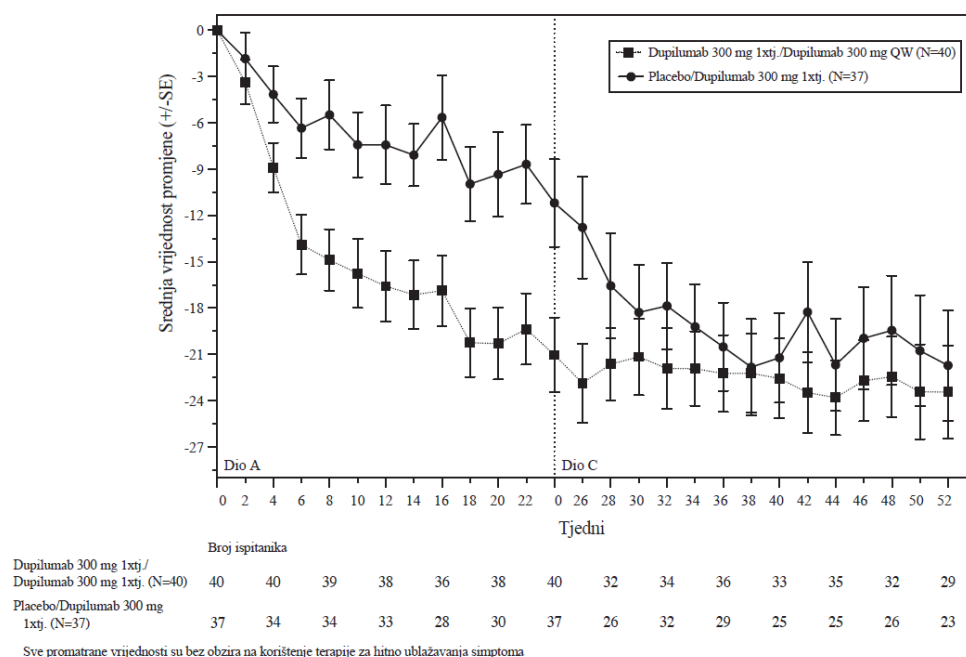
LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

Rezultati djelotvornosti za ko-primarne i ključne sekundarne ishode u podskupini koja je prethodno progutala topikalne kortikosteroide i u bolesnika koji njima nisu bili dovoljno dobro kontrolirani, koji ih nisu podnosili ili kod kojih su bili kontraindicirani, bili su u skladu s ukupnom populacijom.

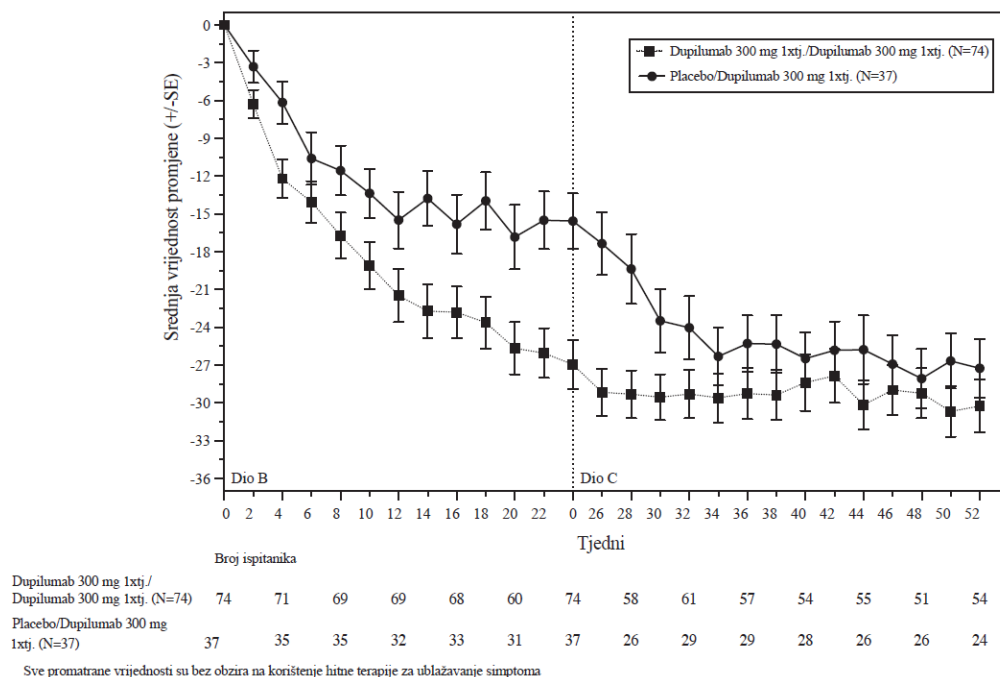
U dijelovima A i B, veći udio bolesnika randomiziranih na dupilumab postigao je histološku remisiju (vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka ≤ 6 eozinofila po polju velike snage) u usporedbi s placebom. Udio bolesnika s histološkom remisijom uočenom nakon 24 tjedna liječenja u dijelovima A i B održan je 52 tjedna u dijelu C. Slično, ostala histološka i endoskopska poboljšanja održala su se kroz 52 tjedna.

Liječenje dupilumabom također je rezultiralo značajnim poboljšanjem srednje promjene LS DSQ rezultata u usporedbi s placebom već u 4. tjednu i održalo se do 24. tjedna. Djelotvornost u dijelu C bila je slična rezultatima uočenim u dijelovima A i B, uz kontinuirano poboljšanje DSQ do 52. tjedna (TREET dijelovi A i C, Slika 9 i TREET dijelovi B i C Slika 10).

Slika 9: LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u DSQ rezultatu tijekom vremena u bolesnika u dobi od 12 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom (TREET dijelovi A i C)



Slika 10: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u DSQ rezultatu tijekom vremena u bolesnika u dobi od 12 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom (TREET dijelovi B i C)



U skladu s poboljšanjem ukupnog DSQ rezultata u ispitivanju TREET, dijelovima A i B, nominalno značajna poboljšanja primijećena su u 24. tjednu u odnosu na placebo u boli povezanoj s disfagijom (DSQ rezultat za bol), kvaliteti života povezanoj sa zdravljem kod eozinofilnog ezofagitisa (*EoE Impact Questionnaire*, *EoE-IQ*) i učestalosti drugih simptoma koji nisu simptomi disfagije (*EoE Symptom Questionnaire*, *EoE-SQ*).

Pedijatrijski bolesnici s eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 1 do 11 godina

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 1 do 11 godina u ispitivanju podijeljenom u dva dijela koje je trajalo do 52 tjedna (*EoE KIDS* dio A i dio B). Svi uključeni bolesnici morali su imati neuspješnu konvencionalnu terapiju (inhibitorima protonske pumpe), 77,5% je liječeno drugom konvencionalnom terapijom (progutanim topikalnim kortikosteroidima) prije uključivanja, a 53,5% bolesnika nije bilo dovoljno dobro kontrolirano, nisu podnosili ili su imali kontraindikaciju za liječenje progutanim topikalnim kortikosteroidima. Prikladni bolesnici su morali imati ≥ 15 intraepitelnih eozinofila po polju velike snage unatoč liječenju inhibitorom protonske pumpe (IPP) bilo prije ili tijekom razdoblja probira, kao i znakove i simptome eozinofilnog ezofagitisa u povijesti bolesti. Dio A bio je 16-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama. Dio B bio je produljeno razdoblje aktivnog liječenja koje je procjenjivalo režime dupilumaba tijekom dodatnih 36 tjedana.

U dijelu A procjenjivao se dupilumab naspram odgovarajućeg placeba uz režime doziranja temeljene na tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna) i ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2 tjedna)). Preporučeni režim doziranja dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 11 godina tjelesne težine ≥ 40 kg (300 mg jednom tjedno) odabran je temeljem simulacija s modelom populacijske farmakokinetike kako bi se uskladila izlaganja odraslih i

pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom koji su primali 300 mg jednom tjedno, za koje su opažene histološka i simptomatska djelotvornost [vidjeti dijelove 5.1 i 5.2].

Ukupno je 71 bolesnik bio uključen u dio A. Srednja vrijednost dobi bila je 7 godina (raspon od 1 do 11 godina), medijan tjelesne težine bio je 24,8 kg, 74,6% bolesnika bilo je muškog spola, 87,3% bili su bijelci, 9,9% bili su crnci, a 1,4% Azijati. Ukupno 55 bolesnika iz dijela A nastavilo je u dijelu B.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u dijelu A bila je udio bolesnika koji su postigli histološku remisiju definiranu kao vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka od ≤ 6 eozinofila po polju velike snage u 16. tjednu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka od < 15 eozinofila po polju velike snage i promjenu u odnosu na početnu vrijednost u sljedećem: vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka (eozinofila po polju velike snage), apsolutna promjena srednje vrijednosti stupnja prema histološkom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (engl. *Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System*, EoEHSS), apsolutna promjena srednje vrijednosti stadija prema EoEHSS-u i apsolutna promjena vrijednosti prema endoskopskom referentnom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (engl. *Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFSS). Utjecaj na znakove eozinofilnog ezofagitisa mjeren je putem izvještaja promatrača; upitnik o znakovima/simptomima eozinofilnog ezofagitisa za djecu - skrbnik (engl. *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) procijenio je udio dana s jednim ili više znakova eozinofilnog ezofagitisa, a ljestvica bodovanja simptoma eozinofilnog ezofagitisa za djecu (engl. *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEES) procijenila je učestalost i ozbiljnost znakova eozinofilnog ezofagitisa.

Rezultati djelotvornosti za dio A prikazani su u Tablici 30 i u nastavku.

Tablica 30: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u 16. tjednu u ispitanika u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom (EoE KIDS dio A)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Razlika naspram placeba (95% CI)
Primarna mjera ishoda			
Udio bolesnika koji je postigao histološku remisiju (vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka ≤ 6 eozinofila po polju velike snage), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Sekundarne mjere ishoda			
Udio bolesnika koji je postigao vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka < 15 eozinofila po polju velike snage, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost u vršnom broju intraepitelnih eozinofila jednaka (eozinofila po polju velike snage), LS srednja vrijednost (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Apsolutna promjena srednje vrijednosti stupnja (0-3 ^d) prema histološkom sustavu bodovanja (EoEHSS) u odnosu na početnu vrijednost, LS srednja vrijednost (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Apsolutna promjena srednje vrijednosti stadija (0-3 ^d) prema EoEHSS-u u odnosu na početnu	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Razlika naspram placeba (95% CI)
vrijednost, LS srednja vrijednost (SE)			
Apsolutna promjena vrijednosti prema endoskopskom referentnom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (EoE-EREFS) (0-18 ^c) u odnosu na početnu vrijednost kod eozinofilnog ezofagitisa, LS srednja vrijednost (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT je procijenjen u višeslojnim režimima doziranja na temelju tjelesne težine: ≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna) i ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2 tjedna).

^b Za histološku remisiju, razlika u postocima procjenjuje se pomoću Mantel-Haenszel metode, prilagođavajući se za početnu skupinu prema tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg i ≥ 30 do < 60 kg).

^c Razlika u apsolutnoj promjeni ili postotnoj promjeni procjenjuje se korištenjem ANCOVA modela s početnim mjerenjem kao kovarijatom, a liječenjem i početnom skupinom prema tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg i ≥ 30 do < 60 kg) kao fiksnim čimbenicima.

^d EoEHSS rezultati u rasponu od 0 do 3; viši rezultati ukazuju na veću težinu i opseg histoloških abnormalnosti.

^e Ukupni rezultati EoE-EREFS-a u rasponu od 0 do 18; viši rezultati ukazuju na lošije endoskopske nalaze upale i remodeliranja.

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

U dijelu A, veći udio bolesnika randomiziranih na dupilumab postigao je histološku remisiju (vršni broj intraepitelnih eozinofila jednaka ≤ 6 eozinofila po polju velike snage) u odnosu na placebo. Udio ispitanika s histološkom remisijom uočen nakon 16 tjedana liječenja u dijelu A održan je 52 tjedna u dijelu B.

Numeričko poboljšanje udjela dana s 1 ili više znakova eozinofilnog ezofagitisa (PESQ-C) primijećeno je nakon 16 tjedana liječenja dupilumabom u dijelu A i održano je 52 tjedna u dijelu B.

Nominalno značajno poboljšanje u učestalosti i ozbiljnosti znakova eozinofilnog ezofagitisa (PEESS-skrbnik) primijećeno je nakon 16 tjedana liječenja u dijelu A. PEESS-skrbnik nije mjeren u dijelu B.

Klinička djelotvornost u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB)

Program liječenja kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) uključivao je dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama (BOREAS i NOTUS) u trajanju od 52 tjedna u koja je bilo uključeno ukupno 1874 odraslih bolesnika s KOPB-om za procjenu dupilumaba kao dodatka terapiji održavanja.

Oba su ispitivanja uključila bolesnike s dijagnozom KOPB-a s umjerenim do teškim ograničenjem protoka zraka (omjer $FEV_1/FVC < 0,7$ nakon bronhodilatatora i FEV_1 od 30% do 70% predviđenog nakon bronhodilatatora), kroničnim produktivnim kašljem tijekom najmanje 3 mjeseca u prethodnoj godini i minimalnim brojem eozinofila u krvi od 300 stanica/ μ l pri probiru. Bolesnici su bili nekontrolirani s rezultatom dispneje ≥ 2 (raspon 0 – 4) prema Medicinskom istraživačkom vijeću (engl. *Medical Research Council*, MRC) i poviješću od najmanje 2 umjerene egzacerbacije ili 1 teške egzacerbacije u prethodnoj godini unatoč primanju trostruke terapije održavanja koja se sastojala od dugodjelujućeg muskarinskog antagonista (LAMA), dugodjelujućeg beta agonista (LABA) i inhalacijskog kortikosteroida (IKS). Bolesnicima je bilo dopušteno primati terapiju održavanja koja se sastojala od LAMA i LABA, ako IKS nije bio prikladan. Egzacerbacije su bile definirane kao

umjerene ako je bilo potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima i/ili antibioticima ili teške ako su završile hospitalizacijom ili promatranjem duljem od 24 sata u hitnoj službi ili ustanovi hitne skrbi.

U oba ispitivanja bolesnici su randomizirani da primaju dupilumab od 300 mg svaka dva tjedna ili placebo uz svoju osnovnu terapiju održavanja tijekom 52 tjedna.

U oba ispitivanja, primarna mjera ishoda bila je anualizirana stopa umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. Sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ prije bronhodilatatora u cjelokupnoj populaciji i u podskupini bolesnika s početnom vrijednošću FeNO $\geq$ 20 ppb u 12. i 52. tjednu, promjenu u odnosu na početnu vrijednost po respiratornom upitniku *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) u 52. tjednu, i anualiziranu stopu umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a u podskupini bolesnika s početnom vrijednošću FeNO $\geq$ 20 ppb tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja.

Demografske i osnovne značajke ispitivanja BOREAS i NOTUS navedene su u Tablici 31.

Tablica 31: Demografske i osnovne značajke (BOREAS i NOTUS)

Parametar	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Srednja vrijednost dobi (godine) ($\pm$ SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Muškarci (%)	66,0	67,6
Bijelci (%) ^c	84,1	89,6
Srednja vrijednost povijesti pušenja (kutija-godine) ($\pm$ SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Trenutni pušači (%)	30	29,5
Emfizem (%)	32,6	30,4
Srednja vrijednost trajanja KOPB-a (godine) ($\pm$ SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Srednja vrijednost broja umjerenih ^a ili teških ^b egzacerbacija u prethodnoj godini ($\pm$ SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Srednja vrijednost broja teških egzacerbacija ^b u prethodnoj godini ($\pm$ SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Osnovno liječenje KOPB-a pri randomizaciji: IKS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Srednja vrijednost omjera FEV ₁ /FVC nakon bronhodilatatora ($\pm$ SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Srednja vrijednost FEV ₁ prije bronhodilatatora (l) ($\pm$ SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Srednja vrijednost FEV ₁ nakon bronhodilatatora (l) ($\pm$ SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ nakon bronhodilatatora (%) ($\pm$ SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ nakon bronhodilatatora < 50% (%) ($\pm$ SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Srednja vrijednost ukupnog SGRQ rezultata ($\pm$ SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Srednja vrijednost ukupnog E-RS: KOPB rezultata ($\pm$ SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Srednja vrijednost BODE indeksa ($\pm$ SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Srednja vrijednost FeNO ppb ($\pm$ SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Srednja vrijednost broja eozinofila u krvi na početku (stanice/ μ l) ($\pm$ SD)	401 (298)	407 (336)
Medijan broja eozinofila u krvi (stanice/ μ l) (Q1-Q3)	340 (240 – 460)	330 (220 – 460)

IKS = inhalacijski kortikosteroid; LAMA = dugodjelujući muskarinski antagonist; LABA = dugodjelujući beta agonist, FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi; FVC = forsirani vitalni kapacitet; FeNO = udio izdahnutog dušikova oksida; BODE = indeks tjelesne mase, opstrukcija protoka zraka, dispneja, sposobnost vježbanja

^a Egzacerbacije liječene sistemskim kortikosteroidima i/ili antibioticima

^b Pogoršanja koja zahtijevaju hospitalizaciju ili promatranje dulje od 24 sata u hitnoj službi ili ustanovi za hitnu skrb

^c U ispitivanju BOREAS 0,5% sudionika bili su crnci, a 14,3% Azijati. U ispitivanju NOTUS 1,3% sudionika bili su crnci, a 1,1% Azijati

Egzacerbacije

U oba ispitivanja, dupilumab je pokazao statistički značajno smanjenje anualizirane stope umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a u odnosu na placebo kada je dodan osnovnoj terapiji održavanja (vidjeti Tablicu 32).

Tablica 32: Anualizirana stopa umjerenih^a ili teških^b egzacerbacija KOPB-a u ispitivanjima BOREAS i NOTUS

Ispitivanje	Liječenje (N)	Stopa (egzacerbacije /godina)	Omjer stope u odnosu na placebo (95% CI)	% smanjenja stope egzacerbacija u odnosu na placebo
Primarna mjera ishoda: umjerene ^a ili teške ^b KOPB egzacerbacije				
BOREAS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna (N = 468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	30%
	Placebo (N = 471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna (N = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34%
	Placebo (N = 465)	1,30		
Objedinjena komponenta primarne mjere ishoda ^e : teške ^b egzacerbacije KOPB-a				
BOREAS i NOTUS	Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna (N = 938)	0,08	0,674 (0,438 do 1,037)	33%
	Placebo (N = 936)	0,12		

^a Egzacerbacije liječene sistemskim kortikosteroidima i/ili antibioticima

^b Egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju ili promatranje > 24 sata u hitnoj službi/ustanovi za hitnu skrb ili rezultiraju smrću

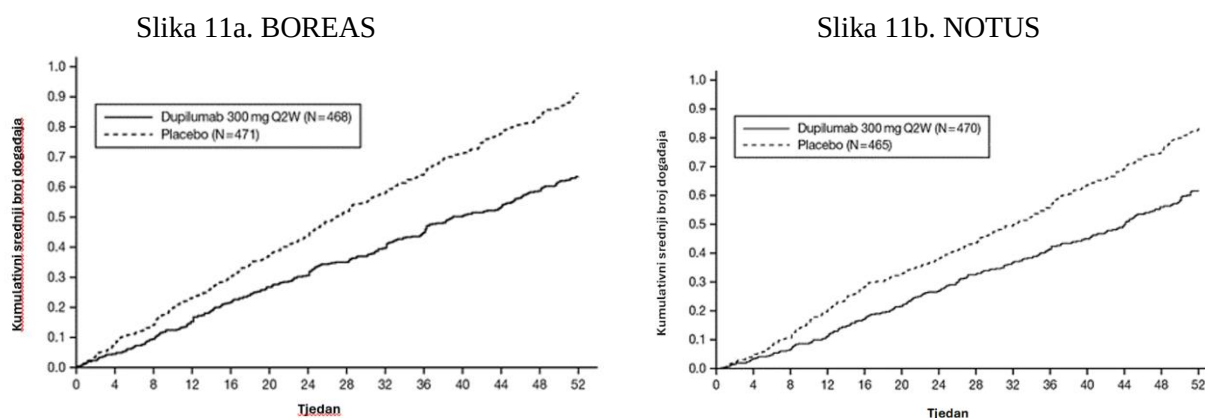
^c p vrijednost = 0,0005

^d p vrijednost = 0,0002

^e Analiza komponente primarne mjere ishoda nije prilagođena za višestrukost

U oba ispitivanja, kumulativna srednja vrijednost broja umjerenih ili teških egzacerbacija uočenih tijekom 52 tjedna bila je niža u bolesnika koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti slike 11a i 11b).

Slika 11: Kumulativna srednja vrijednost broja umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a tijekom 52 tjedna u ispitivanjima BOREAS i NOTUS



Vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije KOPB-a bilo je dulje kod bolesnika koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo u ispitivanjima BOREAS (HR: 0,803; 95% CI: 0,658; 0,980) i NOTUS (HR: 0,71; 95% CI: 0,57; 0,889).

U analizi podskupina bolesnika s višom početnom vrijednošću FeNO (≥ 20 ppb) u ispitivanju BOREAS (N = 383), liječenje dupilumabom statistički je značajno smanjilo anualiziranu stopu umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a u odnosu na placebo (omjer stope: 0,625; 95% CI: 0,45; 0,869; $p = 0,005$). U ispitivanju NOTUS liječenje dupilumabom pokazalo je nominalno značajno smanjenje anualizirane stope umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a u podskupini bolesnika s višom početnom vrijednošću FeNO (≥ 20 ppb) (N = 355) u odnosu na placebo (omjer stope: 0,471; 95% CI: 0,328; 0,675; $p < 0,0001$).

Smanjenje anualizirane stope umjerenih ili teških egzacerbacija primijećeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama uključujući dob, spol, rasu, pušački status, broj eozinofila u krvi, broj egzacerbacija u prethodnoj godini (≤ 2 , 3 i ≥ 4), visoku dozu IKS-a na početku i početni postotak predviđenog FEV₁ nakon bronhodilatatora ($< 50\%$, $\geq 50\%$). U bolesnika s emfizemom, smanjenje stope umjerenih ili teških egzacerbacija bilo je konzistentno s onim u cjelokupnoj populaciji.

Funkcija pluća

U oba ispitivanja, dupilumab je pokazao statistički značajno poboljšanje FEV₁ prije bronhodilatatora u 12. i 52. tjednu u odnosu na placebo kada je dodan osnovnoj terapiji održavanja (vidjeti Tablicu 33). Veća poboljšanja plućne funkcije (srednja LS vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ prije bronhodilatatora) primijećena su u bolesnika liječenih dupilumabom u odnosu na placebo već u 2. tjednu (BOREAS) (prva procjena) i 4. tjednu (NOTUS) i održana su u 52. tjednu (vidjeti Slike 12a i 12b).

U ispitivanju BOREAS, brza poboljšanja FEV₁ nakon bronhodilatatora, omjera FEV₁/FVC nakon bronhodilatatora i FVC prije bronhodilatatora primijećena su kod liječenih dupilumabom u odnosu na placebo već u 2. tjednu (prva procjena) i održala su se do 52. tjedna. U ispitivanju NOTUS, brza poboljšanja FEV₁ nakon bronhodilatatora i omjera FEV₁/FVC nakon bronhodilatatora primijećena su

kod liječenih dupilumabom u odnosu na placebo već u 8. odnosno 2. tjednu, te su se održala do 52. tjedna.

Tablica 33: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost za mjere ishoda plućne funkcije u ispitivanjima BOREAS i NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo
Promjena u odnosu na početnu vrijednost FEV ₁ prije bronhodilatatora u 12. tjednu, srednja LS vrijednost (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 do 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 do 0,124) ^f
Promjena u odnosu na početnu vrijednost FEV ₁ prije bronhodilatatora u 52. tjednu, srednja LS vrijednost (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 do 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 do 0,113) ^g
Promjena u odnosu na početnu vrijednost FEV ₁ nakon bronhodilatatora u 12. tjednu, srednja LS vrijednost (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 do 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 do 0,121) ^h
Promjena u odnosu na početnu vrijednost omjera FEV ₁ /FVC nakon bronhodilatatora u 12. tjednu, srednja LS vrijednost (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 do 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 do 0,028) ⁱ
Promjena u odnosu na početnu vrijednost FVC prije bronhodilatatora u 12. tjednu, srednja LS vrijednost (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 do 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 do 0,126) ^j

LS = najmanji kvadrati, SE = standardna pogreška, FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi, FVC = forsirani vitalni kapacitet

^ap-vrijednost < 0,0001, ^bp-vrijednost = 0,0003 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

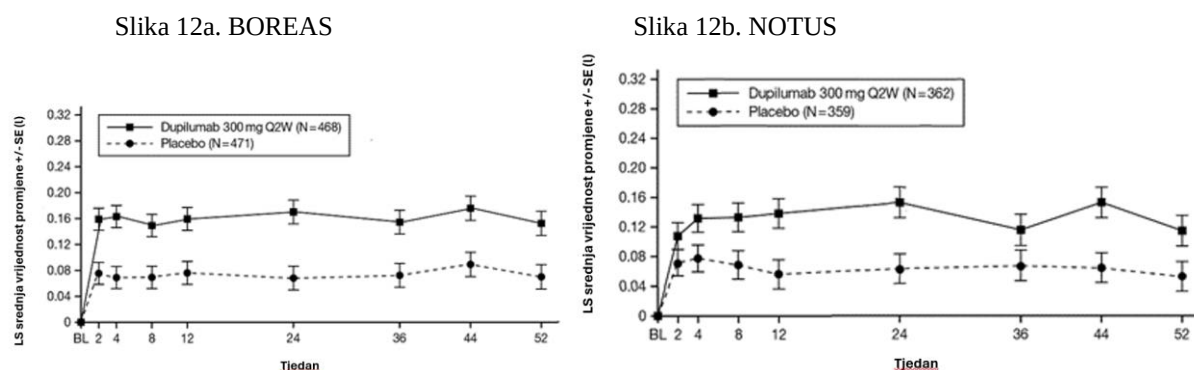
^cnominalna p-vrijednost = 0,0010, ^dnominalna p-vrijednost = 0,0016, ^enominalna p-vrijednost = 0,0103

^fp-vrijednost = 0,0001, ^gp-vrijednost = 0,0182 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^hnominalna p-vrijednost = 0,0042, ⁱnominalna p-vrijednost = 0,0020, ^jnominalna p-vrijednost = 0,0327

^k Rezultati djelotvornosti za srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ prije bronhodilatatora u 52. tjednu prikazani su za 721 od 935 bolesnika koji su završili 52-tjedno razdoblje liječenja ili su prekinuli ispitivanje u vrijeme analize podataka.

Slika 12: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ (l) prije bronhodilatatora tijekom vremena u ispitivanjima BOREAS i NOTUS^a



^a Rezultati djelotvornosti za srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost FEV₁ prije bronhodilatatora tijekom vremena prikazani su za 721 od 935 bolesnika koji su završili 52-tjedno razdoblje liječenja ili su prekinuli ispitivanje u vrijeme analize podataka.

U analizi podskupina bolesnika s višom početnom vrijednošću FeNO (≥ 20 ppb) u ispitivanju BOREAS (N = 383), liječenje dupilumabom statistički je značajno poboljšalo FEV₁ prije bronhodilatatora u odnosu na početnu vrijednost u 12. tjednu (srednja LS vrijednost promjene: 0,232 kod dupilumaba u odnosu na 0,108 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: 0,124 [95% CI: 0,045; 0,203]; p = 0,002) i 52. tjednu (srednja LS vrijednost promjene: 0,247 kod dupilumaba u odnosu na 0,120 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: 0,127 [95% CI: 0,042; 0,212]; p=0,003) u odnosu na placebo. U ispitivanju NOTUS, statistički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost primijećeno je u podskupini bolesnika s višom početnom vrijednošću FeNO (≥ 20 ppb) u 12. tjednu (N = 355; srednja LS vrijednost promjene: 0,221 kod dupilumaba u odnosu na 0,081 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: 0,141 [95 % CI: 0,058; 0,223]; p = 0,001). Liječenje dupilumabom poboljšalo je FEV₁ prije bronhodilatatora u 52. tjednu u podskupini bolesnika s višom početnom vrijednošću FeNO (≥ 20 ppb) u usporedbi s placeboom u ispitivanju NOTUS (N = 264; srednja LS vrijednost promjene: 0,176 kod dupilumaba u odnosu na 0,095 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: 0,081 [95% CI: -0,019; 0,181]), ali nije bilo statistički značajno.

Poboljšanja plućne funkcije mjerena putem FEV₁ prije bronhodilatatora primijećena su u svim unaprijed definiranim podskupinama uključujući dob, spol, rasu, pušački status, broj eozinofila u krvi, broj egzacerbacija u prethodnoj godini (≤ 2 , 3 i ≥ 4), visoku dozu IKS na početku i početni postotak predviđenog FEV₁ nakon bronhodilatatora ($< 50\%$, $\geq 50\%$). U bolesnika s emfizemom, poboljšanje plućne funkcije mjereno FEV₁ prije bronhodilatatora bilo je u skladu s cjelokupnom populacijom.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U ispitivanju BOREAS, primijećeno je statistički značajno poboljšanje ukupnog rezultata SGRQ u bolesnika liječenih dupilumabom u odnosu na placebo (srednja LS vrijednost promjene: -9,73 kod dupilumaba u odnosu na -6,37 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: -3,36 [95% CI: -5,46; -1,27]; p = 0,0017). U ispitivanju NOTUS, dupilumab je nominalno poboljšao SGRQ ukupni rezultat u 52. tjednu u odnosu na placebo (srednja LS vrijednost promjene: -9,82 kod dupilumaba u odnosu na -6,44 kod placeba; srednja LS vrijednost razlike: -3,37 [95% CI: -5,81; -0,93]; p = 0,007).

Bolesnici s FEV₁ < 30% ili > 70% nakon bronhodilatatora

Bolesnici s FEV₁ < 30% ili > 70% nakon bronhodilatatora pri probiru bili su isključeni iz ispitivanja BOREAS i NOTUS. Međutim, dostupni su ograničeni podaci u bolesnika koji su imali na početku FEV₁ < 30% ili > 70% nakon bronhodilatatora.

Klinička djelotvornost kod kronične spontane urtikarije

Razvojni program za kroničnu spontanu urtikariju uključivao je tri randomizirana, dvostruko slijepa, paralelna, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja 24-tjednog liječenja (CUPID ispitivanje A, CUPID ispitivanje B i CUPID ispitivanje C). U svim kliničkim ispitivanjima kronične spontane urtikarije, dupilumab se primjenjivao u kombinaciji s H-1 antihistaminicima. Djelotvornost dupilumaba u bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom potkrijepljena je CUPID ispitivanjima A i C, koja su uključivala odrasle i pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 17 godina) sa simptomima unatoč primjeni H1 antihistaminika i koji prethodno nisu bili liječeni anti-IgE terapijom. Sigurnost dupilumaba u bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom potkrijepljena je CUPID ispitivanjima A, B i C. U CUPID ispitivanjima bolesnici u skupini koja je primala dupilumab dobivali su 1. dan potkožne injekcije dupilumaba u dozi od 600 mg, nakon čega je slijedila primjena 300 mg svaka 2 tjedna. Adolescenti tjelesne mase < 60 kg primali su 1. dan dupilumab u dozi od 400 mg, nakon čega je slijedila primjena 200 mg svaka 2 tjedna.

CUPID ispitivanja A i C

CUPID ispitivanja A i C ocjenjivala su djelotvornost dupilumaba u ispitanika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su imali simptome unatoč primjeni H1 antihistaminika i koji prethodno nisu primali anti-IgE terapiju. U ispitivanja je bilo uključeno 289 bolesnika u dobi od 6 i više godina, koji su randomizirani na primjenu dupilumaba svaka 2 tjedna (N=144) ili placebo (N=145), uz nastavak osnovne terapije antihistaminicima.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost rezultata aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana (engl. *urticaria activity score* (7-day), UAS7) u 24. tjednu. Težina bolesti mjerena je tjednim rezultatom aktivnosti urtikarije (UAS7, raspon 0–42), koji predstavlja zbroj tjednog rezultata jačine svrbeža (engl. *itch severity score*, ISS7, raspon 0–21) i tjednog rezultata jačine urtikarije (engl. *hive severity score*, HSS7, raspon 0–21).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost u jačini svrbeža tijekom 7 dana (ISS7) u 24. tjednu. ISS7 je definiran kao zbroj dnevnih rezultata jačine svrbeža (ISS), zabilježenih u isto vrijeme tijekom 7 dana, s rasponom vrijednosti od 0 do 21.

Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu u odnosu na početnu vrijednost u jačini urtikarije tijekom 7 dana (HSS7) u 24. tjednu te udio bolesnika koji su postigli $UAS7 \leq 6$ i $UAS7 = 0$ u 24. tjednu.

Demografske i početne značajke bolesnika u CUPID ispitivanjima A i C navedene su u Tablici 34 u nastavku.

Tablica 34: Demografske i početne značajke bolesnika u CUPID ispitivanjima A i C

Parametar	CUPID ispitivanje A (N=138)	CUPID ispitivanje C (N=151)	Objedinjeno (N=289)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
Muškarci, %	34,1	29,8	31,8
Srednja vrijednost BMI (kg/m ²) (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Srednja vrijednost trajanja bolesti (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Početna srednja vrijednost UAS7 rezultata (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Teška aktivnost bolesti kronične spontane urtikarije (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Početna srednja vrijednost ISS7 rezultata (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Početna srednja vrijednost HSS7 rezultata (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Početna srednja vrijednost UCT rezultata (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Medijan početne vrijednosti ukupnog IgE (IU/mL)	101,0	107,3	103,0

Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u CUPID ispitivanju A i CUPID ispitivanju C prikazani su u Tablici 35.

Tablica 35: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u CUPID ispitivanju A i CUPID ispitivanju C

	CUPID ISPITIVANJE A			CUPID ISPITIVANJE C		
	Dupiluma b (N=70)	Placebo (N=68)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo^b
Primarna mjera ishoda						
Promjena u odnosu na početnu vrijednost UAS7 u 24. tjednu ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Sekundarne mjere ishoda						
Promjena u odnosu na početnu vrijednost ISS7 u 24. tjednu ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; - 1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost HSS7 u 24. tjednu ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; - 1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupiluma b (N=70)	Placebo (N=68)	Omjer izgleda (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Omjer izgleda (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo^b
Udio bolesnika s UAS7 ≤ 6 u 24. tjednu ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Udio bolesnika s UAS7 = 0 u 24. tjednu ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

^a Vrijednosti su prikazane kao LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (SE) za kontinuirane varijable te kao broj i postotak odgovora za binarne varijable.

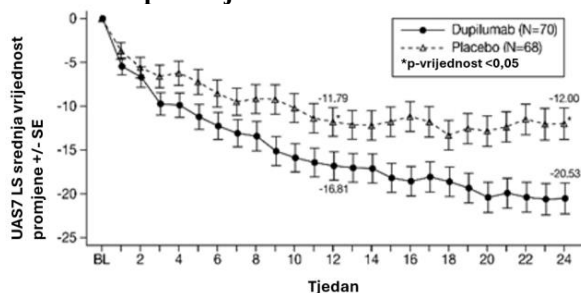
^b Razlika je prikazana kao LS srednja vrijednost razlike za kontinuirane varijable te kao omjer izgleda za binarne varijable.

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

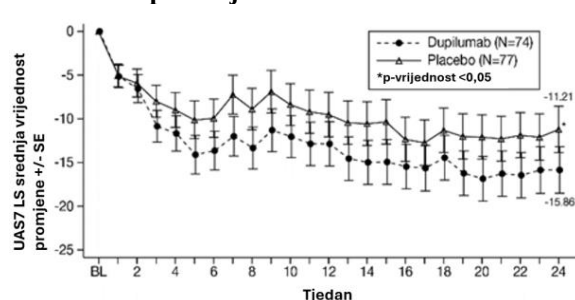
Liječenje dupilumabom dovelo je do poboljšanja UAS7 tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja (Slika 13).

Slika 13: LS srednja vrijednost promjena u odnosu na početnu vrijednost u UAS7 do 24. tjedna u ITT populaciji CUPID ispitivanja A i CUPID ispitivanja C

Slika 13a. Ispitivanje A



Slika 13b. Ispitivanje C



Tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja zabilježeno je slično poboljšanje u HSS7 i ISS7.

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s atopijskim dermatitisom. Primjena dupilumaba u ovoj dobnoj skupini podržana je ispitivanjem AD-1526 koje je obuhvatilo 251 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, ispitivanjem AD-1652 koje je obuhvatilo 367 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom i ispitivanjem AD-1539 koje je obuhvatilo 162 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (od kojih je 125 imalo teški atopijski dermatitis). Dugoročna primjena podržana je ispitivanjem AD-1434 koje je uključivalo 823 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 17 godina, i to 275 adolescenata, 368 djece od 6 do 11 godina i 180 djece od 6 mjeseci do 5 godina. Sigurnost i djelotvornost općenito su bile u skladu između djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, od 6 do 11 godina, adolescenata (od 12 do 17 godina) i odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom (vidjeti dio 4.8). Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 mjeseci) s atopijskim dermatitisom nisu ustanovljene.

Astma

U ispitivanje QUEST bilo je uključeno ukupno 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s umjerenom do teškom astmom koji su primali 200 mg (N=21) ili 300 mg (N=18) dupilumaba (ili odgovarajuću dozu placeba, tj. 200 mg [N=34] ili 300 mg [N=34]) svaki drugi tjedan. Djelotvornost s obzirom na teške egzacerbacije astme i plućnu funkciju opažena je i u adolescenata i u odraslih. Značajna poboljšanja FEV₁ (srednja vrijednost promjene prema metodi najmanjih kvadrata od početka ispitivanja do 12. tjedna) opažena su i uz dozu od 200 mg i uz dozu od 300 mg svaki drugi tjedan (0,36 l odnosno 0,27 l). Smanjenje stope teških egzacerbacija uz dozu od 200 mg svaki drugi tjedan odgovaralo je onome zabilježenome u odraslih. Sigurnosni profil u adolescenata u načelu je bio sličan onome u odraslih.

Ukupno je 89 adolescenata u dobi između 12 i 17 godina s umjerenom do teškom astmom bilo uključeno u otvoreni nastavak dugoročnog ispitivanja (TRAVERSE). U ovom ispitivanju, djelotvornost koja je mjerena kao sekundarna mjera ishoda, bila je slična rezultatima zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima i zadržana je do 96 tjedana.

Ukupno je 408 djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom bilo uključeno u ispitivanje VOYAGE, u kojem su se ocjenjivale doze od 100 mg svaka dva tjedna i 200 mg svaka dva tjedna. Podaci o djelotvornosti dupilumaba u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina ekstrapolirani su iz podataka o djelotvornosti doza od 100 mg i 200 mg svaka dva tjedna u ispitivanju VOYAGE i doza od 200 mg i 300 mg svaka dva tjedna u odraslih i adolescenata (QUEST). Bolesnici koji su dovršili razdoblje liječenja u ispitivanju VOYAGE mogli su sudjelovati u otvorenom nastavku ispitivanja (EXCURSION). U tom je ispitivanju od 365 bolesnika njih 18 (tjelesne težine ≥ 15 kg i < 30 kg) bilo izloženo dupilumabu u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, a opažen sigurnosni profil bio je sličan onom zabilježenom u ispitivanju VOYAGE. Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s astmom u dobi od < 6 godina nisu ustanovljene.

Eozinofilni ezofagitis

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba za liječenje eozinofilnog ezofagitisa utvrđene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina. Primjenu dupilumaba u ovoj populaciji podupiru odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja i dodatni farmakokinetički podaci. Ukupno 72 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do 17 godina primalo je dupilumab od 300 mg jednom tjedno ili placebo tijekom 24 tjedna (TREET dijelovi A i B). Od toga je bilo 37 bolesnika liječenih dupilumabom u dijelovima A i B; 34 bolesnika je nastavilo liječenje dozom od 300 mg jednom tjedno dodatnih 28 tjedana (TREET dio C). Ukupno 71 pedijatrijski bolesnik u dobi od 1 do 11 godina primao je dupilumab od 100 mg svaka 2 tjedna, dupilumab od 200 mg svaka 2 tjedna, dupilumab od 300 mg svaka 2 tjedna ili placebo tijekom 16 tjedana (EoE KIDS dio A). Od toga je bilo 37 bolesnika liječenih dupilumabom u dijelu A od kojih su svi nastavili liječenje ovim režimima doziranja dupilumaba dodatnih 36 tjedana (EoE KIDS Dio B). Primjena dupilumaba od 300 mg jednom tjedno u bolesnika u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom i tjelesnom težinom ≥ 40 kg također je podržana populacijskom farmakokinetičkom analizom [vidjeti dio 5.1]. Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika bile su slične [vidjeti dijelove 4.8 i 5.1].

Kronična spontana urtikarija

Ukupno je 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom bilo uključeno u CUPID ispitivanja A, B i C, a primali su dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna (30 kg do < 60 kg), 300 mg svaka 2 tjedna (≥ 60 kg) ili placebo. Djelotvornost dupilumaba u liječenju kronične spontane urtikarije u adolescenata temelji se na ekstrapolaciji djelotvornosti u odraslih bolesnika s ovom bolešću. Preporučena doza u adolescenata temelji se na tjelesnoj težini.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dupilumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju astme (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Europska Agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja dupilumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju nazalne polipoze, nodularnog pruriga i kronične opstruktivne plućne bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Obveze vezane uz planove pedijatrijskih istraživanja atopijskog dermatitisa i eozinofilnog ezofagitisa su ispunjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dupilumaba slična je u bolesnika s atopijskim dermatitisom, astmom, kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom, nodularnim prurigom, eozinofilnim ezofagitisom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću.

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane (s.c.) doze dupilumaba od 75 - 600 mg u odraslih bolesnika, medijan vremena do maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) iznosio je 3 - 7 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost dupilumaba nakon s.c. doze slična je u bolesnika s atopijskim dermatitisom, astmom, kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom, eozinofilnim ezofagitisom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću i kroničnom spontanom urtikarijom, a kreće se u rasponu od 61% do 64%.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 16. tjedna, nakon primjene početne doze od 600 mg i doze od 300 mg svaki drugi tjedan ili doze od 300 mg svaki drugi tjedan bez udarne početne doze. U svim se kliničkim ispitivanjima srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže kretala od $55,3 \pm 34,3$ $\mu\text{g/ml}$ do $81,5 \pm 43,9$ $\mu\text{g/ml}$ kod primjene doze od 300 mg svaki drugi tjedan od $172 \pm 76,6$ $\mu\text{g/ml}$ to $195 \pm 71,7$ $\mu\text{g/ml}$ kod 300 mg svaki tjedan te od $29,2 \pm 18,7$ $\mu\text{g/l}$ do $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ kod primjene doze od 200 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika.

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 dupilumaba od 300 mg jednom tjedno, 300 mg svaka 2 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna, 300 mg svaka 4 tjedna ili 200 mg svaka 4 tjedna u stanju dinamičke ravnoteže, medijan vremena do pada ispod donje granice detekcije, procijenjen na temelju populacijske farmakokinetičke analize, kretao se od 9-13 tjedana u odraslih i adolescenata te je približno 1,5 puta odnosno 2,5 puta dulji u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina odnosno u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina.

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.

Starije osobe

Od 1539 bolesnika s atopijskim dermatitisom, uključujući bolesnike s atopijskim dermatitisom šaka i stopala izložena dupilumabu u ispitivanju faze 2 kojim se utvrđivao raspon doza ili u placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, ukupno je 71 bolesnik bio u dobi od 65 ili više godina. Iako nisu opažene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih i mlađih odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom, 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.

Od 1977 bolesnika s astmom izloženih dupilumabu, ukupno je 240 bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina, dok je 39 bolesnika bilo u dobi od 75 ili više godina. Djelotvornost i sigurnost u toj dobnoj skupini bile su slične onima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Samo je 79 bolesnika s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom starijih od 65 godina bilo izloženo dupilumabu, među njima 11 bolesnika starijih od 75 godina.

Od 152 bolesnika s nodularnim prurigom koji su bili izloženi dupilumabu, ukupno 37 bilo je u dobi od 65 ili više godina. Ukupno 8 bolesnika bilo je u dobi od 75 ili više godina. Djelotvornost i sigurnost u ovim dobnim skupinama bile su slične kao i kod cjelokupne ispitivane populacije.

Samo su 2 bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom starija od 65 godina bila izložena dupilumabu.

Od 938 bolesnika s KOPB-om koji su bili izloženi dupilumabu, ukupno 551 bilo je u dobi od 65 ili više godina, uključujući 116 bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Djelotvornost i sigurnost u ovoj dobnoj skupini bile su slične cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Od 198 bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom izloženih dupilumabu, ukupno 30 bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, uključujući 7 bolesnika u dobi od 75 i više godina. Djelotvornost i sigurnost u ovoj dobnoj skupini bile su slične kao u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

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. Samo je 6 bolesnika s tjelesnom težinom ≥ 130 kg bilo izloženo dupilumabu u kliničkim ispitivanjima kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom.

Pedijatrijski bolesnici

Atopijski dermatitis

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, dob nije utjecala na klirens dupilumaba u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, klirens se povećavao s dobi, ali je prilagođen u preporučenom režimu doziranja.

Nije se ispitivala farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 mjeseci ili s tjelesnom težinom < 5 kg) s atopijskim dermatitisom.

Kod adolescenata s atopijskim dermatitisom u dobi od 12 do 17 godina koji su svaki drugi tjedan primali doze od 200 mg (< 60 kg) ili 300 mg (≥ 60 kg), srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $54,5 \pm 27,0$ μ g/ml.

Kod djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 do 11 godina koja su svaka 4 tjedna primala dozu od 300 mg (≥ 15 kg) u ispitivanju AD-1652, srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $76,3 \pm 37,2$ μ g/ml. U 16. tjednu ispitivanja AD-1434 u djece u dobi od 6 do 11 godina koja su svaka 4 tjedna primala dozu od 300 mg (≥ 15 kg), a čije je doziranje povećano

na 200 mg (≥ 15 do < 60 kg) ili 300 mg (≥ 60 kg) svaka dva tjedna, srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Kod djece u dobi od 6 do 11 godina koja primaju dozu od 300 mg svaka 4 tjedna, početne doze od 300 mg 1. i 15. dana na temelju farmakokinetičkih simulacija daju sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kao početna doza od 600 mg na dan 1.

Za djecu u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom koja svaka četiri tjedna primaju dozu od 300 mg (≥ 15 do < 30 kg) ili 200 mg (≥ 5 do < 15 kg) srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Farmakokinetika dupilumaba nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 godina) s astmom.

Ukupno je 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bilo uključeno u ispitivanje QUEST. Srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ uz dozu od 300 mg svaki drugi tjedan te $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$ uz dozu od 200 mg svaki drugi tjedan. Nakon korekcije za tjelesnu težinu u adolescentnih bolesnika nije opažena nikakva razlika u farmakokinetici povezana s dobi.

U ispitivanju VOYAGE farmakokinetika dupilumaba ispitivala se u 270 bolesnika s umjerenom do teškom astmom nakon supkutane primjene doze od 100 mg svaka 2 tjedna (u 91 djeteta tjelesne težine < 30 kg) ili 200 mg svaka 2 tjedna (u 179 djece tjelesne težine ≥ 30 kg). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni volumen distribucije dupilumaba iznosio je približno 3,7 l. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 12. tjedna. Srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulacijom primjene supkutane doze od 300 mg svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine ≥ 15 kg i < 30 kg odnosno ≥ 30 kg i < 60 kg dobivene su predviđene najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže slične najnižim koncentracijama opaženima kod primjene doze od 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg) odnosno 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg). Osim toga, simulacijom primjene supkutane doze od 300 mg svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine ≥ 15 kg i < 60 kg dobivene su predviđene najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže slične onima koje su se pokazale djelotvornima u odraslih i adolescenata. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni medijan vremena do smanjenja koncentracije dupilumaba na razinu ispod donje granice detekcije nakon primjene posljednje doze u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 14 - 18 tjedana za doze od 100 mg svaka 2 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna.

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom se obično ne pojavljuje u djece. Farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) sa kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom nije ispitivana.

Nodularni prurigo

Farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) s nodularnim prurigom nije ispitivana.

Eozinofilni ezofagitis

Ukupno 35 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom tjelesne težine ≥ 40 kg uključeno je u TREET ispitivanje, dijelove A i B, u kojem su primali 300 mg svaki tjedan. Prosječna $\pm$ SD najniža koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

U kliničkom ispitivanju (EoE KIDS dio A), farmakokinetika dupilumaba ispitivana je u 36 djece u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom koja su primala dupilumab ≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna), i ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2

tjedna)], srednja vrijednost $\pm$ SD najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Simulacije za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 11 godina provedene su s populacijskim farmakokinetičkim modelom za predviđanje najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže kako slijedi: ≥ 15 do < 30 kg koji su primali 200 mg svaka 2 tjedna (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); ≥ 30 do < 40 kg koji su primali 300 mg svaka 2 tjedna (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); ili ≥ 40 kg koji su primali 300 mg jednom tjedno (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). Najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže također su simulirane za odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 do 17 godina i bolesnike od ≥ 30 do < 40 kg koji su primali 300 mg svaka 2 tjedna (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

KOPB se obično ne pojavljuje u djece. Farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) s KOPB-om nije ispitivana.

Kronična spontana urtikarija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika (< 12 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom nije utvrđena.

Ukupno je 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom bilo uključeno u CUPID ispitivanja A, B i C. Opažene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 5 adolescenata s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna ili 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna bile su unutar raspona individualnih najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna.

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 DNA 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 ženka 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
L-histidinklorid hidrat
Polisorbat 80 (E433)
Natrijev acetat trihidrat
Ledena acetatna kiselina (E260)
Saharoza
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Ako je potrebno, napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od silikoniziranog bezbojnog stakla tipa I, sa zaštitnim pokrovom igle, s pričvršćenom iglom tankih stijenki od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12,7 mm.

Veličina pakiranja:

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

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2 ml otopine u štrcaljki od silikoniziranog bezbojnog stakla tipa I uloženoj u napunjenu brizgalicu, s pričvršćenom iglom tankih stijenki od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12,7 mm.

Napunjena brizgalica dostupna je ili s okruglim zatvaračem i ovalnim prozorčićem za pregled koji je okružen strelicom ili s četvrtastim zatvaračem s urezima i ovalnim prozorčićem za pregled bez strelice.

Veličina pakiranja:

- 1 napunjena brizgalica
- 2 napunjene brizgalice
- 6 napunjenih brizgalica
- Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja od 3) napunjenih brizgalica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za primjenu Dupixenta u napunjenoj štrcaljki ili u napunjenoj brizgalici nalaze se na kraju upute o lijeku.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta. Ako je otopina zamućena, promijenjene boje ili sadrži vidljive čestice, otopina se ne smije koristiti.

Nakon što se napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica od 300 mg izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 45 minuta da dosegne sobnu temperaturu do 25 °C prije nego što se Dupixent injicira.

Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica 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 ili brizgalicu treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Spremnik se ne smije reciklirati.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 02. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dupilumab 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

Dupilumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 200 mg (1,14 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta sterilna otopina, koja ne sadrži vidljive čestice i čija pH vrijednost iznosi približno 5,9.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atopijski dermatitis

Odrasli bolesnici i adolescenti

Dupixent je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 ili više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 11 godina

Dupixent je indiciran za liječenje teškog atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koja su kandidati za sistemsku terapiju.

Astma

Odrasli bolesnici i adolescenti

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (engl. *fractional exhaled nitric oxide*, FeNO), vidjeti dio 5.1, u odraslih bolesnika i adolescenata u

dobi od 12 ili više godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Dupixent je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO), vidjeti dio 5.1, u djece u dobi od 6 do 11 godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana umjerenom do visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Eozinofilni ezofagitis

Dupixent je indiciran za liječenje eozinofilnog ezofagitisa u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg, kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana konvencionalnom terapijom, koji konvencionalnu terapiju ne podnose ili nisu kandidati za nju (vidjeti dio 5.1).

Kronična spontana urtikarija

Dupixent je indiciran za liječenje umjerene do teške kronične spontane urtikarije u odraslih bolesnika i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neadekvatnim odgovorom na H1 antihistaminike i koji prethodno nisu primali anti-IgE terapiju za kroničnu spontanu urtikariju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je dupilumab indiciran (vidjeti dio 4.1).

Doziranje

Atopijski dermatitis

Odrasli bolesnici

Preporučena doza dupilumaba 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.

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Preporučena doza dupilumaba za adolescentne bolesnike u dobi od 12 do 17 godina navedena je u Tablici 1.

Tablica 1: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u adolescentnih bolesnika s atopijskim dermatitisom u dobi od 12 do 17 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Djeca (u dobi od 6 do 11 godina)

Preporučena doza dupilumaba za djecu u dobi od 6 do 11 godina navedena je u Tablici 2.

Tablica 2: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 do 11 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
---------------------------	--------------	---------------

15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna*, počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaka dva tjedna

* na temelju liječnikove ocjene doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna u bolesnika s tjelesnom težinom od 15 kg do manje od 60 kg.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Preporučena doza dupilumaba za djecu u dobi od 6 mjeseci do 5 godina navedena je u Tablici 3.

Tablica 3: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Dupilumab 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.

U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 tjedana liječenja atopijskog dermatitisa treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 16 tjedana. Ako prekid liječenja dupilumabom postane nužan, bolesnici se i dalje mogu naknadno uspješno liječiti ponovnim uvođenjem dupilumaba.

Astma

Odrasli bolesnici i adolescenti

Preporučena doza dupilumaba za odrasle i adolescente (u dobi od 12 ili više godina) je:

- početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 200 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.
- za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide, ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom, početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Preporučena doza dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 11 godina navedena je u Tablici 4.

Tablica 4: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Tjelesna težina	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka četiri tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka četiri tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

Za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 11 godina) koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis, u skladu s odobrenom indikacijom, preporučena doza navedena je u Tablici 2.

Bolesnici koji istodobno primaju oralne kortikosteroide mogu smanjiti dozu steroida nakon što nastupi kliničko poboljšanje tijekom liječenja dupilumabom (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se postupno smanjivanje doze steroida (vidjeti dio 4.4).

Dupilumab je namijenjen za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene bolesnikove razine kontrole astme.

Eozinofilni ezofagitis

Preporučena doza dupilumaba za odrasle, adolescente i djecu u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg navedena je u Tablici 5.

Tablica 5: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina s eozinofilnim ezofagitisom

Tjelesna težina	Doza
15 kg do manje od 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
30 kg do manje od 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
40 kg ili više	300 mg svaki tjedan

Dupilumab je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kronična spontana urtikarija

Odrasli

Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan.

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Preporučena doza dupilumaba za adolescentne bolesnike u dobi od 12 do 17 godina navedena je u Tablici 6.

Tablica 6: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan

60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan
----------------	------------------------------------	---------------------------

Doziranje dupilumaba dulje od 24 tjedna nije ispitivano kod kronične spontane urtikarije. Nakon 24 tjedna, potreba za nastavkom terapije trebala bi se periodički procjenjivati. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 24 tjedna liječenja kronične spontane urtikarije.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima jednom tjedno, dozu treba primijeniti što je prije moguće, počevši s novim rasporedom na temelju tog datuma.

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima svaki drugi tjedan, injekciju treba primijeniti unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Ako se propuštena doza ne primijeni unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka kada se uzima svaka 4 tjedna, injekciju treba primijeniti unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastaviti s uobičajenim rasporedom. Ako se propuštena doza ne primijeni unutar 7 dana, primijenite dozu i započnite s novim rasporedom na temelju tog datuma.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih (≥ 65 godina) 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 u bolesnika s astmom u dobi od 12 ili više godina i u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom ili s kroničnom spontanom urtikarijom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s tjelesnom težinom < 5 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s teškom astmom mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s eozinofilnim ezofagitisom mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg nisu ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u djece s kroničnom spontanom urtikarijom mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Supkutana primjena

Dupilumab u napunjenoj brizgalici namijenjen je primjeni u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina. Dupilumab u napunjenoj štrcaljki namijenjen je za primjenu u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih. Dupilumab u napunjenoj brizgalici nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine.

Dupilumab 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.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica je samo za jednokratnu uporabu.

Za indikacije koje zahtijevaju početnu dozu od 400 mg (vidjeti Doziranje u dijelu 4.2) primijenite dvije injekcije od 200 mg uzastopno na različitim mjestima injiciranja.

Preporučuje se mijenjati mjesto injiciranja kod svake injekcije. Izbjegavajte injiciranje dupilumaba 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 dupilumab ili mu ga može dati njegovatelj. Prije nego što počnu sami primjenjivati lijek, bolesnike i/ili njegovatelje obučite kako pripremiti i primijeniti dupilumab, u skladu s Uputama za uporabu navedenima na kraju upute o lijeku. U djece u dobi od 12 ili više godina, preporučuje se da dupilumab primjenjuje odrasla osoba ili da se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe. U djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina preporučuje se da dupilumab primjenjuje njegovatelj.

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.

Akutne egzacerbacije astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti

Dupilumab se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma ili akutnih egzacerbacija astme ili KOPB-a. Dupilumab se ne smije primjenjivati za liječenje akutnog bronhospazma ili astmatičnog statusa.

Kortikosteroidi

Preporučuje se da se pri uvođenju terapije dupilumabom naglo ne prekida primjena sistemskih, topikalnih ili inhalacijskih kortikosteroida. Ako je moguće smanjiti dozu kortikosteroida, to treba učiniti postupno i pod izravnim nadzorom liječnika. Smanjenje doze kortikosteroida može biti povezano sa sistemskim simptomima ustezanja i/ili razotkriti stanja koja je liječenje sistemskim kortikosteroidima dotad suprimiralo.

Primjena sistemskih kortikosteroida može suprimirati biološke biljege upale tipa 2. O tome treba voditi računa pri određivanju statusa tipa 2 u bolesnika koji uzimaju oralne kortikosteroide (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost

Ako dođe do sistemskih reakcija preosjetljivosti (trenutačnih ili odgođenih), odmah prekinite primjenu dupilumaba i uvedite odgovarajuću terapiju. Prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije, angioedema

i serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest. Anafilaktičke reakcije i angioedem pojavili su se od minute pa sve do sedam dana nakon injekcije dupilumaba (vidjeti dio 4.8).

Eozinofilna stanja

Kod primjene dupilumaba u odraslih bolesnika koji su sudjelovali u razvojnom programu lijeka kod astme prijavljeni su slučajevi eozinofilne pneumonije i slučajevi vaskulitisa koji su odgovarali eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom (engl. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA). Slučajevi vaskulitisa koji su odgovarali eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom prijavljeni su kod primjene dupilumaba i placeba u odraslih bolesnika u razvojnom programu lijeka kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom koji su istodobno imali i astmu. Liječnici trebaju pripaziti na moguću pojavu vaskulitičnog osipa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatiju u bolesnika s eozinofilijom. Bolesnici koji se liječe zbog astme mogu imati ozbiljnu sistemsku eozinofiliju, koja se ponekad manifestira kliničkim značajkama eozinofilne pneumonije ili vaskulitisa koji odgovara eozinofilnoj granulomatozi praćenoj poliangitisom – stanjima koja se često liječe sistemskim kortikosteroidima. Ti su događaji obično, ali ne i uvijek, povezani sa smanjenjem doze oralnih kortikosteroida.

Infekcija helmintima

Bolesnici s poznatim infekcijama helmintima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Dupilumab može utjecati na imunski odgovor protiv infekcija helmintima inhibiranjem signalizacije putem IL-4/IL-13. Bolesnike s postojećim infekcijama helmintima treba liječiti prije uvođenja dupilumaba. Ako se bolesnici zaraze dok primaju dupilumab i ne odgovaraju na liječenje antihelminticima, liječenje dupilumabom treba prekinuti dok se infekcija ne povuče. U djece u dobi od 6 do 11 godina koja su sudjelovala u pedijatrijskom razvojnom programu lijeka kod astme prijavljeni su slučajevi enterobijaze (vidjeti dio 4.8).

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom prijavljeni su kod primjene dupilumaba, pretežno u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Neki su bolesnici prijavili poremećaje vida (npr. zamućen vid) povezane s konjunktivitisom ili keratitisom (vidjeti dio 4.8).

Savjetujte bolesnike da svom zdravstvenom radniku prijave nastup novih ili pogoršanje postojećih očnih simptoma. U bolesnika liječenih dupilumabom u kojih se razvije konjunktivitis koji se ne povlači nakon standardnog liječenja ili znakovi i simptomi koji upućuju na keratitis potrebno je prema potrebi provesti oftalmološki pregled (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s istodobnom astmom

Savjetujte bolesnike koji se liječe dupilumabom i koji istodobno boluju od astme da ne smiju prilagođavati ni prekidati terapiju za astmu bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Bolesnike koji istodobno boluju od astme pažljivo pratite nakon prekida liječenja dupilumabom.

Cijepljenje

Treba izbjegavati istodobnu primjenu živih i živih atenuiranih cjepiva s dupilumabom jer nisu ustanovljene klinička sigurnost i djelotvornost. Preporuča se da se bolesnici cijepu živim i živim atenuiranim cjepivima u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje prije liječenja dupilumabom. Nisu dostupni klinički podaci koji bi poduprli specifičnije smjernice za primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika liječenih dupilumabom. Ocijenjeni su imuni odgovori na cjepivo Tdap i polisaharidno cjepivo protiv meningokoka (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 200 mg (1,14 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 polisaharidnim cjepivom protiv meningokoka (neovisnim o T-stanicama), a imuni odgovori ocjenjivali su se 4 tjedna kasnije. Odgovori protutijela i na cjepivo protiv tetanusa i na polisaharidno cjepivo protiv meningokoka 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 dupilumabom mogu istodobno primiti inaktivirana ili neživa cjepiva. Za informacije o živim cjepivima vidjeti dio 4.4.

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.

Ne očekuje se da će dupilumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Prema populacijskoj analizi, lijekovi koji se često primjenjuju istodobno nisu utjecali na farmakokinetiku dupilumaba u bolesnika s umjerenom do teškom astmom.

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). Dupilumab 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 dupilumabom.

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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod atopijskog dermatitisa, astme i kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom su reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem, edem, pruritus, bol i oticanje), konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, artralgiya, oralni herpes i eozinofilija. Dodatna nuspojava modrice na mjestu injiciranja prijavljena je kod eozinofilnog ezofagitisa i kronične opstruktivne plućne bolesti. Kod kronične opstruktivne plućne bolesti i kronične spontane urtikarije su prijavljene dodatne nuspojave otvrdnuće na mjestu injiciranja i dermatitis na mjestu injiciranja. Kod kronične opstruktivne plućne bolesti prijavljena je dodatna nuspojava osip na mjestu injiciranja, a kod kronične spontane urtikarije hematom na mjestu injiciranja. Prijavljeni su rijetki slučajevi serumske bolesti, reakcija nalik na serumsku bolest, anafilaktičke reakcije i ulceroznog keratitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci o sigurnosti za dupilumab prikazani u Tablici 7 pretežno su izvedeni iz 12 randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja uključujući bolesnike s atopijskim dermatitisom, astmom i kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom. Ispitivanja su uključivala 4206 bolesnika koji su primali dupilumab i 2326 bolesnika koji su primali placebo tijekom kontroliranog razdoblja i reprezentativna su za ukupni sigurnosni profil za dupilumab.

U Tablici 7 navode se nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane prema klasifikaciji organskih sustava 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 ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	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>	manje često rijetko	angioedem [#] anafilaktička reakcija reakcija serumske bolesti reakcija nalik serumskoj bolesti
<i>Poremećaji oka</i>	često manje često rijetko	alergijski konjunktivitis* keratitis* [#] blefaritis* [†] očni pruritus* [†] suho oko* [†] ulcerozni keratitis* ^{†#}
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	osip po licu [#]
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	često	artralgiya [#]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	često	reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem, edem, pruritus, bol, oticanje i modrice)

*poremećaji oka i oralni herpes pretežno su se javili u ispitivanjima atopijskog dermatitisa.

[†]učestalosti očnog pruritusa, blefaritisa i suhog oka bile su česte, a ulcerozni keratitis bio je manje čest u ispitivanjima atopijskog dermatitisa.

[#]iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Nakon primjene dupilumaba prijavljeni su slučajevi anafilaktičke reakcije, angioedema i serumske bolesti/reakcija nalik na serumsku bolest (vidjeti dio 4.4).

Događaji povezani s konjunktivitisom i keratitisom

Konjunktivitis i keratitis javljali su se češće u bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo u ispitivanjima atopijskog dermatitisa. Većina bolesnika s konjunktivitisom ili keratitisom oporavila se ili se oporavljala tijekom razdoblja liječenja. U dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja atopijskog dermatitisa (AD-1225), odgovarajuće stope konjunktivitisa i keratitisa nakon 5 godina ostale su slične onima kod skupine liječene dupilumabom u placebo kontroliranim ispitivanjima atopijskog dermatitisa. Učestalost konjunktivitisa i keratitisa među bolesnicima s astmom i KOPB-om bila je niska te slična uz dupilumab i placebo. Učestalost konjunktivitisa bila je veća među bolesnicima s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom i s nodularnim prurigom koji su primali dupilumab nego u bolesnika koji su primali placebo, ali je bila manja od učestalosti primijećene u bolesnika s atopijskim dermatitisom. Učestalost konjunktivitisa bila je niska i slična u skupinama koje su primale dupilumab i placebo kod bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom i s kroničnom spontanom urtikarijom. Nisu prijavljeni slučajevi keratitisa u razvojnem programu kod kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom, nodularnog pruriga, eozinofilnog ezofagitisa i kronične spontane urtikarije (vidjeti dio 4.4).

Herpetični ekcem

U 16-tjednim ispitivanjima monoterapije kod atopijskog dermatitisa u odraslih herpetični ekcem prijavljen je u < 1% bolesnika liječenih dupilumabom i < 1% onih koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju kombinacije dupilumab + TKS kod atopijskog dermatitisa u odraslih herpetični je ekcem prijavljen u 0,2% bolesnika koji su primali dupilumab + TKS i 1,9% onih koji su primali placebo + TKS. Stope su ostale stabilne nakon 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

Eozinofilija

Bolesnici liječeni dupilumabom imali su veću srednju vrijednost inicijalnog porasta početnog broja eozinofila nego bolesnici koji su primali placebo kod atopijskog dermatitisa, astme, kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom, KOPB-a i kronične spontane urtikarije. Broj eozinofila pao je gotovo na početnu vrijednost tijekom liječenja u sklopu ispitivanja i vratio se na početnu vrijednost tijekom otvorenog nastavka ispitivanja sigurnosti (TRAVERSE) kod bolesnika s astmom. Srednje vrijednosti eozinofila u krvi smanjile su se ispod početne vrijednosti do 20. tjedna i održavale su se do 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225). U usporedbi s placebo, nije primijećeno povećanje srednje vrijednosti broja eozinofila u krvi kod nodularnog pruriga (PRIME i PRIME2). Srednja vrijednost i medijan broja eozinofila u krvi pao je na razinu blizu početne vrijednosti ili je ostao ispod početne razine kod eozinofilnog ezofagitisa i KOPB-a (BOREAS i NOTUS) tijekom liječenja u ispitivanju.

Eozinofilija koja se javila tijekom liječenja (≥ 5000 stanica/ μ l) primijećena je u < 2% bolesnika liječenih dupilumabom i < 0,5% onih koji su primali placebo (ispitivanja SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 i SINUS-52, PRIME i PRIME2, TREAT dijelovi A i B; BOREAS i NOTUS, te CUPID ispitivanja A, B i C).

Eozinofilija koja se javila tijekom liječenja (≥ 5000 stanica/ μ l) primijećena je u 8,4% bolesnika liječenih dupilumabom i u 0% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju AD-1539, s medijanom broja eozinofila koji je pao ispod početne vrijednosti na kraju razdoblja liječenja.

Infekcije

U 16-tjednim kliničkim ispitivanjima monoterapije kod atopijskog dermatitisa u odraslih ozbiljne infekcije prijavljene su u 1,0% bolesnika koji su primali placebo i 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom. U 52-tjednom ispitivanju primjene kod atopijskog dermatitisa u odraslih pod nazivom CHRONOS ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali placebo i 0,2% bolesnika liječenih dupilumabom. Stope ozbiljnih infekcija ostale su stabilne nakon 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima astme nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka za 24-tjedna, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,0% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,1% bolesnika koji su primali placebo. U 52-tjednom ispitivanju QUEST, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,4% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U 52-tjednom ispitivanju SINUS-52, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,3% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima nodularnog pruriga nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka, ozbiljne infekcije bile su prijavljene u 1,3% bolesnika koji su primali dupilumab i 1,3% bolesnika koji su primali placebo.

U skupu sigurnosnih podataka za 24 tjedna u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B) ukupna incidencija infekcija bila je veća kod primjene dupilumaba (32,0%) u odnosu na placebo (24,8%). Ukupna incidencija infekcija bila je brojčano viša kod primjene placeba (41,2%) u odnosu na dupilumab (35,8%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A). U skupu sigurnosnih podataka za 24-tjedna u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B), ozbiljne infekcije prijavljene su u 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom i 0% bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A) nisu zabilježene ozbiljne infekcije. Infekcije gornjih dišnih puteva, koje su se sastojale od nekoliko pojmova, uključujući, između ostalog, bolest COVID-19, sinusitis i infekciju gornjih dišnih puteva bile su brojčano više kod primjene dupilumaba (17,2%) u odnosu na placebo (10,3%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa TREET (dijelovi A i B) te kod primjene dupilumaba (26,9%) u odnosu na placebo (20,6%) u ispitivanju eozinofilnog ezofagitisa KIDS (dio A).

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima KOPB-a nije zabilježen porast ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 4,9% bolesnika liječenih dupilumabom i u 4,8% bolesnika liječenih placebom.

U skupu sigurnosnih podataka u kliničkim ispitivanjima kronične spontane urtikarije nije uočeno povećanje ukupne incidencije infekcija kod primjene dupilumaba u odnosu na placebo. U skupu sigurnosnih podataka ozbiljne infekcije primijećene su u 0,5% bolesnika liječenih dupilumabom i u 0,5% bolesnika liječenih placebom. *Imunogenost*

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

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

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 5% bolesnika s atopijskim dermatitisom, astmom ili kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 2% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 2% njih imalo je neutralizirajuća protutijela. Slični rezultati opaženi su u odraslih bolesnika s nodularnim prurigom koji su primali dupilumab od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna, u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 11 godina) s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab ili u dozi od 200 mg svaka dva tjedna, 200 mg svaka 4 tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna tijekom 16 tjedana te u bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom koji

su primali dupilumab u dozi od 100 mg svaka dva tjedna ili 200 mg svaka dva tjedna tijekom 52 tjedna. Slična stvaranja protutijela na lijek zabilježena su u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom liječenim dupilumabom do 5 godina u dugoročnom, otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1225).

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 16% adolescentnih bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg ili 200 mg svaka dva tjedna tijekom 16 tjedana; približno 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 5% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 9% bolesnika s astmom koji su primali dupilumab u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 4% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 4% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 1% bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 1 ili više godina koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg jedanput tjedno (≥ 40 kg), 300 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 do < 60 kg), 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 15 do < 30 kg) ili 100 mg svaka 2 tjedna (≥ 5 do < 15 kg) tijekom 52 tjedna; odgovori u smislu stvaranja protutijela na lijek nisu bili ni perzistentni ni neutralizirajući.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 8% bolesnika s KOPB-om koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 52 tjedna; približno 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 3% imalo je neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na dupilumab razvila su se u približno 4,7% bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna i adolescentnih bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab u dozi od 300 mg ili 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna; približno 0,5% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a približno 1% imalo je neutralizirajuća protutijela.

Neovisno o dobi ili populaciji, pozitivan nalaz na protutijela na dupilumab imalo je do 7% bolesnika koji su primali placebo; do 3% bolesnika pokazivalo je perzistentan odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a do 2% njih imalo je neutralizirajuća protutijela.

Manje od 1% bolesnika koji su primali dupilumab u odobrenom režimu doziranja 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 titrima protutijela na lijek (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u ispitivanju na 250 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD-1526). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika praćen do 16. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u ispitivanju na 367 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (AD-1652). Sigurnosni profil dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika i adolescenata s atopijskim dermatitisom.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

Sigurnost dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a ocijenjena je u ispitivanju na 161 bolesniku u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom u koje je bila uključena podskupina od 124 bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom (AD-1539). Sigurnosni profil dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s atopijskim dermatitisom.

Atopijski dermatitis šaka i stopala

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je u 27 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom šaka i stopala (AD-1924). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika tijekom 16 tjedana bio je u skladu sa sigurnosnim profilom iz ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom.

Astma

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Ukupno je 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bilo uključeno u 52-tjedno ispitivanje QUEST. Zabilježeni sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Dugoročna sigurnost primjene dupilumaba ocijenjena je na 89 adolescentnih bolesnika koji su bili uključeni u otvoreni nastavak ispitivanja s umjerenom do teškom astmom (TRAVERSE). U ovom su ispitivanju bolesnici praćeni tijekom do 96 tjedana. Sigurnosni profil dupilumaba u ispitivanju TRAVERSE bio je u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima astme tijekom do 52 tjedna liječenja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

U djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom (VOYAGE) zabilježena je i enterobijaza kao dodatna nuspojava koja je prijavljena u 5 bolesnika (1,8%) u skupinama koje su primale dupilumab, dok u skupini koja je primala placebo nije opažen nijedan takav slučaj. Svi slučajevi enterobijaze bili su blage do umjerene težine, a bolesnici su se oporavili uz primjenu antihelmintika bez prekida liječenja dupilumabom.

U djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom, eozinofilija (razina eozinofila u krvi ≥ 3000 stanica/ μ l ili ocijenjena kao štetan događaj prema prosudbi ispitivača) je prijavljena u 6,6% bolesnika u skupinama koje su primale dupilumab i 0,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina slučajeva eozinofilije bila je blage do umjerene težine te nije bila praćena kliničkim simptomima. Ti su slučajevi bili prolazni, učestalost im se smanjivala tijekom vremena i nisu doveli do prekida liječenja dupilumabom.

Dugoročna sigurnost dupilumaba ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja (EXCURSION) u djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom koja su prethodno sudjelovala u ispitivanju VOYAGE. Među 365 bolesnika koji su ušli u ispitivanje EXCURSION, 350 je završilo 52 tjedna liječenja, a 228 bolesnika završilo je liječenje kumulativnog trajanja od 104 tjedna (VOYAGE i EXCURSION). Dugoročni sigurnosni profil dupilumaba u ispitivanju EXCURSION bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opažnim u pivotalnom ispitivanju astme (VOYAGE) za 52 tjedna liječenja.

Eozinofilni ezofagitis

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Ukupno 99 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s s eozinofilnim ezofagitisom bilo je uključeno u ispitivanje TREET (dijelovi A i B). Opaženi sigurnosni profil bio je sličan onom u odraslih.

Djeca u dobi od 1 do 11 godina

Sigurnost dupilumaba procijenjena je u ispitivanju provedenom u 101 djeteta u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom (EoE KIDS dio A). Sigurnosni profil dupilumaba u ovih bolesnika do 16.

tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u odraslih i adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom.

Ukupno 98 bolesnika koji su završili dio A dobilo je mogućnost uključanja u 36-tjedno produljeno razdoblje aktivnog liječenja (EoE-KIDS dio B). Sigurnosni profil dupilumaba do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 16. tjednu.

Kronična spontana urtikarija

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Sigurnost dupilumaba ocijenjena je na 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom uključenih u CUPID (ispitivanje A, B i C). Kod jednog adolescenta liječenog dupilumabom zabilježen je štetni događaj.

Dugoročna sigurnost

Atopijski dermatitis

Sigurnosni profil dupilumaba + TKS-a (ispitivanje CHRONOS) u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom do 52. tjedna bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u 16. tjednu. Dugoročna sigurnost primjene dupilumaba ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD-1434). Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika koji su praćeni do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu primijećenom u 16. tjednu ispitivanja AD-1526, AD-1652 i AD-1539. Dugoročni sigurnosni profil dupilumaba zabilježen u djece i adolescenata bio je u skladu s onim primijećenim u odraslih osoba s atopijskim dermatitisom.

U multicentričnom, otvorenom nastavku ispitivanja faze 3 (AD-1225) dugoročna sigurnost ponovljenih doza dupilumaba ocijenjena je u 2677 odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su bili izloženi tjednim dozama od 300 mg (99,7%), uključujući 179 bolesnika koji su završili najmanje 260 tjedana ispitivanja. Dugoročni sigurnosni profil zabilježen u ovom ispitivanju trajanja do 5 godina načelno je bio u skladu sa sigurnosnim profilom dupilumaba zabilježenim u kontroliranim ispitivanjima.

Astma

Sigurnosni profil dupilumaba u 96-tjednom dugoročnom ispitivanju sigurnosti (TRAVERSE) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima astme do 52 tjedna liječenja.

Sigurnosni profil dupilumaba u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina koja su sudjelovala u dugoročnom ispitivanju sigurnosti od 52 tjedna (EXCURSION) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u pivotalnom ispitivanju astme (VOYAGE) za 52 tjedna liječenja.

Kronični rinosinuitis s nazalnom polipozom

Sigurnosni profil dupilumaba u odraslih bolesnika s kroničnim rinosinuitisom s nazalnom polipozom do 52. tjedna bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primijećenim u 24. tjednu.

Eozinofilni ezofagitis

Sigurnosni profil dupilumaba do 52. tjedna u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina (TREET dio C) i u djece u dobi od 1 do 11 godina (EoE KIDS dio B) općenito je bio u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim u 24. tjednu u ispitivanju TREET u dijelovima A i B te u 16. tjednu u ispitivanju EoE KIDS dio A.

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 dupilumabom. U slučaju predoziranja pratite bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvedite odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki pripravci, pripravci za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH05

Mehanizam djelovanja

Dupilumab je rekombinantno ljudsko 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 glavni su pokretači upalne bolesti tipa 2, kao što su atopijski dermatitis, astma, eozinofilni ezofagitis i kronična spontana urtikarija. Dupilumab blokira put IL-4/IL-13 i tako smanjuje razine brojnih posrednika upale tipa 2.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa liječenje dupilumabom bilo je 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 dupilumabom u odraslih i adolescenata s atopijskim dermatitisom primijećen je i pad vrijednosti laktatne dehidrogenaze (LDH), biološkog biljega povezanog s aktivnošću i težinom atopijskog dermatitisa.

U odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom dupilumab je u odnosu na placebo znatno smanjio razinu FeNO te cirkulirajuće koncentracije eotaksina 3, ukupnog IgE-a, IgE-a specifičnog za pojedini alergen, TARC-a i periotina - bioloških biljega upale tipa 2 koji su se ocjenjivali u kliničkim ispitivanjima. Ta smanjenja razina bioloških biljega upale tipa 2 bila su usporediva uz režim liječenja dozom od 200 mg svaka 2 tjedna i režim liječenja dozom od 300 mg svaka 2 tjedna. U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom dupilumab je u odnosu na placebo znatno smanjio razinu FeNO te cirkulirajuće koncentracije ukupnog IgE-a, IgE-a specifičnog za pojedini alergen i TARC-a - bioloških biljega upale tipa 2 koji su se ocjenjivali u kliničkim ispitivanjima. Supresija tih bioloških biljega bila je blizu maksimalne vrijednosti nakon 2 tjedna liječenja, osim u slučaju IgE-a, čija je vrijednost opadala nešto sporije. Navedeni su se učinci održali tijekom cijelog liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod atopijskog dermatitisa

Adolescenti s atopijskim dermatitisom (u dobi od 12 do 17 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba kao monoterapije u adolescenata bila je ispitivana u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (AD-1526) u 251 adolescentna bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji se definirao kao rezultat ≥ 3 prema općoj ocjeni AD lezija od strane ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) na ljestvici težine od 0 do 4, rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) na ljestvici od 0

do 72 i minimalna zahvaćenost tjelesne površine $\geq 10\%$. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije i koji su uključeni u ovo ispitivanje prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove.

Bolesnici su primili dupilumab supkutanom (s.c.) injekcijom primijenjenom kao: 1) početna doza dupilumaba od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 200 mg jedanput svaka dva tjedna (za bolesnike s početnom težinom <60 kg) ili početna doza dupilumaba od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka dva tjedna (za bolesnike s početnom težinom ≥ 60 kg); ili 2) početna doza od 600 mg dupilumaba (dvije injekcije od 300 mg) na dan 1, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg jedanput svaka 4 tjedna bez obzira na početnu težinu ili 3) placebo u odgovarajućem obliku. Ako je to bilo potrebno, za kontroliranje nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa bolesnicima je bilo dopušteno primati „rescue” lijekove za hitno ublažavanje simptoma, prema odluci ispitivača. Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U ovom ispitivanju srednja vrijednost dobi iznosila je 14,5 godina, srednja vrijednost tjelesne težine 59,4 kg, 41,0% bolesnika bile su žene, 62,5% bili su bijelci, 15,1% Azijati, a 12,0% bolesnika crnci. Na početku ispitivanja 46,2% bolesnika imalo je početni IGA rezultat 3 (umjereni AD), 53,8% imalo je početni IGA rezultat 4 (težak AD), srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine iznosila je 56,5 %, a 42,4% bolesnika prethodno je primalo sistemske imunosupresive. Također, početna srednja vrijednost indeksa proširenosti i težine ekcema (EASI) iznosila je 35,5, početni tjedni prosječni rezultat za pruritus na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) bio je 7,6, početna srednja vrijednost rezultata upitnika za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) 21,0, a početna srednja vrijednost indeksa kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (engl. *Children dermatology life quality index*, CDLQI) bila je 13,6. Sveukupno je 92,0% bolesnika imalo barem jedno komorbiditetno stanje povezano s alergijom, 65,6% je imalo alergijski rinitis, 53,6% je imalo astmu, a 60,8% alergije na hranu.

Koprimarne mjere ishoda bile su udio bolesnika s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“), postignutim smanjenjem za ≥ 2 boda te udio bolesnika s EASI-75 rezultatom (poboljšanje EASI rezultata za najmanje 75%) od početka ispitivanja do 16. tjedna.

Klinički odgovor

Rezultati djelotvornost u 16. tjednu ispitivanja atopijskog dermatitisa u adolescenata prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u ispitivanju atopijskog dermatitisa u adolescenata u 16. tjednu (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) i 300 mg (≥ 60 kg) svaka 2 tjedna
Randomizirani bolesnici	85^a	82^a
IGA 0 ili 1 ^b , % bolesnika s odgovorom ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	12,9%	61,0% ^d
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom	4,8%	36,6% ^d

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) i 300 mg (≥ 60 kg) svaka 2 tjedna
CDLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CLDQI, (poboljšanje za ≥ 6 bodova), % bolesnika s odgovorom	19,7%	60,6% ^e
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (poboljšanje za ≥ 6 bodova) % bolesnika s odgovorom	9,5%	63,4% ^e

^a potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

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

^c bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora (58,8% u placebo skupini i 20,7% u skupini dupilumaba).

^d p-vrijednost <0,0001 (statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^e nominalna p-vrijednost < 0,0001

Veći postotak bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo trebao je „rescue“ liječenje (topikalne kortikosteroide ili sistemske nesteroidne imunosupresive) u usporedbi sa skupinom koja je primala dupilumab (58,8% u odnosu na 20,7%).

Značajno veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab postigao je brzo poboljšanje NRS rezultata za pruritus (definirano kao poboljšanje za ≥ 4 boda već do 4. tjedna; nominalno p<0,001) u usporedbi s placeboom te se udio bolesnika s odgovorom prema NRS rezultatu za pruritus nastavio povećavati tijekom čitavog razdoblja liječenja.

U skupini koja je primala dupilumab došlo je do značajnog poboljšanja u simptomima koje prijavljuju bolesnici i utjecaju atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, mjereno POEM i CDLQI rezultatom, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Dugoročna djelotvornost dupilumaba u adolescenata s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima za dupilumab bila je ocijenjena u otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1434). Podaci o učinkovitosti iz tog ispitivanja ukazuju da je klinička korist ostvarena u 16. tjednu zadržana i do 52. tjedna.

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 11 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika s istodobnom primjenom TKS-a bila je ispitivana u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju (AD-1652) u 367 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji se definirao kao IGA rezultat 4 (na ljestvici od 0 do 4), EASI rezultat ≥ 21 (na ljestvici od 0 do 72) i minimalna zahvaćenost tjelesne površine ≥ 15%. Bolesnici koji su ispunjavali kriterije i koji su uključeni u ovo ispitivanje prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove. Uključivanje je bilo stratificirano na temelju početne težine (<30 kg; ≥30 kg).

Bolesnici s početnom težinom <30 kg u skupini koja je primala dupilumab svaka dva tjedna + TKS, primili su početnu dozu od 200 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 100 mg svaka dva tjedna od 2. tjedna do 14. tjedna, a bolesnici s početnom težinom ≥ 30 kg primili su početnu dozu od 400 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 200 mg svaka dva tjedna od 2. tjedna do 14. tjedna. Bolesnici u skupini koja je primala dupilumab svaka 4 tjedna + TKS, primili su početnu dozu od 600 mg na 1. dan, nakon čega je uslijedila primjena doze od 300 mg svaka 4 tjedna od 4. tjedna do 12. tjedna neovisno o težini.

U ovom ispitivanju srednja vrijednost dobi iznosila je 8,5 godina, srednja vrijednost tjelesne težine 29,8 kg, 50,1% bolesnika bile su žene, 69,2% bili su bijelci, 16,9% crnci, a 7,6% bolesnika Azijati. Na početku ispitivanja srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine iznosila je 57,6%, a 16,9% bolesnika prethodno je primalo sistemske nesteroidne imunosupresive. Također, početna srednja vrijednost indeksa proširenosti i težine ekcema (EASI) iznosila je 37,9; tjedni prosjek najgore dnevne vrijednosti svrbeža iznosio je 7,8 na ljestvici od 0 do 10, početna srednja vrijednost rezultata na ljestvici za ocjenjivanje atopijskog dermatitisa SCORAD (engl. *SCORing Atopic Dermatitis*) iznosila je 73,6; početna srednja vrijednost rezultata upitnika za samoocjenjivanje ekcema (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM) 20,9; a početna srednja vrijednost indeksa kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (engl. *Children dermatology life quality index*, CDLQI) bila je 15,1. Sveukupno je 91,7% ispitanika imalo barem jedno komorbiditetno stanje povezano s alergijom; 64,4% alergije na hranu, 62,7% imalo je druge alergije, 60,2% je imalo alergijski rinitis, a 46,7% je imalo astmu.

Koprimarne mjere ishoda bile su udio bolesnika s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) postignutim smanjenjem za najmanje 2 boda i udio bolesnika s EASI-75 (poboljšanje EASI rezultata za najmanje 75%) od početka ispitivanja do 16. tjedna.

Klinički odgovor

Tablica 9 prikazuje rezultate skupina stratificiranih na temelju početne težine za odobrene režime doziranja.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti dupilumaba s istodobnom primjenom TKS-a u ispitivanju AD-1652 u 16. tjednu (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg svaka 4 tjedna ^d + TKS	Placebo + TKS	Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna ^e + TKS	Placebo + TKS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥15 kg	≥15 kg	≥30 kg	≥30 kg
IGA 0 ili 1 ^b , % bolesnika s odgovorom ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, LS srednja vrijednost % promjene (od početne vrijednosti (+/-SE))	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
NRS rezultat za pruritus, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
NRS rezultat za pruritus (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%
CDLQI, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (poboljšanje za ≥ 6 bodova), % bolesnika s odgovorom	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (poboljšanje za ≥ 6 bodova) % bolesnika s odgovorom	81,7% ^g	32,0%	79,3% ^g	31,1%

^a potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^b bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“).

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

^d bolesnici koji su primili 600 mg dupilumaba na dan 1 (vidjeti dio 5.2).

^e bolesnici koji su primili 400 mg (početna težina ≥30 kg) dupilumaba na dan 1.

^f p-vrijednost < 0.0001 (statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost)

^g nominalne p-vrijednosti < 0,0001

^h nominalna p-vrijednost = 0,0002

Veći udio bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala dupilumab + TKS postigao je napredak u vršnom NRS rezultatu za pruritus u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo + TKS (definiran kao poboljšanje za ≥ 4 boda u 4. tjednu).

U skupinama koje su primale dupilumab došlo je do značajnog poboljšanja u simptomima koje prijavljuju bolesnici i utjecaju atopijskog dermatitisa na san i kvalitetu života vezanu uz zdravlje u 16. tjednu, mjereno POEM i CDLQI rezultatom, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Dugoročna djelotvornost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima za dupilumab + TKS bila je ocijenjena u otvorenom nastavku ispitivanja (AD-1434). Podaci o djelotvornosti iz tog ispitivanja ukazuju da je klinička korist ostvarena u 16. tjednu održana i do 52. tjedna. Neki bolesnici koji su primali 300 mg dupilumaba svaka 4 tjedna + TKS pokazali su dodatnu kliničku korist kada je doza povećana na 200 mg dupilumaba svaka dva tjedna + TKS. Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika koji su praćeni do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu primijećenom u 16. tjednu ispitivanja AD-1526 i AD-1652.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (AD-1539) na 162 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (ITT populacija) definiranim IGA rezultatom ≥ 3 (ljestvica od 0 do 4), EASI rezultatom ≥ 16 (ljestvica od 0 do 72) i minimalnom zahvaćenošću tjelesne površine od ≥ 10 . Od 162 bolesnika, 125 bolesnika imalo je težak atopijski dermatitis definiran IGA rezultatom 4. Bolesnici koji su imali uvjete za uključenje u ovo ispitivanje prethodno su imali neadekvatan odgovor na topikalnu terapiju. Uključenje je bilo stratificirano na temelju početne tjelesne težine (≥ 5 do < 15 kg i ≥ 15 do < 30 kg).

Bolesnici u skupini koja je primala dupilumab svaka 4 tjedna + TKS s početnom tjelesnom težinom od ≥ 5 do < 15 kg primili su 1. dana početnu dozu od 200 mg, nakon toga 200 mg svaka 4 tjedna od 4. do 12. tjedna, a bolesnici s početnom težinom od ≥ 15 do < 30 kg primili su 1. dana početnu dozu od 300 mg, a nakon toga 300 mg svaka 4 tjedna od 4. do 12. tjedna. Bolesnicima je bilo dopušteno primiti terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci istraživača. Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

U ispitivanju AD-1539, srednja vrijednost dobi bila je 3,8 godina, medijan tjelesne težine bio je 16,5 kg, 38,9% bolesnika bilo je ženskog spola, 68,5% bijelci, 18,5% crnci i 6,2% Azijati. Na početku, srednja vrijednost zahvaćenosti tjelesne površine bila je 58,4%, a 15,5% bolesnika je prethodno primalo sistemske nesteroidne imunosupresive. Također, na početku je srednja vrijednost EASI rezultata bila 34,1, a tjedni prosjek najgoreg dnevnog rezultata svrbeža bio je 7,6 na ljestvici od 0 do 10. Sveukupno, 81,4% bolesnika imalo je barem jedno komorbidno alergijsko stanje; alergije na hranu imalo je 68,3%, druge alergije 52,8%, alergijski rinitis 44,1%, a astmu 25,5% bolesnika.

Ove početne značajke bolesti bile su usporedive između populacija s umjerenim do teškim i teškim atopijskim dermatitisom.

Koprimarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s IGA 0 ili 1 („čisto” ili „gotovo čisto”), poboljšanje od najmanje 2 boda i udio bolesnika s EASI-75 (poboljšanje od najmanje 75 % u EASI), od početne vrijednosti do 16. tjedna. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s IGA 0 (čisto) ili 1 (gotovo čisto) u 16. tjednu.

Klinički odgovor

Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu za ispitivanje AD-1539 prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti dupilumaba kod istodobne primjene s TKS-om u ispitivanju AD-1539 u 16. tjednu (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) svaka 4 tjedna^d + TKS (ITT populacija) (N=83)^a	Placebo + TKS (ITT populacija) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) svaka 4 tjedna^d + TKS (populacija s teškim AD) (N=63)	Placebo + TKS (populacija s teškim AD) (N=62)
IGA 0 ili 1 ^{b,c}	27,7% ^e	3,9%	14,3% ^f	1,7%
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^c	68,7% ^e	20,2%	60,3% ^g	19,2%
EASI-75 ^c	53,0% ^e	10,7%	46,0% ^g	7,2%
EASI-90 ^c	25,3% ^e	2,8%	15,9% ^h	0%
EASI, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)	-70,0% ^e (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4% ^g (5,01)	-10,3% (5,16)
NRS rezultat za najgoru ogrebotinu/svrbež, LS srednja vrijednost % promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	-49,4% ^e (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8% ^g (5,35)	0,5 (5,40)
NRS rezultat za najgoru ogrebotinu/svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda) ^{c*}	48,1% ^e	8,9%	42,3% ⁱ	8,8%
NRS rezultat za kvalitetu spavanja bolesnika, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7% ^g (0,25)	0,2 (0,25)
NRS rezultat za bol u koži bolesnika, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4% ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (+/- SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6% ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^aSet za kompletnu analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^bBolesnici s odgovorom su definirani kao bolesnici s IGA 0 ili 1 ("čisto" ili "gotovo čisto").

^cBolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma (62% u skupini na placebo naspram 19% na dupilumabu) ili s nedostajućim podacima smatrani su bolesnicima bez odgovora.

^dPrvog dana bolesnici su primili 200 mg (5 do < 15 kg) ili 300 mg (15 do < 30 kg) dupilumaba.

^ep-vrijednosti < 0,0001, ^fnominalna p-vrijednost < 0,05, ^gnominalna p-vrijednost < 0,0001, ^hnominalna p-vrijednost < 0,005, ⁱnominalna p-vrijednost < 0,001

*Ishod je prijavio njegovatelj

Značajno veći udio bolesnika randomiziranih na dupilumab + TKS postigao je brzo poboljšanje NRS rezultata za najgoru ogrebotinu/svrbež u usporedbi s placebo + TKS (definirano kao poboljšanje od ≥ 4 boda već u 3. tjednu, nominalna p-vrijednost < 0,005) i udio bolesnika s odgovorom na NRS rezultatu za najgoru ogrebotinu/svrbež nastavio se povećavati kroz razdoblje liječenja.

U ovom ispitivanju, dupilumab je značajno poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem mjereno indeksom kvalitete života djece kod dermatoloških bolesti (CDLQI) (u 85 bolesnika u dobi od 4 do 5 godina) i indeksom kvalitete života dojenčadi kod dermatoloških bolesti (engl. *Infants' Dermatitis Quality of Life*, IDQOL) (u 77 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 3 godine). U ITT populaciji, veće

promjene srednje vrijednosti LS u rezultatima CDLQI i IDQOL od početne vrijednosti do 16. tjedna primijećene su u skupini koja je primala dupilumab + TKS (-10,0 i -10,9) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo + TKS (-2,5 odnosno -2,0) ($p < 0,0001$). Slična poboljšanja u CDLQI-u i IDQOL-u uočena su u populaciji s teškim atopijskim dermatitisom.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost dupilumaba + TKS-a u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima dupilumaba + TKS-a procijenjeni su u otvorenom produžetku ispitivanja (AD-1434). Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja pokazuju da se klinička korist postignuta u 16. tjednu održala do 52. tjedna. Sigurnosni profil dupilumaba u bolesnika praćenih do 52. tjedna bio je sličan sigurnosnom profilu opaženom u 16. tjednu u ispitivanju AD-1539.

Atopijski dermatitis šaka i stopala (odrasli i adolescenti)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba procijenjeni su u 16-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (AD-1924) na 133 odrasla i pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom šaka i stopala, definiranim rezultatom IGA (šake i stopala) ≥ 3 (ljestvica od 0 do 4) i vršnim rezultatom za pruritus za šake i stopala na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) za najjači svrbež ≥ 4 (ljestvica od 0 do 10). Bolesnici koji su ispunjavali kriterije prethodno nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor ili nisu podnosili liječenje topikalnim lijekovima za AD kod dermatitisa šaka i stopala.

U AD-1924, 38% bolesnika bili su muškarci, 80% bili su bijelci, 72% ispitanika imalo je početni rezultat IGA (šake i stopala) 3 (umjereni atopijski dermatitis šaka i stopala), a 28% bolesnika imalo je početni rezultat IGA (šake i stopala) 4 (teški atopijski dermatitis šaka i stopala). Početni tjedni prosjek vršnog rezultata za pruritus za šake i stopala na NRS-u bio je 7,1.

Primarna krajnja mjera ishoda bila je udio bolesnika s rezultatom IGA za šake i stopala 0 (čisto) ili 1 (gotovo čisto) u 16. tjednu. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je smanjenje svrbeža mjereno vršnim rezultatom za pruritus za šake i stopala na NRS-u (poboljšanje od ≥ 4 boda). Drugi prijavljeni ishodi bolesnika uključivali su procjenu boli u koži šaka i stopala na NRS-u (0-10), kvalitetu sna na NRS-u (0-10), kvalitetu života prema upitniku o ekcemima šaka (0-117) (engl. *Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire*, QoLHEQ) te radnu učinkovitost i smetnje u radu (engl. *Work productivity and impairment*, WPAI) (0-100%).

Udio bolesnika s rezultatom IGA (šaka i stopalo) od 0 do 1 u 16. tjednu bio je 40,3% za dupilumab i 16,7% za placebo (razlika u liječenju 23,6; 95% CI: 8,84; 38,42). Udio bolesnika s poboljšanjem (smanjenjem) tjednog prosjeka vršnog rezultata za pruritus šaka i stopala na NRS-u ≥ 4 u 16. tjednu bio je 52,2% za dupilumab i 13,6% za placebo (razlika u liječenju 38,6, 95% CI: 24,06; 53,15).

Veća poboljšanja boli u koži šaka i stopala na NRS-u, kvalitete spavanja na NRS-u, QoLHEQ rezultata i WPAI sveukupnih smetnji u radu i smanjenju rutinske aktivnosti od početnih vrijednosti do 16. tjedna primijećena su u skupini koja je primala dupilumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (LS srednja promjena dupilumaba u odnosu na placebo: -4,66 naspram -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 naspram -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 naspram -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % naspram -22,83 % [nominalni $p < 0,001$] odnosno -36,39 % naspram -21,26% [nominalni $p < 0,001$]).

Odrasli bolesnici s atopijskim dermatitisom

Za kliničke podatke u odraslih osoba s atopijskim dermatitisom molimo pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za dupilumab od 300 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod astme

Razvojni program lijeka kod astme uključivao je tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja s paralelnim skupinama (DRI12544, QUEST i VENTURE) u

kojima je liječenje trajalo od 24 do 52 tjedna i u koja je bilo uključeno ukupno 2888 bolesnika (u dobi od 12 ili više godina). Za uključivanje u ispitivanje bolesnici nisu morali imati određenu minimalnu početnu razinu eozinofila u krvi ili nekog drugog biološkog biljega upale tipa 2 (npr. FeNO ili IgE). U smjernicama za liječenje astme upala tipa 2 definira se kao razina eozinofila ≥ 150 stanica/ μ l i/ili FeNO ≥ 20 ppb (engl. *parts per billion*). Analize unaprijed specificiranih podskupina u ispitivanjima DRI12544 i QUEST uključivale su bolesnike s razinom eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l te razinom FeNO ≥ 25 i ≥ 50 ppb.

Ispitivanje DRI12544 bilo je 24-tjedno ispitivanje radi utvrđivanja raspona doza, a obuhvatilo je 776 bolesnika (u dobi od 18 ili više godina). Dupilumab se ocjenjivao u odnosu na placebo u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom astmom koji su primali umjerenu do visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujući agonist beta receptora. Primarna mjera ishoda bila je promjena vrijednosti FEV₁ (l) od početka ispitivanja do 12. tjedna. Određivala se i godišnja stopa događaja teških egzacerbacija astme tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog razdoblja liječenja. Rezultati su se ocjenjivali u cjelokupnoj populaciji (koja nije bila ograničena minimalnom početnom razinom eozinofila ili drugih bioloških biljega upale tipa 2) te u podskupinama prema početnom broju eozinofila u krvi.

Ispitivanje QUEST bilo je 52-tjedno potvrdno ispitivanje koje je obuhvatilo 1902 bolesnika (u dobi od 12 ili više godina). Dupilumab se ocjenjivao u odnosu na placebo u 107 adolescenata te 1795 odraslih bolesnika s trajnom astmom koji su primali umjerenu do visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida (IKS) i još jedan lijek za terapiju održavanja. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici kojima je bio potreban treći lijek za terapiju održavanja. Primarne mjere ishoda bile su godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52-tjednog placebom kontroliranog razdoblja te promjena vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna u cjelokupnoj populaciji (koja nije bila ograničena minimalnom početnom razinom eozinofila ili drugih bioloških biljega upale tipa 2) te u podskupinama prema početnom broju eozinofila u krvi i razini FeNO.

Ispitivanje VENTURE bilo je 24-tjedno ispitivanje smanjivanja doze oralnih kortikosteroida, provedeno u 210 bolesnika s astmom, bez ograničenja u smislu početne vrijednosti bioloških biljega upale tipa 2, kojima je bila potrebna svakodnevna primjena oralnih kortikosteroida (OKS) uz redovitu primjenu visokih doza inhalacijskih kortikosteroida i dodatnog lijeka za terapiju održavanja. Doza OKS-a optimizirana je tijekom razdoblja probira. Bolesnici su tijekom ispitivanja nastavili primjenjivati dotadašnje lijekove za astmu; međutim, doza OKS-a smanjivala im se svaka 4 tjedna tijekom faze smanjivanja doze OKS-a (od 4. do 20. tjedna), pod uvjetom da je kontrola astme bila održana. Primarna mjera ishoda bilo je postotno smanjenje doze oralnih kortikosteroida u cjelokupnoj populaciji, na temelju usporedbe doze oralnih kortikosteroida u razdoblju od 20. do 24. tjedna kojom se održavala kontrola astme i prethodno optimizirane doze oralnih kortikosteroida (koja se primjenjivala na početku ispitivanja).

Demografske i početne značajke u ta 3 ispitivanja navedene su u Tablici 11 u nastavku.

Tablica 11: Demografske i početne značajke u ispitivanjima kod astme

Parametar	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Žene, %	63,1	62,9	60,5
Bijelci, %	78,2	82,9	93,8
Trajanje astme (godine), srednja vrijednost $\pm$ SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Ispitanici koji nikada nisu pušili (%)	77,4	80,7	80,5
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u prethodnih godinu dana $\pm$ SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Visoka doza IKS-a (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) prije primjene doze na početku ispitivanja $\pm$ SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ na početku ispitivanja (%) ($\pm$ SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Reverzibilnost, % ($\pm$ SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Srednja vrijednost ACQ-5 rezultata ($\pm$ SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Srednja vrijednost AQLQ rezultata ($\pm$ SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopija u anamnezi, ukupni % (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Srednja vrijednost FeNO, ppb ($\pm$ SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% bolesnika kojima je FeNO iznosio $\geq$ 25 ppb $\geq$ 50 ppb	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Srednja vrijednost ukupnog IgE-a, IU/ml ($\pm$ SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Srednja vrijednost početnog broja eozinofila, stanica/ μ l ($\pm$ SD)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% bolesnika s razinom eozinofila u krvi $\geq$ 150 stanica/ μ l $\geq$ 300 stanica/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

IKS = inhalacijski kortikosteroid; FEV₁ (engl. *forced expiratory volume in 1 second*) = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; ACQ-5 (engl. *Asthma Control Questionnaire-5*) = upitnik o kontroli astme od 5 pitanja; AQLQ (engl. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) = upitnik o kvaliteti života kod astme; AD = atopijski dermatitis; NP = nosna polipoza; AR = alergijski rinitis; FeNO = frakcija izdahnutog dušikova oksida

^a populacija u ispitivanjima dupilumaba kod astme uključivala je bolesnike koji su uzimali umjerenu i visoku dozu IKS-a. Umjerena doza IKS-a definirala se kao doza od 500 μ g flutikazona ili ekvivalenta na dan.

Egzacerbacije

U cjelokupnoj populaciji bolesnika iz ispitivanja DRI12544 i QUEST, ispitanici koji su primali dupilumab u dozi od 200 mg ili 300 mg svaki drugi tjedan ostvarili su značajno smanjenje stope teških egzacerbacija astme u usporedbi s placebom. Smanjenja stope egzacerbacija bila su veća u ispitanika s višim početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2, kao što su eozinofili u krvi ili FeNO (Tablica 12 i Tablica 13).

Tablica 12: Stopa teških egzacerbacija u ispitivanjima DRI12544 i QUEST (podskupine prema početnom broju eozinofila u krvi od ≥ 150 ili ≥ 300 stanica/ μ l)

Terapija	Početni broj eozinofila u krvi							
	≥150 stanica/μl				≥300 stanica/μl			
	Broj egzacerbacija na godinu			%	Broj egzacerbacija na godinu			%
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)		N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)	
Sve teške egzacerbacije								
Ispitivanje DRI12544								
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Ispitivanje QUEST								
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^f (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^f (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31;0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^ap-vrijednost = 0,0003; ^bp-vrijednost = 0,0001; ^cp-vrijednost = 0,0116; ^dp-vrijednost = 0,0024;

^ep-vrijednost < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^fnominalna p-vrijednost < 0,0001

Tablica 13: Stopa teških egzacerbacija u ispitivanju QUEST u podskupinama definiranim prema početnoj razini FeNO

Terapija	Broj egzacerbacija na godinu			% smanjenja
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stope (95% CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

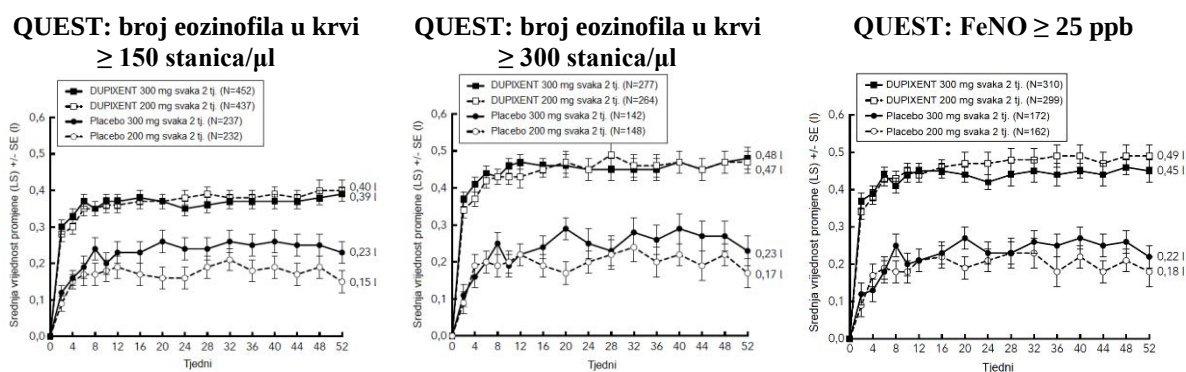
^anominalna p-vrijednost < 0,0001

Prema analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja DRI12544 i QUEST, stopa hospitalizacija i/ili posjeta hitnoj službi zbog teških egzacerbacija smanjila se za 25,5% i 46,9% uz dupilumab u dozi od 200 mg odnosno 300 mg svaki drugi tjedan.

U 12. tjednu ispitivanja DRI12544 i QUEST opažena su klinički značajna povećanja vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora. Veća poboljšanja FEV₁ zabilježena su u ispitanika s višim početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2, kao što su eozinofili u krvi ili FeNO (Tablica 14 i Tablica 15).

Značajna poboljšanja vrijednosti FEV₁ opažena su već u 2. tjednu nakon prve doze dupilumaba i uz dozu od 200 mg i uz dozu od 300 mg, a održala su se do 24. tjedna u ispitivanju DRI12544 te do 52. tjedna u ispitivanju QUEST (vidjeti Sliku 1).

Slika 1: Srednja vrijednost promjene početne vrijednosti FEV₁ (l) prije primjene bronhodilatatora tijekom vremena (podskupine s početnim brojem eozinofila ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l te FeNO ≥ 25 ppb) u ispitivanju QUEST



Tablica 14: Srednja vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna u ispitivanjima DRI12544 i QUEST (podskupine s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l)

Terapija	Početni broj eozinofila u krvi					
	≥ 150 stanica/ μ l			≥ 300 stanica/ μ l		
	N	LS srednja vrijednost promjene od početne razine, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	LS srednja vrijednost promjene od početne razine, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Ispitivanje DRI12544						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Ispitivanje QUEST						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg svaka 2 tjedna	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-vrijednost < 0,0001; ^bp-vrijednost = 0,0004; ^cp-vrijednost = 0,0008; ^dp-vrijednost = 0,0063;

^ep-vrijednost < 0,0001 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^fnominalna p-vrijednost < 0,0001

Tablica 15: Srednja vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna i 52. tjedna ispitivanja QUEST u podskupinama prema početnoj razini FeNO

Terapija	U 12. tjednu				U 52. tjednu	
	N	LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, l (%)	LS srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	
FeNO ≥ 25 ppb						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) ^a	
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)		
FeNO ≥ 50 ppb						
Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) ^a	
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)		
Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) ^a	
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)		

^anominalna p-vrijednost < 0,0001

Unaprijed specificirana sekundarna mjera ishoda – stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-5 i AQLQ(S) analizirala se u 24. tjednu (DRI12544 i VENTURE) i 52. tjednu (QUEST, Tablica 16). Odgovor se definirao kao poboljšanje rezultata za 0,5 ili više bodova (ACQ-5 ima raspon od 0 do 6 bodova, a AQLQ(S) od 1 do 7 bodova). Poboljšanja ACQ-5 i AQLQ(S) rezultata opažena su već u 2. tjednu, a održala su se tijekom 24 tjedna u ispitivanju DRI12544 te tijekom 52 tjedna u ispitivanju QUEST. Slični su rezultati opaženi i u ispitivanju VENTURE.

Tablica 16: Stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-5 i AQLQ(S) u 52. tjednu ispitivanja QUEST

Ishodi koje prijavljuju bolesnici	Terapija	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl		Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)	N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)	N	Stopa bolesnika s odgovorom (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg svaka 2 tj.	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj.	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Ispitivanje smanjenja doze oralnih kortikosteroida (VENTURE)

U ispitivanju VENTURE ocjenjivao se učinak dupilumaba na smanjenje primjene oralnih kortikosteroida za terapiju održavanja. Početne značajke prikazane su u Tablici 9. Svi su bolesnici uzimali oralne kortikosteroide najmanje 6 mjeseci prije početka ispitivanja. Početna srednja vrijednost doze oralnih kortikosteroida iznosila je 11,75 mg u skupini koja je primala placebo te 10,75 mg u onoj koja je primala dupilumab.

U tom se 24-tjednom ispitivanju stopa egzacerbacija astme (koje su se definirale kao privremeno povećanje doze oralnih kortikosteroida tijekom najmanje 3 dana) smanjila za 59% u ispitanika koji su primali dupilumab u odnosu na one koji su primali placebo (godišnja stopa iznosila je 0,65 za dupilumab i 1,60 za placebo; omjer stopa: 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63]), dok je poboljšanje vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 24. tjedna bilo veće u ispitanika liječenih dupilumabom nego u onih koji su primali placebo (srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata za dupilumab u odnosu na placebo iznosila je 0,22 l [95% CI: 0,09 - 0,34 l]). Učinci na plućnu funkciju, smanjenje doze oralnih steroida i smanjenje stope egzacerbacija bili su slični neovisno o početnim vrijednostima bioloških biljega upale tipa 2 (npr. eozinofila u krvi, FeNO). U ispitivanju VENTURE također su se ocjenjivali rezultati upitnika ACQ-5 i AQLQ(S), za koje su zabilježena poboljšanja slična onima u ispitivanju QUEST.

Rezultati za ispitivanje VENTURE prema početnim vrijednostima bioloških biljega prikazani su u Tablici 17.

Tablica 17: Učinak dupilumaba na smanjenje doze OKS-a u ispitivanju VENTURE (početni broj eozinofila u krvi ≥ 150 i ≥ 300 stanica/ μ l i FeNO > 25 ppb)

	Početni broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l		Početni broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg svaka 2 tj. N=57	Placebo N=57
Primarna mjera ishoda (24. tjedan)						
Postotno smanjenje doze OKS-a od početne vrijednosti						
Srednja vrijednost ukupnog postotnog smanjenja od početne vrijednosti (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Razlika (%) [95% CI] (dupilumab naspram placeba)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Medijan % smanjenja dnevne doze OKS-a od početne vrijednosti	100	50	100	50	100	50
Postotno smanjenje od početne vrijednosti						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Bez smanjenja ili bilo kakvog povećanja doze OKS-a ili izlazak iz ispitivanja	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundarna mjera ishoda (24. tjedan)^a						
Udio bolesnika kojima je doza OKS-a smanjena na < 5 mg na dan	77	44	84	40	79	34
Omjer izgleda (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aprocjene dobivene modelom logističke regresije.

^bnominalna p-vrijednost $< 0,0001$; ^cnominalna p-vrijednost = 0,0001; ^dnominalna p-vrijednost = 0,0002

Dugoročni nastavak ispitivanja (TRAVERSE)

Dugoročna sigurnost dupilumaba u 2193 odraslih osoba i 89 adolescenata s umjerenom do teškom astmom, uključujući i 185 odraslih osoba s astmom ovisnom o oralnim kortikosteroidima, koji su sudjelovali u prethodnim kliničkim ispitivanjima dupilumaba (DRI12544, QUEST i VENTURE), ocijenjena je u otvorenom nastavku ispitivanja (TRAVERSE) (vidjeti dio 4.8). Djelotvornost koja je mjerena kao sekundarna mjera ishoda, bila je slična rezultatima zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima i zadržana je do 96 tjedana. U odraslih osoba sa astmom ovisnom o oralnim kortikosteroidima, došlo je do održanog smanjenja egzacerbacija i poboljšanja plućne funkcije do 96 tjedana unatoč smanjenju doze ili prekidu primjene oralnih kortikosteroida.

Pedijatrijsko ispitivanje (bolesnici u dobi od 6 do 11 godina; VOYAGE)

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivale su se u 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (VOYAGE) provedenom u 408 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom koji su primali umjerenu ili visoku dozu IKS-a i još jedan lijek za terapiju održavanja ili samo visoku dozu IKS-a. Bolesnici su bili randomizirani za primanje dupilumaba (N=273) ili placeba u odgovarajućem obliku (N=135) svaki drugi tjedan, i to na temelju tjelesne težine (≤ 30 kg ili > 30 kg). Djelotvornost lijeka ocjenjivala se u populacijama s upalom tipa 2, koja se definirala kao razina eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l ili FeNO ≥ 20 ppb.

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52-tjednog placebom kontroliranog razdoblja, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđene vrijednosti FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna. Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su srednju vrijednost promjene početnog ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA rezultata te stope bolesnika s odgovorom prema tim upitnicima.

Demografske i početne značajke u ispitivanju VOYAGE navedene su u Tablici 18 u nastavku.

Tablica 18: Demografske i početne značajke u ispitivanju VOYAGE

Parametar	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ili FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/μl (N = 259)
Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Žene, %	34,3	32,8
Bijelci, %	88,6	87,3
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)	36,09	35,94
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u prethodnih godinu dana ± SD	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Doza IKS-a (%)		
Umjerena	55,7	54,4
Visoka	43,4	44,4
FEV ₁ (l) prije primjene doze na početku ispitivanja (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Srednja vrijednost postotka predviđenog FEV ₁ (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Srednja vrijednost reverzibilnosti (%) (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Srednja vrijednost ACQ-7-IA rezultata (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Srednja vrijednost PAQLQ(S)-IA rezultata (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopija u anamnezi, ukupni % (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Medijan ukupnog IgE-a, IU/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Srednja vrijednost FeNO, ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% bolesnika kojima je FeNO iznosio ≥ 20 ppb	58	64,1
Srednja vrijednost početnog broja eozinofila, stanica/μl (± SD)	570 (380)	710 (360)
% bolesnika s razinom eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/μl ≥ 300 stanica/μl	94,6 74	0 100

IKS = inhalacijski kortikosteroid; FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi; ACQ-7-IA (engl. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) = upitnik o kontroli astme sa 7 pitanja koji ispunjava ispitivač; PAQLQ(S)-IA (engl. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities – Interviewer Administered*) = upitnik o kvaliteti života djece s astmom sa standardiziranim aktivnostima koji ispunjava ispitivač; AD = atopijski dermatitis; AR = alergijski rinitis; FeNO = frakcija izdahnutog dušikova oksida

Dupilumab je u odnosu na placebo značajno smanjio godišnju stopu teških egzacerbacija astme tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja u populaciji s upalom tipa 2 i populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l ili početne vrijednosti FeNO ≥ 20 ppb. U 12. tjednu opažena su klinički značajna poboljšanja postotka predviđenog FEV₁ prije primjene bronhodilatatora. U 24. tjednu opažena su i poboljšanja ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA rezultata, koja su se održala do 52. tjedna. U 24. tjednu zabilježene su veće stope bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA u usporedbi s placebom. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju VOYAGE prikazani su u Tablici 19.

U populaciji s upalom tipa 2 srednja (LS) vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna iznosila je 0,22 l u skupini koja je primala dupilumab i 0,12 l u skupini koja je primala placebo, pri čemu je srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Učinak liječenja održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja, a srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo u 52. tjednu iznosila je 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24).

U populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l srednja (LS) vrijednost promjene FEV₁ prije primjene bronhodilatatora od početka ispitivanja do 12. tjedna iznosila je 0,22 l u skupini koja je primala dupilumab i 0,12 l u skupini koja je primala placebo, pri čemu je srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Učinak liječenja održao se tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja, a srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo u 52. tjednu iznosila je 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26).

U objema populacijama za primarnu analizu djelotvornosti došlo je do brzog poboljšanja forsiranog izdisajnog protoka pri 25 - 75% forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced expiratory flow at 25 - 75% FVC*, FEF_{25-75%}) i omjera FEV₁/FVC (razlika je opažena već u 2. tjednu), a taj se učinak održao tijekom cijelog 52-tjednog razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 19).

Tablica 19: Stopa teških egzacerbacija, srednja vrijednost promjene FEV₁ od početka ispitivanja i stopa bolesnika s odgovorom prema upitnicima ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA u ispitivanju VOYAGE

Liječenje	Broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l ili FeNO ≥ 20 ppb			Broj eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
Godišnja stopa teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna									
	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)	N	Stopa (95% CI)	Omjer stopa (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407 ^b (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353 ^b (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384 ^c (0,227; 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542; 1,034)		84	0,665 (0,467; 0,949)		62	0,705 (0,421; 1,180)	
Srednja vrijednost promjene postotka predviđenog FEV ₁ od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54; 10,93)

Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Srednja vrijednost promjene postotka previđene vrijednosti FEF_{25-75%} od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Srednja vrijednost promjene omjera FEV₁/FVC (%) od početka ispitivanja do 12. tjedna									
	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)	N	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti	Srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA rezultat u 24. tjednu^a									
	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82g (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79f (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60g (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA rezultat u 24. tjednu^a									
	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)	N	Stopa bolesnika s odgovorom, %	Omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg)/ 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

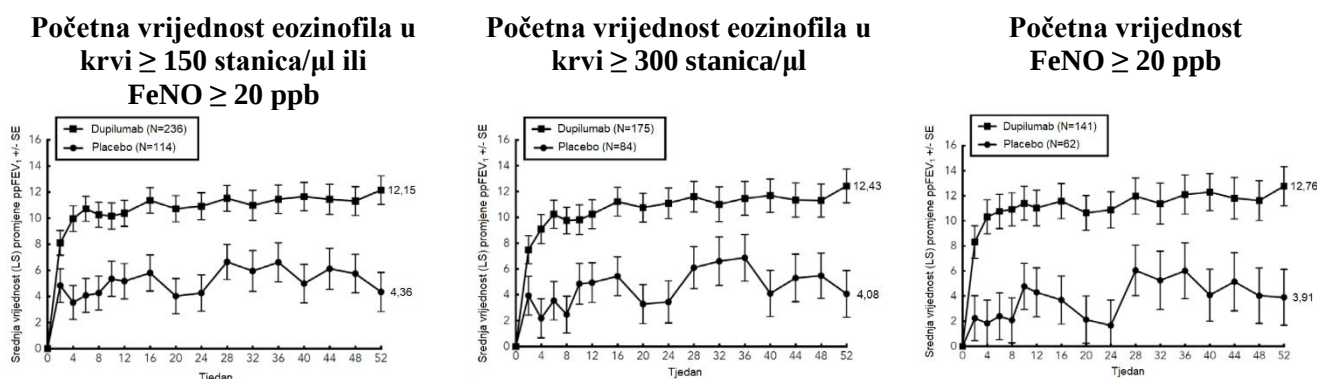
^aodgovor se definirao kao poboljšanje rezultata za 0,5 ili više bodova (ACQ-7-IA rezultat kreće se u rasponu od 0 do 6 bodova, a PAQLQ(S)-IA rezultat u rasponu od 1 do 7 bodova)

^bp-vrijednost < 0,0001; ^cp-vrijednost < 0,001, ^dp-vrijednost < 0,01 (sve statistički značajno u odnosu na placebo s prilagodbom za višestrukost); ^enominalna p-vrijednost < 0,0001; ^fnominalna p-vrijednost < 0,01; ^gnominalna p-vrijednost < 0,05

Značajna poboljšanja postotka predviđene vrijednosti FEV₁ zabilježena su već u 2. tjednu i održala su se sve do 52. tjedna ispitivanja VOYAGE.

Poboljšanja postotka predviđene vrijednosti FEV₁ tijekom vremena u ispitivanju VOYAGE prikazana su na Slici 2.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene početnog postotka predviđene vrijednosti FEV₁ (I) prije primjene bronhodilatatora tijekom vremena u ispitivanju VOYAGE (početna vrijednost eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μ l ili FeNO ≥ 20 ppb, početna vrijednost eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l i početna vrijednost FeNO ≥ 20 ppb)



U populaciji s upalom tipa 2 iz ispitivanja VOYAGE srednja vrijednost ukupnog godišnjeg broja ciklusa liječenja sistemskim kortikosteroidima zbog astme smanjila se za 59,3% u odnosu na placebo (0,350 [95% CI: 0,256; 0,477] naspram 0,860 [95% CI: 0,616; 1,200]). U populaciji definiranoj na temelju početnog broja eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l srednja vrijednost ukupnog godišnjeg broja ciklusa liječenja sistemskim kortikosteroidima zbog astme smanjila se za 66,0% u odnosu na placebo (0,274 [95% CI: 0,188; 0,399] naspram 0,806 [95% CI: 0,563; 1,154]).

Dupilumab je i u populaciji s upalom tipa 2 i u onoj s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l u 52. tjednu poboljšao cjelokupno zdravstveno stanje mjereno vizualnom analognom skalom Europskog upitnika o kvaliteti života za pedijatrijske bolesnike koji obuhvaća 5 domena (engl. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*, EQ-VAS); srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila je 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) odnosno 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab je i u populaciji s upalom tipa 2 i u onoj s početnim brojem eozinofila u krvi ≥ 300 stanica/ μ l u 52. tjednu smanjio utjecaj astme pedijatrijskih bolesnika na kvalitetu života njihovih njegovatelja mjerenu Upitnikom o kvaliteti života za njegovatelje djece s astmom (engl. *Paediatric Asthma Caregiver's Quality Of Life Questionnaire*, PACQLQ); srednja (LS) vrijednost razlike u odnosu na placebo iznosila je 0,47 (95% CI: 0,22; 0,72), odnosno 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Dugoročni nastavak ispitivanja (EXCURSION)

Djelotvornost dupilumaba, mjerena kao sekundarna mjera ishoda, ocijenjena je u 365 pedijatrijskih bolesnika s astmom (od 6 do 11 godina) u dugoročnom nastavku ispitivanja (EXCURSION). Došlo je do održanog smanjenja egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju i/ili posjete hitnoj službi i smanjenja izloženosti sistemskim oralnim kortikosteroidima. Održana poboljšanja plućne funkcije uočena su kroz više parametara uključujući postotak predviđenog FEV₁, postotak predviđenog FVC, omjer FEV₁/FVC i postotak predviđenog FEF 25-75%. Nadalje, do završetka ispitivanja EXCURSION 75% bolesnika postiglo je i/ili održalo normalnu plućnu funkciju s postotkom predviđenog FEV₁ prije primjene bronhodilatatora $> 80\%$. Djelotvornost je održana tijekom kumulativnog trajanja liječenja do 104 tjedna (VOYAGE i EXCURSION).

Klinička djelotvornost i sigurnost kod eozinofilnog ezofagitisa

Pedijatrijski bolesnici s eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 1 do 11 godina

Djelotvornost i sigurnost dupilumaba procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom u dobi od 1 do 11 godina u ispitivanju podijeljenom u dva dijela koje je trajalo do 52 tjedna (EoE KIDS dio A i dio B). Svi uključeni bolesnici morali su imati neuspješnu konvencionalnu terapiju (inhibitorima protonske pumpe), 77,5% je liječeno drugom konvencionalnom terapijom (progutanim topikalnim kortikosteroidima) prije uključivanja, a 53,5% bolesnika nije bilo dovoljno dobro kontrolirano, nisu podnosili ili su imali kontraindikaciju za liječenje progutanim topikalnim kortikosteroidima. Prikladni bolesnici su morali imati ≥ 15 intraepitelnih eozinofila po polju velike snage unatoč liječenju inhibitorom protonske pumpe (IPP) bilo prije ili tijekom razdoblja probira, kao i znakove i simptome eozinofilnog ezofagitisa u povijesti bolesti. Dio A bio je 16-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama. Dio B bio je produljeno razdoblje aktivnog liječenja koje je procjenjivalo režime dupilumaba tijekom dodatnih 36 tjedana.

U dijelu A procjenjivao se dupilumab naspram odgovarajućeg placeba uz režime doziranja temeljene na tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna) i ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2 tjedna)). Preporučeni režim doziranja dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 11 godina tjelesne težine ≥ 40 kg (300 mg jednom tjedno) odabran je temeljem simulacija s modelom populacijske farmakokinetike kako bi se uskladila izlaganja odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s eozinofilnim ezofagitisom koji su primali 300 mg jednom tjedno, za koje su opažene histološka i simptomatska djelotvornost [vidjeti dijelove 5.1 i 5.2].

Ukupno je 71 bolesnik bio uključen u dio A. Srednja vrijednost dobi bila je 7 godina (raspon od 1 do 11 godina), medijan tjelesne težine bio je 24,8 kg, 74,6% bolesnika bilo je muškog spola, 87,3% bili su bijelci, 9,9% bili su crnci, a 1,4% Azijati. Ukupno 55 bolesnika iz dijela A nastavilo je u dijelu B.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u dijelu A bila je udio bolesnika koji su postigli histološku remisiju definiranu kao vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka od ≤ 6 eozinofila po polju velike snage u 16. tjednu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka od < 15 eozinofila po polju velike snage i promjenu u odnosu na početnu vrijednost u sljedećem: vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka (eozinofila po polju velike snage), apsolutna promjena srednje vrijednosti stupnja prema histološkom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (engl. *Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System*, EoEHSS), apsolutna promjena srednje vrijednosti stadija prema EoEHSS-u i apsolutna promjena vrijednosti prema endoskopskom referentnom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (engl. *Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score*, EoE-ERES). Utjecaj na znakove eozinofilnog ezofagitisa mjeren je putem izvještaja promatrača; upitnik o znakovima/simptomima eozinofilnog ezofagitisa za djecu - skrbnik (engl. *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver*, PESQ-C) procijenio je udio dana s jednim ili više znakova eozinofilnog ezofagitisa, a ljestvica bodovanja simptoma eozinofilnog ezofagitisa za djecu (engl. *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*, PEESS) procijenila je učestalost i ozbiljnost znakova eozinofilnog ezofagitisa.

Rezultati djelotvornosti za dio A prikazani su u Tablici 20 i u nastavku.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti dupilumaba u 16. tjednu u ispitanika u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom (EoE KIDS dio A)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Razlika naspram placeba (95% CI)
Primarna mjera ishoda			
Udio bolesnika koji je postigao histološku remisiju (vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka)	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)

	Dupilumab ^a N=37	Placebo N=34	Razlika naspram placeba (95% CI)
≤ 6 eozinofila po polju velike snage), n (%) ^b			
Sekundarne mjere ishoda			
Udio bolesnika koji je postigao vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka < 15 eozinofila po polju velike snage, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost u vršnom broju intraepitelnih eozinofila jednjaka (eozinofila po polju velike snage), LS srednja vrijednost (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Apsolutna promjena srednje vrijednosti stupnja (0-3 ^d) prema histološkom sustavu bodovanja (EoEHSS) u odnosu na početnu vrijednost, LS srednja vrijednost (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Apsolutna promjena srednje vrijednosti stadija (0-3 ^d) prema EoEHSS-u u odnosu na početnu vrijednost, LS srednja vrijednost (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Apsolutna promjena vrijednosti prema endoskopskom referentnom sustavu bodovanja kod eozinofilnog ezofagitisa (EoE-EREFS) (0-18 ^e) u odnosu na početnu vrijednost kod eozinofilnog ezofagitisa, LS srednja vrijednost (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

^a DUPIXENT je procijenjen u višeslojnim režimima doziranja na temelju tjelesne težine: ≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna) i ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2 tjedna).

^b Za histološku remisiju, razlika u postocima procjenjuje se pomoću Mantel-Haenszel metode, prilagođavajući se za početnu skupinu prema tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg i ≥ 30 do < 60 kg).

^c Razlika u apsolutnoj promjeni ili postotnoj promjeni procjenjuje se korištenjem ANCOVA modela s početnim mjerenjem kao kovarijatom, a liječenjem i početnom skupinom prema tjelesnoj težini (≥ 5 do < 15 kg, ≥ 15 do < 30 kg i ≥ 30 do < 60 kg) kao fiksnim čimbenicima.

^d EoEHSS rezultati u rasponu od 0 do 3; viši rezultati ukazuju na veću težinu i opseg histoloških abnormalnosti.

^e Ukupni rezultati EoE-EREFS-a u rasponu od 0 do 18; viši rezultati ukazuju na lošije endoskopske nalaze upale i remodeliranja.

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

U dijelu A, veći udio bolesnika randomiziranih na dupilumab postigao je histološku remisiju (vršni broj intraepitelnih eozinofila jednjaka ≤ 6 eozinofila po polju velike snage) u odnosu na placebo. Udio

ispitanika s histološkom remisijom uočen nakon 16 tjedana liječenja u dijelu A održan je 52 tjedna u dijelu B.

Numeričko poboljšanje udjela dana s 1 ili više znakova eozinofilnog ezofagitisa (PESQ-C) primijećeno je nakon 16 tjedana liječenja dupilumabom u dijelu A i održano je 52 tjedna u dijelu B.

Nominalno značajno poboljšanje u učestalosti i ozbiljnosti znakova eozinofilnog ezofagitisa (PEESS-skrbnik) primijećeno je nakon 16 tjedana liječenja u dijelu A. PEESS-skrbnik nije mjeren u dijelu B.

Odrasli i adolescenti s eozinofilnim ezofagitisom

Za kliničke podatke u odraslih i adolescenata s eozinofilnim ezofagitisom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dupilumab 300 mg.

Klinička djelotvornost kod kronične spontane urtikarije

Razvojni program za kroničnu spontanu urtikariju uključivao je tri randomizirana, dvostruko slijepa, paralelna, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja 24-tjednog liječenja (CUPID ispitivanje A, CUPID ispitivanje B i CUPID ispitivanje C). U svim kliničkim ispitivanjima kronične spontane urtikarije, dupilumab se primjenjivao u kombinaciji s H-1 antihistaminicima. Djelotvornost dupilumaba u bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom potkrijepljena je CUPID ispitivanjima A i C, koja su uključivala odrasle i pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 17 godina) sa simptomima unatoč primjeni H1 antihistaminika i koji prethodno nisu bili liječeni anti-IgE terapijom. Sigurnost dupilumaba u bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom potkrijepljena je CUPID ispitivanjima A, B i C. U CUPID ispitivanjima bolesnici u skupini koja je primala dupilumab dobivali su 1. dan potkožne injekcije dupilumaba u dozi od 600 mg, nakon čega je slijedila primjena 300 mg svaka 2 tjedna. Adolescenti tjelesne mase < 60 kg primali su 1. dan dupilumab u dozi od 400 mg, nakon čega je slijedila primjena 200 mg svaka 2 tjedna.

CUPID ispitivanja A i C

CUPID ispitivanja A i C procjenjivala su djelotvornost dupilumaba u ispitanika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su imali simptome unatoč primjeni H1 antihistaminika i koji prethodno nisu primali anti-IgE terapiju. U ispitivanja je bilo uključeno 289 bolesnika u dobi od 6 i više godina, koji su randomizirani na primjenu dupilumaba svaka 2 tjedna (N=144) ili placebo (N=145), uz nastavak osnovne terapije antihistaminicima.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost rezultata aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana (engl. *urticaria activity score* (7-day), UAS7) u 24. tjednu. Težina bolesti mjerena je tjednim rezultatom aktivnosti urtikarije (UAS7, raspon 0–42), koji predstavlja zbroj tjednog rezultata jačine svrbeža (engl. *itch severity score*, ISS7, raspon 0–21) i tjednog rezultata jačine urtikarije (engl. *hive severity score*, HSS7, raspon 0–21).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena u odnosu na početnu vrijednost u jačini svrbeža tijekom 7 dana (ISS7) u 24. tjednu. ISS7 je definiran kao zbroj dnevnih rezultata jačine svrbeža (ISS), zabilježenih u isto vrijeme tijekom 7 dana, s rasponom vrijednosti od 0 do 21. Dodatne sekundarne

mjere ishoda uključivale su promjenu u odnosu na početnu vrijednost u jačini urtika tijekom 7 dana (HSS7) u 24. tjednu te udio bolesnika koji su postigli $UAS7 \leq 6$ i $UAS7 = 0$ u 24. tjednu.

Demografske i početne značajke bolesnika u CUPID ispitivanjima A i C navedene su u Tablici 21 u nastavku.

Tablica 21: Demografske i početne značajke bolesnika u CUPID ispitivanjima A i C

<u>Parametar</u>	<u>CUPID ispitivanje A (N=138)</u>	<u>CUPID ispitivanje C (N=151)</u>	<u>Objedinjeno (N=289)</u>
<u>Srednja vrijednost dobi (godine) (SD)</u>	<u>41,3 (15,5)</u>	<u>44,7 (16,9)</u>	<u>43,1 (16,3)</u>
<u>Muškarci, %</u>	<u>34,1</u>	<u>29,8</u>	<u>31,8</u>
<u>Srednja vrijednost BMI (kg/m²) (SD)</u>	<u>27,67 (6,47)</u>	<u>26,81 (6,16)</u>	<u>27,22 (6,31)</u>
<u>Srednja vrijednost trajanja bolesti (SD)</u>	<u>5,7 (8,5)</u>	<u>6,5 (9,8)</u>	<u>6,1 (9,2)</u>
<u>Početna srednja vrijednost UAS7 rezultata (SD)</u>	<u>31,3 (7,7)</u>	<u>28,3 (7,5)</u>	<u>29,8 (7,7)</u>
<u>Teška aktivnost bolesti kronične spontane urtikarije ($UAS7 \geq 28$)</u>	<u>70,3</u>	<u>59,6</u>	<u>64,7</u>
<u>Početna srednja vrijednost ISS7 rezultata (SD)</u>	<u>15,9 (4,0)</u>	<u>15,1 (3,8)</u>	<u>15,5 (3,9)</u>
<u>Početna srednja vrijednost HSS7 rezultata (SD)</u>	<u>15,4 (4,3)</u>	<u>13,2 (4,7)</u>	<u>14,2 (4,7)</u>
<u>Početna srednja vrijednost UCT rezultata (SD)</u>	<u>3,7 (2,3)</u>	<u>5,2 (3,2)</u>	<u>4,5 (2,9)</u>
<u>Medijan početne vrijednosti ukupnog IgE (IU/mL)</u>	<u>101,0</u>	<u>107,3</u>	<u>103,0</u>

Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u CUPID ispitivanju A i CUPID ispitivanju C prikazani su u Tablici 22.

Tablica 22: Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u CUPID ispitivanju A i CUPID ispitivanju C

	CUPID ISPITIVANJE A			CUPID ISPITIVANJE C		
	Dupiluma b (N=70)	Placebo (N=68)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Razlika (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo ^b
Primarna mjera ishoda						
Promjena u odnosu na početnu vrijednost UAS7 u 24. tjednu ^a	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65; -0,65)
Sekundarne mjere ishoda						
Promjena u odnosu na početnu vrijednost ISS7 u 24. tjednu ^a	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65; -0,43)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost HSS7 u 24. tjednu ^a	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15; -0,19)
	Dupiluma b (N=70)	Placebo (N=68)	Omjer izgleda (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo ^b	Dupilumab (N=74)	Placebo (N=77)	Omjer izgleda (95% CI) za dupilumab u odnosu na placebo ^b
Udio bolesnika s UAS7 ≤ 6 u 24. tjednu ^a	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371; 7,176)
Udio bolesnika s UAS7 = 0 u 24. tjednu ^a	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127; 6,359)

^a Vrijednosti su prikazane kao LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost (SE) za kontinuirane varijable te kao broj i postotak odgovora za binarne varijable.

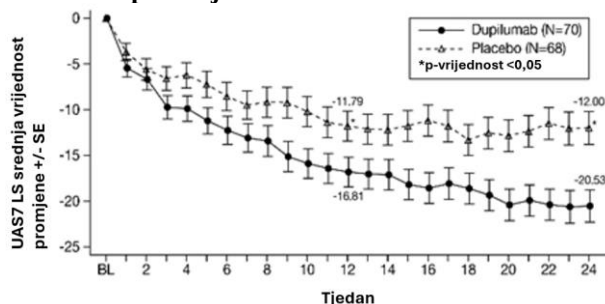
^b Razlika je prikazana kao LS srednja vrijednost razlike za kontinuirane varijable te kao omjer izgleda za binarne varijable.

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

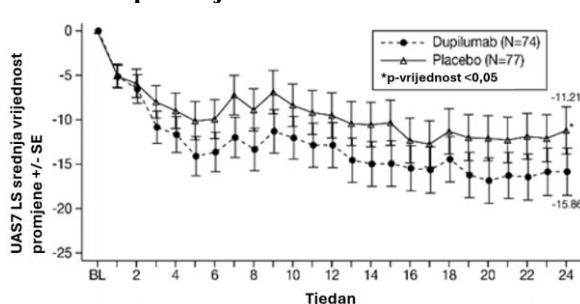
Liječenje dupilumabom dovelo je do poboljšanja UAS7 tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja (Slika 3).

Slika 3: LS srednja vrijednost promjena u odnosu na početnu vrijednost u UAS7 do 24. tjedna u ITT populaciji CUPID ispitivanja A i CUPID ispitivanja C

Slika 3a. Ispitivanje A



Slika 3b. Ispitivanje C



Tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja zabilježeno je slično poboljšanje u HSS7 i ISS7.

Pedijatrijska populacija

Atopijski dermatitis

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s atopijskim dermatitisom. Primjena dupilumaba u ovoj dobnoj skupini podržana je ispitivanjem AD-1526 koje je obuhvatilo 251 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, ispitivanjem AD-1652 koje je obuhvatilo 367 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom i ispitivanjem AD-1539 koje je obuhvatilo 162 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (od kojih je 125 imalo teški atopijski dermatitis). Dugoročna primjena podržana je ispitivanjem AD-1434 koje je uključilo 823 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 17 godina, i to 275 adolescenata, 368 djece od 6 do 11 godina i 180 djece od 6 mjeseci do 5 godina. Sigurnost i djelotvornost općenito su bile u skladu između djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, od 6 do 11 godina, adolescenata (od 12 do 17 godina) i odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom (vidjeti dio 4.8). Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 mjeseci) s atopijskim dermatitisom nisu ustanovljene.

Astma

U ispitivanje QUEST bilo je uključeno ukupno 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s umjerenom do teškom astmom koji su primali 200 mg (N=21) ili 300 mg (N=18) dupilumaba (ili odgovarajuću dozu placeba, tj. 200 mg [N=34] ili 300 mg [N=34]) svaki drugi tjedan. Djelotvornost s obzirom na teške egzacerbacije astme i plućnu funkciju opažena je i u adolescenata i u odraslih. Značajna poboljšanja FEV₁ (srednja vrijednost promjene prema metodi najmanjih kvadrata od početka ispitivanja do 12. tjedna) opažena su i uz dozu od 200 mg i uz dozu od 300 mg svaki drugi tjedan (0,36 l odnosno 0,27 l). Smanjenje stope teških egzacerbacija uz dozu od 200 mg svaki drugi tjedan odgovaralo je onome zabilježenome u odraslih. Sigurnosni profil u adolescenata u načelu je bio sličan onome u odraslih.

Ukupno je 89 adolescenata u dobi između 12 i 17 godina s umjerenom do teškom astmom bilo uključeno u otvoreni nastavak dugoročnog ispitivanja (TRAVERSE). U ovom ispitivanju, djelotvornost koja je mjerena kao sekundarna mjera ishoda, bila je slična rezultatima zabilježenim u pivotalnim ispitivanjima i zadržana je do 96 tjedana.

Ukupno je 408 djece u dobi od 6 do 11 godina s umjerenom do teškom astmom bilo uključeno u ispitivanje VOYAGE, u kojem su se ocjenjivale doze od 100 mg svaka dva tjedna i 200 mg svaka dva tjedna. Podaci o djelotvornosti dupilumaba u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina ekstrapolirani su iz podataka o djelotvornosti doza od 100 mg i 200 mg svaka dva tjedna u ispitivanju VOYAGE i doza od 200 mg i 300 mg svaka dva tjedna u odraslih i adolescenata (QUEST). Bolesnici koji su dovršili razdoblje liječenja u ispitivanju VOYAGE mogli su sudjelovati u otvorenom nastavku ispitivanja (EXCURSION). U tom je ispitivanju od 365 bolesnika njih 18 (tjelesne težine ≥ 15 kg i < 30 kg) bilo izloženo dupilumabu u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, a opažen sigurnosni profil bio je sličan onom zabilježenom u ispitivanju VOYAGE. Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s astmom u dobi od < 6 godina nisu ustanovljene.

Eozinofilni ezofagitis

Sigurnost i djelotvornost dupilumaba za liječenje eozinofilnog ezofagitisa utvrđene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina. Primjenu dupilumaba u ovoj populaciji podupiru odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja i dodatni farmakokinetički podaci. Ukupno 72 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do 17 godina primalo je dupilumab od 300 mg jednom tjedno ili placebo tijekom 24 tjedna (TREET dijelovi A i B). Od toga je bilo 37 bolesnika liječenih dupilumabom u dijelovima A i B; 34 bolesnika je nastavilo liječenje dozom od 300 mg jednom tjedno dodatnih 28 tjedana (TREET dio C). Ukupno 71 pedijatrijski bolesnik u dobi od 1 do 11 godina primao je dupilumab od 100 mg svaka 2 tjedna, dupilumab od 200 mg svaka 2 tjedna, dupilumab od 300 mg svaka 2 tjedna ili placebo tijekom 16 tjedana (EoE KIDS dio A). Od toga je bilo 37 bolesnika liječenih dupilumabom u dijelu A od kojih

su svi nastavili liječenje ovim režimima doziranja dupilumaba dodatnih 36 tjedana (EoE KIDS Dio B). Primjena dupilumaba od 300 mg jednom tjedno u bolesnika u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom i tjelesnom težinom ≥ 40 kg također je podržana populacijskom farmakokinetičkom analizom [vidjeti dio 5.1]. Sigurnost i djelotvornost dupilumaba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika bile su slične [vidjeti dijelove 4.8 i 5.1].

Kronična spontana urtikarija

Ukupno je 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom bilo uključeno u CUPID ispitivanja A, B i C, a primali su dupilumab 200 mg svaka 2 tjedna (30 kg do < 60 kg), 300 mg svaka 2 tjedna (≥ 60 kg) ili placebo. Djelotvornost dupilumaba u liječenju kronične spontane urtikarije u adolescenata temelji se na ekstrapolaciji djelotvornosti u odraslih bolesnika s ovom bolešću. Preporučena doza u adolescenata temelji se na tjelesnoj težini.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja dupilumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju astme (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Obveze vezane uz planove pedijatrijskih istraživanja atopijskog dermatitisa i eozinofilnog ezofagitisa su ispunjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dupilumaba slična je u bolesnika s atopijskim dermatitisom, astmom i eozinofilnim ezofagitisom.

Apsorpcija

Nakon jedne supkutane (s.c.) doze dupilumaba od 75 - 600 mg u odraslih bolesnika, medijan vremena do maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) iznosio je 3 - 7 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost dupilumaba nakon s.c. doze slična je u bolesnika s atopijskim dermatitisom, s astmom i onih s kroničnom spontanom urtikarijom, a kreće se u rasponu od 61% do 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 $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ do $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ kod primjene doze od 300 mg svaki drugi tjedan te od $29,2 \pm 18,7$ $\mu\text{g/l}$ do $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ kod primjene doze od 200 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika.

Distribucija

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

Biotransformacija

Budući da je dupilumab protein, nisu provedena specifična ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će se dupilumab razgraditi u male 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 dupilumaba od 300 mg jednom tjedno, 300 mg svaka 2 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna, 300 mg svaka 4 tjedna ili 200 mg svaka 4 tjedna u stanju dinamičke ravnoteže, medijan vremena do pada ispod donje granice detekcije, procijenjen na temelju populacijske farmakokinetičke analize, kretao se od 9-13 tjedana u odraslih i adolescenata te je približno 1,5 puta odnosno 2,5 puta

dulji u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina odnosno u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina.

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.

Starije osobe

Od 1539 bolesnika s atopijskim dermatitisom, uključujući bolesnike s atopijskim dermatitisom šaka i stopala izložena dupilumabu u ispitivanju faze 2 kojim se utvrđivao raspon doza ili u placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3, ukupno je 71 bolesnik bio u dobi od 65 ili više godina. Iako nisu opažene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih i mlađih odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom, 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.

Od 1977 bolesnika s astmom izloženih dupilumabu, ukupno je 240 bolesnika bilo u dobi od 65 ili više godina, dok je 39 bolesnika bilo u dobi od 75 ili više godina. Djelotvornost i sigurnost u toj dobnoj skupini bile su slične onima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Od 198 bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom izloženih dupilumabu, ukupno 30 bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, uključujući 7 bolesnika u dobi od 75 i više godina. Djelotvornost i sigurnost u ovoj dobnoj skupini bile su slične kao u cjelokupnoj populaciji ispitivanja.

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

Atopijski dermatitis

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, dob nije utjecala na klirens dupilumaba u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, klirens se povećavao s dobi, ali je prilagođen u preporučenom režimu doziranja.

Nije se ispitivala farmakokinetika dupilumaba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 mjeseci ili s tjelesnom težinom < 5 kg) s atopijskim dermatitisom.

Kod adolescenata s atopijskim dermatitisom u dobi od 12 do 17 godina koji su svaki drugi tjedan primali doze od 200 mg (<60 kg) ili 300 mg (≥ 60 kg), srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Kod djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 do 11 godina koja su svaka 4 tjedna primala dozu od 300 mg (≥ 15 kg) u ispitivanju AD-1652, srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. U 16. tjednu ispitivanja AD-1434 u djece u dobi od 6 do 11 godina koja su svaka 4 tjedna primala dozu od 300 mg (≥ 15 kg), a čije je doziranje povećano na 200 mg (≥ 15 do < 60 kg) ili 300 mg (≥ 60 kg) svaka dva tjedna, srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Kod djece u dobi od 6 do 11 godina koja primaju dozu od 300 mg svaka 4 tjedna, početne doze od 300 mg 1. i 15. dana na temelju farmakokinetičkih simulacija daju sličnu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kao početna doza od 600 mg na dan 1.

Za djecu u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom koja svaka četiri tjedna primaju dozu od 300 mg (≥ 15 do < 30 kg) ili 200 mg (≥ 5 do < 15 kg) srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $110 \pm 42,8$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $109 \pm 50,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Astma

Farmakokinetika dupilumaba nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 6 godina) s astmom.

Ukupno je 107 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bilo uključeno u ispitivanje QUEST. Srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $107 \pm 51,6$ $\mu\text{g/ml}$ uz dozu od 300 mg svaki drugi tjedan te $46,7 \pm 26,9$ $\mu\text{g/ml}$ uz dozu od 200 mg svaki drugi tjedan. Nakon korekcije za tjelesnu težinu u adolescentnih bolesnika nije opažena nikakva razlika u farmakokinetici povezana s dobi.

U ispitivanju VOYAGE farmakokinetika dupilumaba ispitivala se u 270 bolesnika s umjerenom do teškom astmom nakon supkutane primjene doze od 100 mg svaka 2 tjedna (u 91 djeteta tjelesne težine < 30 kg) ili 200 mg svaka 2 tjedna (u 179 djece tjelesne težine ≥ 30 kg). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni volumen distribucije dupilumaba iznosio je približno 3,7 l. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 12. tjedna. Srednja vrijednost $\pm$ SD najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. Simulacijom primjene supkutane doze od 300 mg svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine ≥ 15 kg i < 30 kg odnosno ≥ 30 kg i < 60 kg dobivene su predviđene najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže slične najnižim koncentracijama opaženima kod primjene doze od 200 mg svaka 2 tjedna (≥ 30 kg) odnosno 100 mg svaka 2 tjedna (< 30 kg). Osim toga, simulacijom primjene supkutane doze od 300 mg svaka 4 tjedna u djece u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine ≥ 15 kg i < 60 kg dobivene su predviđene najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže slične onima koje su se pokazale djelotvornima u odraslih i adolescenata. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni medijan vremena do smanjenja koncentracije dupilumaba na razinu ispod donje granice detekcije nakon primjene posljednje doze u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 14 - 18 tjedana za doze od 100 mg svaka 2 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna.

Eozinofilni ezofagitis

U kliničkom ispitivanju (EoE KIDS dio A), farmakokinetika dupilumaba ispitivana je u 36 djece u dobi od 1 do 11 godina s eozinofilnim ezofagitisom koja su primala dupilumab [≥ 5 do < 15 kg (100 mg svaka 2 tjedna), ≥ 15 do < 30 kg (200 mg svaka 2 tjedna), ≥ 30 do < 60 kg (300 mg svaka 2 tjedna)], srednja vrijednost $\pm$ SD najniže koncentracije dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je $163 \pm 60,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Simulacije za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 11 godina provedene su s populacijskim farmakokinetičkim modelom za predviđanje najnižih koncentracija dupilumaba u stanju dinamičke ravnoteže kako slijedi: ≥ 15 do < 30 kg koji su primali 200 mg svaka 2 tjedna (170 ± 78 $\mu\text{g/ml}$); ≥ 30 do < 40 kg koji su primali 300 mg svaka 2 tjedna (158 ± 63 $\mu\text{g/ml}$); ili ≥ 40 kg koji su primali 300 mg jednom tjedno (276 ± 99 $\mu\text{g/ml}$). Najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže također su simulirane za odrasle i pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 do 17 godina i bolesnike od ≥ 30 do < 40 kg koji su primali 300 mg svaka 2 tjedna (159 ± 61 $\mu\text{g/ml}$).

Kronična spontana urtikarija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika (< 12 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom nije utvrđena.

Ukupno je 12 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s kroničnom spontanom urtikarijom bilo uključeno u CUPID ispitivanja A, B i C. Opažene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 5 adolescenata s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab od 300 mg svaka 2 tjedna ili od 200 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna bile su unutar raspona individualnih najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih bolesnika s kroničnom spontanom urtikarijom koji su primali dupilumab od 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 24 tjedna.

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 DNA 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 ženkama 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

L-histidinklorid hidrat
Polisorbat 80 (E433)
Natrijev acetat trihidrat
Ledena acetatna kiselina (E260)
Saharoza
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Ako je potrebno, napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1,14 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od silikoniziranog bezbojnog stakla tipa I sa zaštitnim pokrovom igle, s pričvršćenom iglom tankih stijenki od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12,7 mm.

Veličina pakiranja:

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

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1,14 ml otopine u štrcaljki od silikoniziranog bezbojnog stakla tipa I uloženoj u napunjenu brizgalicu, s pričvršćenom iglom tankih stijenki od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12,7 mm.

Napunjena brizgalica dostupna je ili s okruglim zatvaračem i ovalnim prozorčićem za pregled koji je okružen strelicom ili s četvrtastim zatvaračem s urezima i ovalnim prozorčićem za pregled bez strelice.

Veličina pakiranja:

- 1 napunjena brizgalica
- 2 napunjene brizgalice
- 6 napunjenih brizgalica
- Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja od 3) napunjenih brizgalica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za primjenu Dupixenta u napunjenoj štrcaljki ili u napunjenoj brizgalici nalaze se na kraju upute o lijeku.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta. Ako je otopina zamućena, promijenjene boje ili sadrži vidljive čestice, otopina se ne smije koristiti.

Nakon što se napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica od 200 mg izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu do 25 °C prije nego što se Dupixent injicira.

Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica 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 ili brizgalicu treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Spremnik se ne smije reciklirati.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 02. rujna 2022.

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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI 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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irska

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornih 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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

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 lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja 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 sa zaštitnim pokrovom igle

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVODENJE DJELATNE 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, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), 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 PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _/ _/ _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJEVI 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 štrcaljka

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 ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (SADRŽI PLAVI OKVIR)
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 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, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 štrcaljka

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 VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)
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 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, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), 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 PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

Ne tresti

Otvoriti ovdje

[sadrži QR kod]

dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 štrcaljka

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 PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 300 mg injekcija
dupilumab
Supkutana primjena

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 brizgalica od 300 mg

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice
6 napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/017 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1229/018 2 napunjene brizgalice
EU/1/17/1229/020 6 napunjenih brizgalica
EU/1/17/1229/026 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1229/027 2 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Dupixent 300 mg brizgalica

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 brizgalica od 300 mg – Višestruko pakiranje (sadrži plavi okvir)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/028 6 napunjenih brizgalica (2 pakiranja od 3)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Dupixent 300 mg brizgalica

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 brizgalica od 300 mg – Višestruko pakiranje (ne sadrži plavi okvir)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

3 napunjene brizgalice
Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/028 6 napunjenih brizgalica (2 pakiranja od 3)

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 brizgalica

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

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA

Napunjena brizgalica od 300 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 300 mg injekcija

dupilumab

Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

[sadrži QR kod]

dupixent.eu

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 200 mg sa zaštitnim pokrovom igle

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), 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 PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

Ne tresti

Otvoriti ovdje

[sadrži QR kod]

dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/009 1 napunjena štrcaljka sa zaštitnim pokrovom igle
EU/1/17/1229/010 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 200 mg štrcaljka

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 ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (SADRŽI PLAVI OKVIR)
Napunjena štrcaljka od 200 mg sa zaštitnim pokrovom igle**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/012 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 200 mg štrcaljka

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 VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)
Napunjena štrcaljka od 200 mg sa zaštitnim pokrovom igle**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), 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 PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena

Ne tresti

Otvoriti ovdje

[sadrži QR kod]

dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/012 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 200 mg štrcaljka

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

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA

Napunjena štrcaljka od 200 mg sa zaštitnim pokrovom igle

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 200 mg injekcija

dupilumab

Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg/1,14 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****Napunjena brizgalica od 200 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice
6 napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _/ _/ _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/013 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1229/014 2 napunjene brizgalice
EU/1/17/1229/016 6 napunjenih brizgalica
EU/1/17/1229/023 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1229/024 2 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Dupixent 200 mg brizgalica

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 brizgalica od 200 mg – Višestruko pakiranje (sadrži plavi okvir)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/025 6 napunjenih brizgalica (2 pakiranja od 3)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Dupixent 200 mg brizgalica

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 brizgalica od 200 mg – Višestruko pakiranje (ne sadrži plavi okvir)**

1. NAZIV LIJEKA

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
dupilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

3 napunjene brizgalice
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Ne tresti
Otvoriti ovdje
[sadrži QR kod]
dupixent.eu

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dupixent se može čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C tijekom razdoblja do 14 dana, zaštićen od svjetlosti.

Iskoristite u roku od 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili bacite.

Datum vađenja iz hladnjaka: _ / _ / _

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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1229/025 6 napunjenih brizgalica (2 pakiranja od 3)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Dupixent 200 mg brizgalica

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

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

Napunjena brizgalica od 200 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dupixent 200 mg injekcija

dupilumab

Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

[sadrži QR kod]

dupixent.eu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg/1,14 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dupilumab

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

Što je Dupixent

Dupixent sadrži djelatnu tvar dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina) koje blokira djelovanje proteina zvanih interleukini: IL-4 i IL-13. Oba ta proteina igraju veliku ulogu u izazivanju znakova i simptoma atopijskog dermatitisa, astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima, nodularnog pruriga, eozinofilnog ezofagitisa, kronične opstruktivne plućne bolesti i kronične spontane urtikarije.

Za što se Dupixent koristi

Dupixent se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se još naziva i atopijskim ekcemom. Dupixent se također koristi za liječenje djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom. Dupixent se može koristiti zajedno s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može primjenjivati samostalno.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja za tešku astmu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina kojima astma nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju (npr. kortikosteroidima).

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima kao terapija održavanja za kronični rinosinuitis s nosnim polipima u odraslih osoba kojima bolest nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju. Dupixent također može smanjiti potrebu za operacijom i primjenom sistemskih kortikosteroida.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim nodularnim prurigom, također poznatim kao kronični nodularni prurigo. Dupixent se može koristiti s lijekovima za nodularni prurigo koji se nanose na kožu ili se može koristiti samostalno.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima kao terapija održavanja za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest kod odraslih osoba s nekontroliranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s umjerenom do teškom kroničnom spontanom urtikarijom koja nije kontrolirana antihistaminicima i koji prethodno nisu primali blokatore imunoglobulina E (IgE) za kroničnu spontanu urtikariju.

Kako Dupixent djeluje

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.

Dupixent pomaže spriječiti teške napadaje astme (egzacerbacije) te može poboljšati disanje. Dupixent također može pomoći smanjiti količinu oralnih kortikosteroida (još jedne vrste lijekova koje morate uzimati za kontrolu astme), a pritom spriječiti teške napadaje astme i poboljšati disanje.

Dupixent pomaže u sprječavanju umjerenih ili teških napadaja kronične opstruktivne plućne bolesti (pogoršanja) i može poboljšati Vaše disanje. Dupixent također može pomoći u poboljšanju cjelokupnih simptoma kronične opstruktivne plućne bolesti.

Primjena lijeka Dupixent za kroničnu spontanu urtikariju može poboljšati stanje vaše kože smanjenjem svrbeža i koprivnjače.

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:

Dupixent **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma** i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti.

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Dupixent, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Lot”) i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije

- U rijetkim slučajevima Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) i anafilaktičku reakciju i angioedem. Te reakcije se mogu pojaviti od minute do sedam dana nakon primjene lijeka Dupixent. Morate pripaziti na znakove tih stanja (tj. tegobe s disanjem, oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika, nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak), vrućicu, opće loše osjećanje, otečene limfne čvorove, koprivnjaču, svrbež, bol u zglobovima, kožni osip) dok primjenjujete Dupixent. Takvi znakovi navedeni su u odlomku „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.
- Prestanite primjenjivati Dupixent i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije.

Eozinofilna stanja

- U rijetkim slučajevima kod bolesnika koji uzimaju lijekove za astmu može doći do upale krvnih žila ili pluća zbog povećanog broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilije).

- Ne zna se je li uzrok tome Dupixent. To se stanje obično, ali ne i uvijek, javlja u ljudi koji istodobno uzimaju i steroidni lijek čija se primjena u tom trenutku prekida ili čija se doza u tom trenutku smanjuje.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se kod Vas pojavi kombinacija simptoma kao što su bolest nalik gripi, trnci ili utrnulost ruku ili nogu, pogoršanje plućnih simptoma i/ili osip.

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 ili ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša tijekom liječenja ovim lijekom.

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

- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s astmom mlađe od 6 godina još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s nodularnim prurigom nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 12 godina s kroničnom spontanom urtikarijom još nisu poznate.

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

Drugi lijekovi za astmu

Nemojte prestati primjenjivati svoje lijekove za astmu niti smanjiti njihovu dozu ako Vam to ne kaže liječnik.

- Primjena tih lijekova (osobito onih koji se zovu *kortikosteroidi*) mora se prekidati postupno.
- To se mora učiniti pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na Dupixent.

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 trudnoći; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Dupixent tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik to ne savjetuje.
- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit 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.

Dupixent sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 300 mg (2 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ako Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Dupixent

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

Koliko ćete lijeka Dupixent primiti

Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka Dupixent odgovarajuća za Vas.

Preporučena doza kod odraslih osoba s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za bolesnike s atopijskim dermatitisom je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza kod adolescenata s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 do 11 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna* , počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaka dva tjedna

* na temelju mišljenja liječnika doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna.

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza Dupixenta kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Preporučena doza kod odraslih osoba i adolescenata s astmom (u dobi od 12 ili više godina)

Za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide, ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima, preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za sve ostale bolesnike s teškom astmom je:

- početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg)
- nakon toga slijedi doza od 200 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom

Preporučena doza kod djece s astmom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka 4 tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

U bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis liječnik će odlučiti koja je doza lijeka Dupixent najbolja za bolesnika.

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima

Kod kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima, preporučena je početna doza od 300 mg nakon koje slijedi doza od 300 mg svaka 2 tjedna supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih osoba s nodularnim prurigom

Kod bolesnika s nodularnim prurigom preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- slijedi doza od 300 mg svaka 2 tjedna supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 1 ili više godina) s eozinofilnim ezofagitisom

Tjelesna težina	Doza
≥ 15 do < 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 do < 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	300 mg svaki tjedan

Preporučena doza u odraslih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću

Kod kronične opstruktivne plućne bolesti preporučena doza lijeka Dupixent je 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), a zatim 300 mg svaki drugi tjedan.

Preporučena doza za adolescente s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (od 12 do 17 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
30 kg do manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan

Injiciranje lijeka Dupixent

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.

Prije nego što sami injicirate Dupixent Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju Vam pokazati kako se to pravilno radi. Injekciju lijeka Dupixent može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku kod liječnika ili medicinske sestre.

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

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” navedene na kraju upute o lijeku prije nego što primijenite Dupixent.

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. Dodatno:

ako je Vaš raspored doziranja **jedanput tjedno** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju što je prije moguće i počnite s novim rasporedom primjene doza jedanput tjedno od trenutka kada se sjetite uzeti svoju Dupixent injekciju.

ako je Vaš raspored doziranja **svaki drugi tjedan** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

ako je Vaš raspored doziranja **svaka 4 tjedna** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, počnite s novim rasporedom doziranja svaka 4 tjedna od trenutka kada ste se sjetili uzeti svoju Dupixent injekciju.

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 rijetke alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući anafilaktičku reakciju, reakciju serumske bolesti, reakciju sličnu serumskoj bolesti; znakovi mogu uključivati:

- tegobe s disanjem
- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak)
- 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

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

- reakcije na mjestu injiciranja (npr. lokalizirano crvenilo, oticanje, svrbež, bol, modrice)
- crvenilo i svrbež oka
- infekcija oka
- herpes (na usnama i koži)
- povećanje broja određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- svrbež, crvenilo i oticanje očne vjeđe
- upala rožnice, ponekad sa zamućenim vidom (keratitis)
- osip ili crvenilo kože lica
- suhoća oka

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljne alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- vrijedovi na rožnici, ponekad sa zamućenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatne nuspojave u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Česte: dječje gliste (enterobijaza)

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). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ako je potrebno, napunjena štrcaljka može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

Kako Dupixent izgleda i sadržaj pakiranja

Dupixent je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta otopina koja dolazi u napunjenoj staklenoj štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle.

Dupixent je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 ili 2 napunjene štrcaljke od 300 mg ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki od 300 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francuska

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Withrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

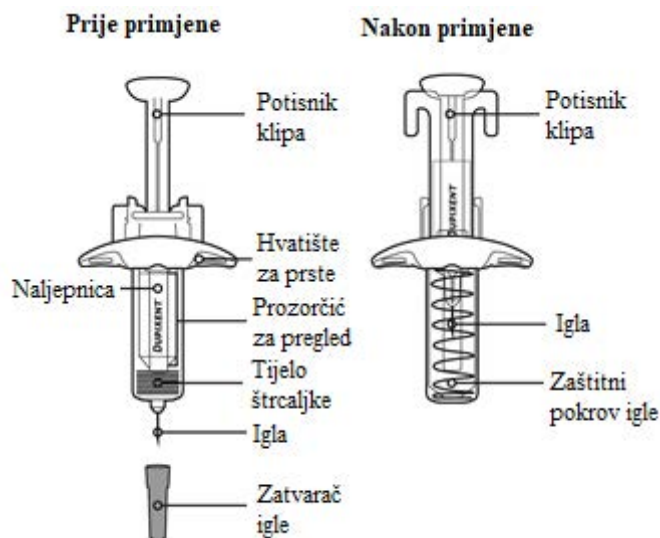
Ostali izvori informacija

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 Vam zdravstveni radnik nije pokazao kako se to radi. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent mora dati njegovatelj.

- 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

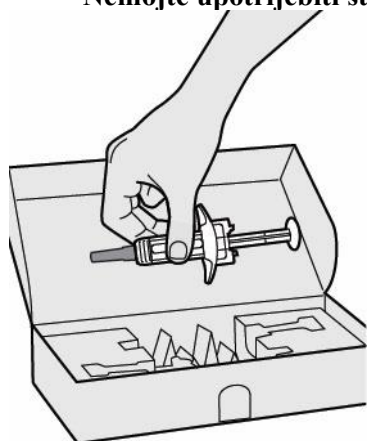
Izvadite štrcaljku iz kutije držeći je za srednji dio tijela.



Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu ili 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:

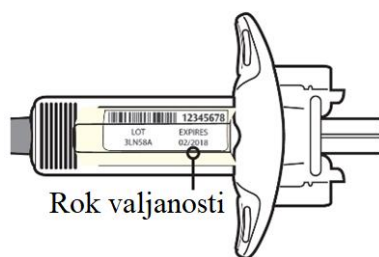
- Provjerite rok valjanosti.
- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



3. korak: Pregledajte lijek

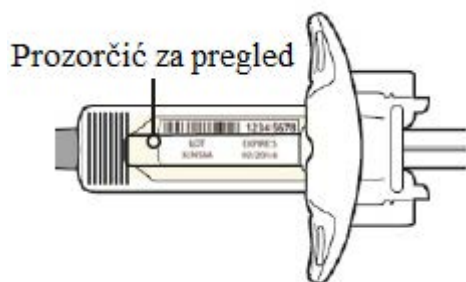
Pregledajte lijek kroz prozorčić za pregled na štrcaljki:

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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.



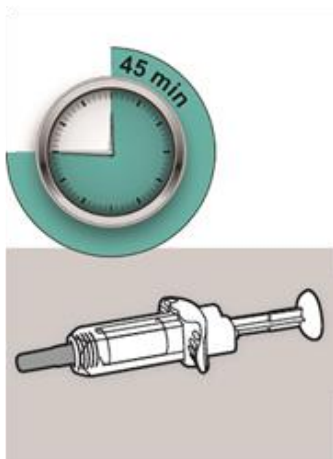
Nemojte zagrijavati štrcaljku u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.



Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



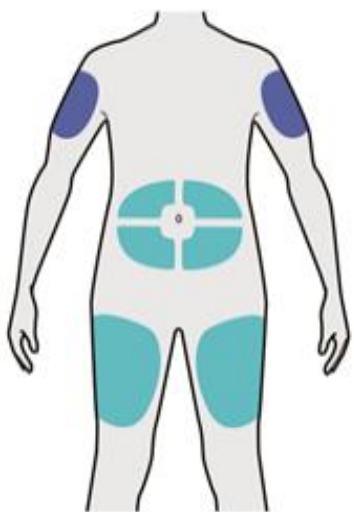
5. korak: Odaberite mjesto injiciranja

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 injicirajte lijek.



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



7. korak: Skinite zatvarač

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

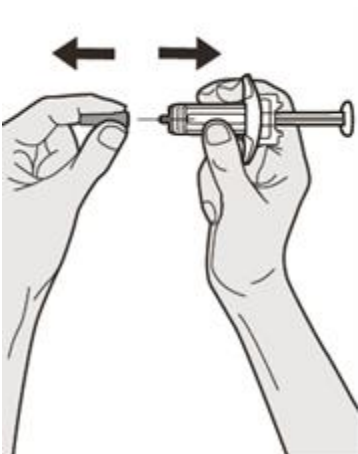


Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



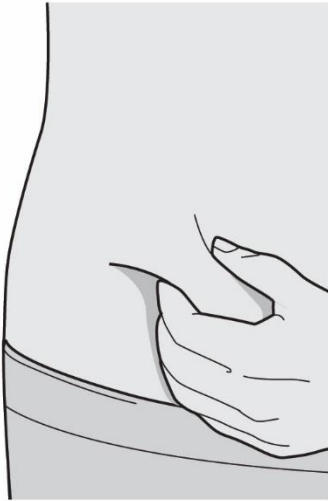
Nemojte dodirivati iglu.

Lijek injicirajte odmah nakon što skinete zatvarač igle.



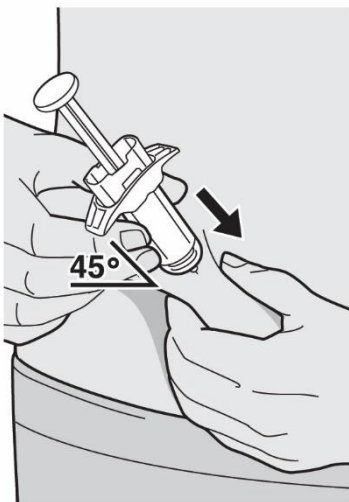
8. korak: Uhvatite nabor

Uhvatite 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: Otpustite klip i izvucite iglu

Podignite palac da biste otpustili potisnik klipa i pričekajte da zaštitni pokrov prekrije iglu, a zatim uklonite štrcaljku s mjesta injiciranja.

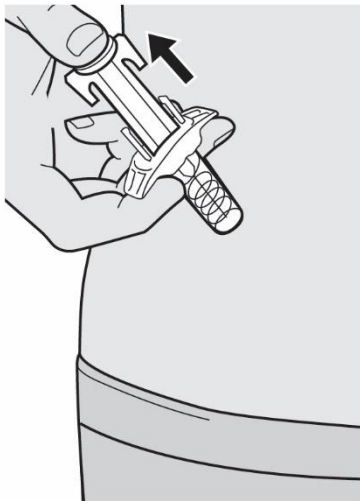
Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.



Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



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.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dupilumab

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

Što je Dupixent

Dupixent sadrži djelatnu tvar dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina) koje blokira djelovanje proteina zvanih interleukini: IL-4 i IL-13. Oba ta proteina igraju veliku ulogu u izazivanju znakova i simptoma atopijskog dermatitisa, astme, kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima, nodularnog pruriga, eozinofilnog ezofagitisa, kronične opstruktivne plućne bolesti i kronične spontane urtikarije.

Za što se Dupixent koristi

Dupixent se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se još naziva i atopijskim ekcemom. Dupixent se također koristi za liječenje djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (pogledajte dio Djeca i adolescenti). Dupixent se može koristiti zajedno s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može primjenjivati samostalno.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja za tešku astmu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina kojima astma nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju (npr. kortikosteroidima).

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima kao terapija održavanja za kronični rinosinuitis s nosnim polipima u odraslih osoba kojima bolest nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju. Dupixent također može smanjiti potrebu za operacijom i primjenom sistemskih kortikosteroida.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim nodularnim prurigom, također poznatim kao kronični nodularni prurigo. Dupixent se može koristiti s lijekovima za nodularni prurigo koji se nanose na kožu ili se može koristiti samostalno.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima kao terapija održavanja za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest kod odraslih osoba s nekontroliranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s umjerenom do teškom kroničnom spontanom urtikarijom koja nije kontrolirana antihistaminicima, a koji nisu prethodno primali blokatore imunoglobulina E (IgE) za svoju kroničnu spontanu urtikariju.

Kako Dupixent djeluje

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.

Dupixent pomaže spriječiti teške napadaje astme (egzacerbacije) te može poboljšati disanje. Dupixent također može pomoći smanjiti količinu oralnih kortikosteroida (još jedne vrste lijekova koje morate uzimati za kontrolu astme), a pritom spriječiti teške napadaje astme i poboljšati disanje.

Dupixent pomaže u sprječavanju umjerenih ili teških napadaja kronične opstruktivne plućne bolesti (pogoršanja) i može poboljšati Vaše disanje. Dupixent također može pomoći u poboljšanju cjelokupnih simptoma kronične opstruktivne plućne bolesti.

Primjena lijeka Dupixent za kroničnu spontanu urtikariju može poboljšati stanje vaše kože smanjenjem svrbeža i koprivnjače.

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:

Dupixent **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma** i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti.

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Dupixent, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Lot”) i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije

- U rijetkim slučajevima Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) i anafilaktičku reakciju i angioedem. Te reakcije se mogu pojaviti od minute do sedam dana nakon primjene lijeka Dupixent. Morate pripaziti na znakove tih stanja (tj. tegobe s disanjem, oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika, nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak), vrućicu, opće loše osjećanje, otečene limfne čvorove, koprivnjaču, svrbež, bol u zglobovima, kožni osip) dok primjenjujete Dupixent. Takvi znakovi navedeni su u odlomku „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.
- Prestanite primjenjivati Dupixent i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije.

Eozinofilna stanja

- U rijetkim slučajevima kod bolesnika koji uzimaju lijekove za astmu može doći do upale krvnih žila ili pluća zbog povećanog broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilije).
- Ne zna se je li uzrok tome Dupixent. To se stanje obično, ali ne i uvijek, javlja u ljudi koji istodobno uzimaju i steroidni lijek čija se primjena u tom trenutku prekida ili čija se doza u tom trenutku smanjuje.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se kod Vas pojavi kombinacija simptoma kao što su bolest nalik gripi, trnci ili utrnulost ruku ili nogu, pogoršanje plućnih simptoma i/ili osip.

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 ili ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša tijekom liječenja ovim lijekom.

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

- Dupixent napunjena brizgalica nije namijenjena za primjenu u **djece mlađe od 2 godine**.
- Za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine, obratite se Vašem liječniku koji će propisati prikladnu Dupixent napunjenu štrcaljku.
- U djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina dupilumab treba dati njegovatelj.
- U djece u dobi od 12 ili više godina, preporučuje se da dupilumab primijenjuje odrasla osoba ili da se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s astmom mlađe od 6 godina još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s nodularnim prurigom nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 18 godina s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 12 godina s kroničnom spontanom urtikarijom još nisu poznate.

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

Drugi lijekovi za astmu

Nemojte prestati primjenjivati svoje lijekove za astmu niti smanjiti njihovu dozu ako Vam to ne kaže liječnik.

- Primjena tih lijekova (osobito onih koji se zovu *kortikosteroidi*) mora se prekidati postupno.

- To se mora učiniti pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na Dupixent.

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 trudnoći; 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.

Dupixent sadrži polisorbati

Ovaj lijek sadrži 4 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 300 mg (2 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ako Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Dupixent

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

Koliko ćete lijeka Dupixent primiti

Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka Dupixent odgovarajuća za Vas.

Preporučena doza kod odraslih osoba s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za bolesnike s atopijskim dermatitisom je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza kod adolescenata s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 do 11 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. Dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. Dan	300 mg svaka 4 tjedna* , počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan

60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan
----------------	------------------------------------	----------------------------------

* na temelju mišljenja liječnika doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna.

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza Dupixenta kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Preporučena doza kod odraslih osoba i adolescenata s astmom (u dobi od 12 ili više godina)

Za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima, preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza lijeka Dupixent za sve ostale bolesnike s teškom astmom je:

- početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg)
- nakon toga slijedi doza od 200 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom

Preporučena doza kod djece s astmom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka 4 tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

U bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis liječnik će odlučiti koja je doza lijeka Dupixent najbolja za bolesnika.

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima

Kod kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima, preporučena je početna doza od 300 mg nakon koje slijedi doza od 300 mg svaka 2 tjedna supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih osoba s nodularnim prurigom

Kod bolesnika s nodularnim prurigom preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- slijedi doza od 300 mg svaka 2 tjedna supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 1 ili više godina) s eozinofilnim ezofagitisom

Tjelesna težina	Doza
≥ 15 do < 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 do < 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	300 mg svaki tjedan

Preporučena doza u odraslih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću

Kod kronične opstruktivne plućne bolesti preporučena doza lijeka Dupixent je 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), a zatim 300 mg svaki drugi tjedan.

Preporučena doza za adolescente s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (od 12 do 17 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
30 kg do manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan

Injiciranje lijeka Dupixent

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.

Prije nego što sami injicirate Dupixent Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju Vam pokazati kako se to pravilno radi. Injekciju lijeka Dupixent može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku kod liječnika ili medicinske sestre.

Jedna napunjena brizgalica sadrži jednu dozu lijeka Dupixent (300 mg). Nemojte tresti napunjenu brizgalicu.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” navedene na kraju upute o lijeku prije nego što primijenite Dupixent.

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. Dodatno:

ako je Vaš raspored doziranja **jedanput tjedno** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju što je prije moguće i počnite s novim rasporedom primjene doza jedanput tjedno od trenutka kada se sjetite uzeti svoju Dupixent injekciju.

ako je Vaš raspored doziranja **svaki drugi tjedan** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

ako je Vaš raspored doziranja **svaka 4 tjedna** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, počnite s novim rasporedom doziranja svaka 4 tjedna od trenutka kada ste se sjetili uzeti svoju Dupixent injekciju.

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 rijetke alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući anafilaktičku reakciju, reakciju serumske bolesti, reakciju sličnu serumskoj bolesti; znakovi mogu uključivati:

- tegobe s disanjem
- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak)
- 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

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

- reakcije na mjestu injiciranja (npr. lokalizirano crvenilo, oticanje, svrbež, bol, modrice)
- crvenilo i svrbež oka
- infekcija oka
- herpes (na usnama i koži)
- povećanje broja određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- svrbež, crvenilo i oticanje očne vjeđe
- upala rožnice, ponekad sa zamućenim vidom (keratitis)
- osip ili crvenilo kože lica
- suhoća oka

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljne alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- vrijedovi na rožnici, ponekad sa zamućenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatne nuspojave u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Česte: dječje gliste (enterobijaza)

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). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ako je potrebno, napunjenu brizgalicu može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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 brizgalica sadrži 300 mg dupilumaba u 2 ml otopine za injekciju (injekcija).
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

Kako Dupixent izgleda i sadržaj pakiranja

Dupixent je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta otopina koja dolazi u napunjenoj brizgalici.

Napunjena brizgalica može imati okrugli zatvarač i ovalni prozorčić za pregled okružen strelicom ili četvrtasti zatvarač s urezima i ovalni prozorčić za pregled bez strelice. Iako postoje male razlike u izgledu dviju napunjenih brizgalica, obje funkcioniraju na isti način.

Dupixent je dostupan u pakiranju koje sadrži 1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica ili u pakiranju koje sadrži 6 (2 pakiranja od 3) napunjenih brizgalica od 300 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

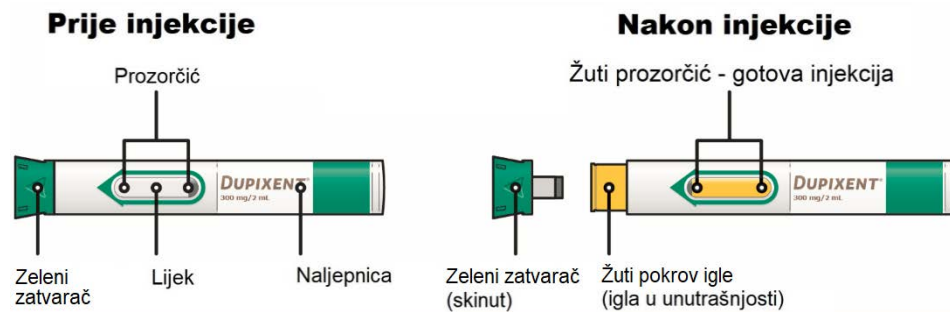
Ostali izvori informacija

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 brizgalici dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

Ova brizgalica je napunjena brizgalica 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. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent treba dati njegovatelj. Dupixent napunjena brizgalica primjenjuje se samo u odraslih bolesnika i djece u dobi od 2 ili više godina.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako zeleni zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** skidati zeleni zatvarač do neposredno prije injiciranja lijeka.
- **Nemojte** pokušavati vratiti zeleni zatvarač na brizgalicu.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.

Kako čuvati Dupixent

- Napunjenu brizgalicu/napunjene brizgalice i sve lijekove čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene napunjene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napunjene brizgalice čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** čuvati napunjene brizgalice 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 napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** zamrzavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti

A: Pripremite se

A1. Prikupite pribor

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu brizgalicu
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte korak D)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka*

A2. Pogledajte naljepnicu

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.

Pogledajte naljepnicu



A3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.

Rok valjanosti



A4. Pregledajte lijek

Pregledajte lijek kroz prozorčić na napunjenoj brizgalici.

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je prozorčić žute boje.

**Pogledajte
prozorčić**



A5: Pričekajte 45 minuta

Položite napunjenu brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 45 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu (ispod 25 °C).

⚠ **Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.**

⚠ **Nemojte izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.**

⚠ **Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.**



B. Odaberite mjesto injiciranja

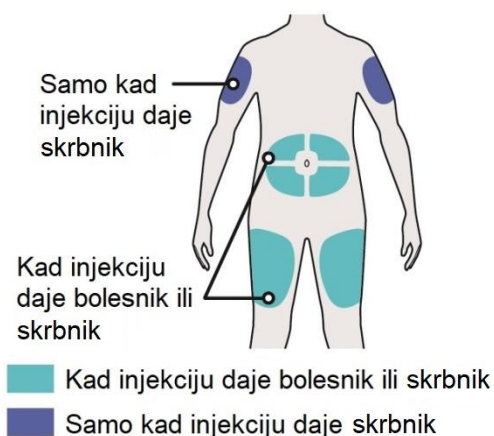
B1. Preporučena mjesta injiciranja su:

- **bedro**
- **trbuh**, osim područja 5 cm oko pupka
- **nadlaktica**; ako Vam injekciju daje njegovatelj, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.

Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije lijeka Dupixent.

⚠ **Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.**

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



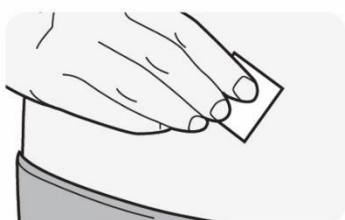
B2. Operite ruke



B3. Pripremite mjesto injiciranja

- 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.



C. Primijenite injekciju

C1. Skinite zeleni zatvarač

Povucite zeleni zatvarač ravno s brizgalice.

Nemojte zakretati zeleni zatvarač da biste ga skinuli.

Nemojte skinuti zeleni zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

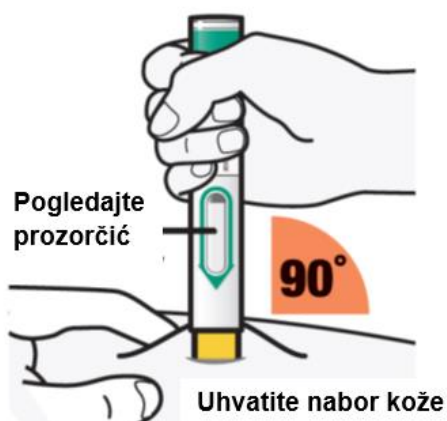
⚠ Nakon što ga skinete, nemojte vraćati zeleni zatvarač na napunjenu brizgalicu.



C2. Uхватite nabor kože i namjestite brizgalicu

- Uхватite nabor kože prije i držite tijekom injiciranja.
- Nabor kože nije potrebno uхватiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.
- Kod postavljanja žutog pokrova igle na kožu uхватite brizgalicu tako da vidite prozorčić.
- Položite žuti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

⚠ Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

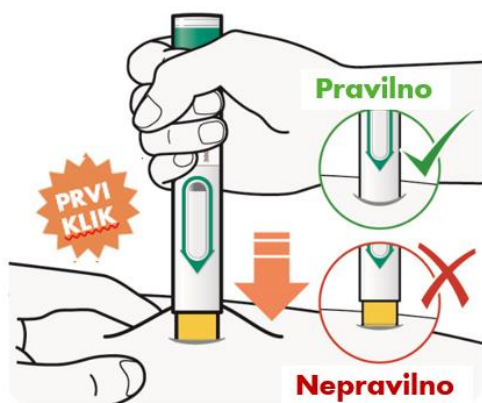


C3. Pritisnite prema dolje

Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu tako da se žuti pokrov igle više ne vidi i držite je pritisnutom.

- Čut ćete „klik” kad injekcija započne.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.

Injekcija može potrajati do 20 sekundi.



Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

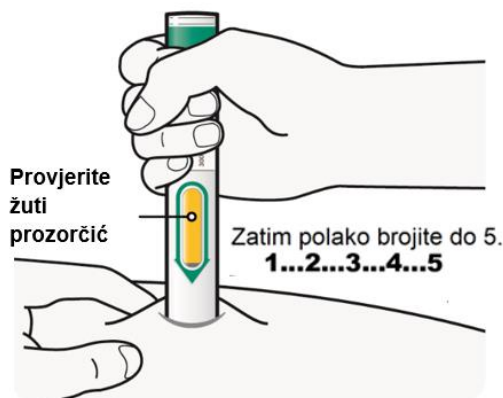
C4. Držite čvrsto

Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom o kožu.

- Možda ćete čuti drugi klik.
- Provjerite je li cijeli prozorčić požutio.
- Zatim polako brojite do 5.
- Zatim podignite brizgalicu s kože, injekcija je završena.

Ako prozorčić nije potpuno požutio, uklonite brizgalicu i nazovite svog zdravstvenog radnika.

⚠ Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim zdravstvenim radnikom.

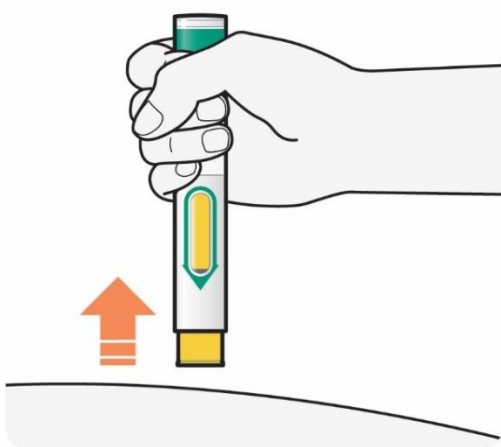


Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

C5. Uklonite brizgalicu

- Nakon što završite injekciju, povucite brizgalicu ravno prema gore da biste je uklonili s kože i odmah je zbrinite kako je opisano u dijelu D.
- Ako na mjestu injiciranja vidite krv, nježno pritisnite komad pamučne vate ili gaze.

⚠ Nemojte trljati kožu nakon injekcije.



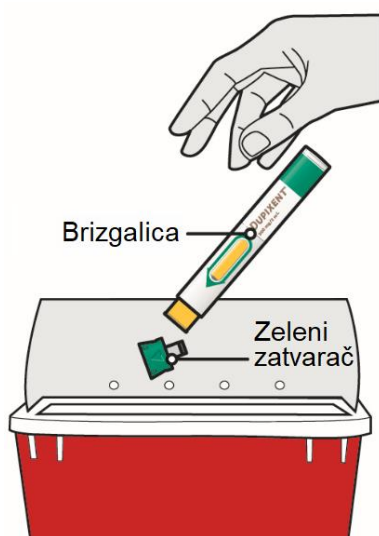
D. Odložite

- Brizgalice (u kojima se nalazi igla) i zelene zatvarače odložite u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.

Nemojte odlagati (bacati) brizgalice (u kojima se nalazi igla) i zelene zatvarače u kućni otpad.



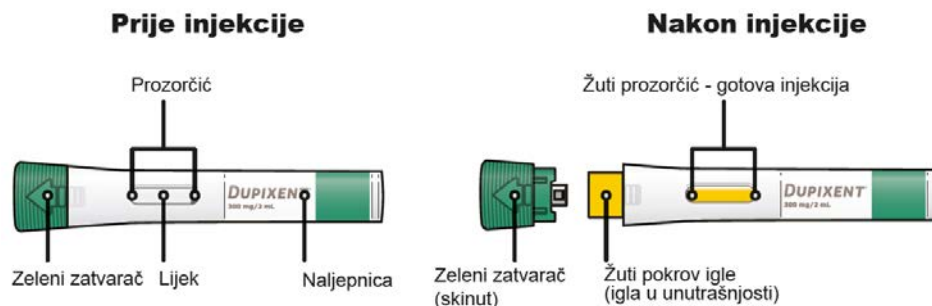
Nemojte vraćati zeleni zatvarač na brizgalicu.



Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

Ova brizgalica je napunjena brizgalica 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. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent treba dati njegovatelj. Dupixent napunjena brizgalica primjenjuje se samo u odraslih bolesnika i djece u dobi od 2 ili više godina.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako zeleni zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** skidati zeleni zatvarač do neposredno prije injiciranja lijeka.
- **Nemojte** pokušavati vratiti zeleni zatvarač na brizgalicu.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.

Kako čuvati Dupixent

- Napunjenu brizgalicu/napunjene brizgalice i sve lijekove čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene napunjene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napunjene brizgalice čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** čuvati napunjene brizgalice 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 napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** zamrzavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti

A: Pripremite se

A1. Prikupite pribor

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu brizgalicu
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte korak D)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka*

A2. Pogledajte naljepnicu

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.

Pogledajte naljepnicu



A3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.

Rok valjanosti



A4. Pregledajte lijek

Pregledajte lijek kroz prozorčić na napunjenoj brizgalici.

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je prozorčić žute boje.



A5: Pričekajte 45 minuta

Položite napunjenu brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 45 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu (ispod 25 °C).

⚠ Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.

⚠ Nemojte izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

⚠ Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



B. Odaberite mjesto injiciranja

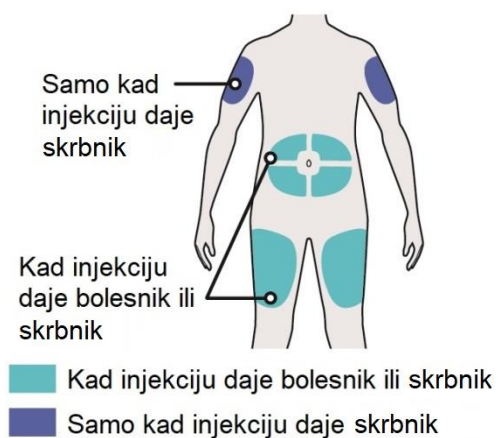
B1. Preporučena mjesta injiciranja su:

- **bedro**
- **trbuh**, osim područja 5 cm oko pupka
- **nadlaktica**; ako Vam injekciju daje njegovatelj, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.

Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije lijeka Dupixent.

⚠ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

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



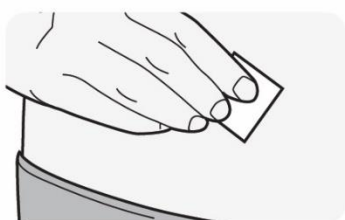
B2. Operite ruke



B3. Pripremite mjesto injiciranja

- 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.



C. Primijenite injekciju

C1. Skinite zeleni zatvarač

Povucite zeleni zatvarač ravno s brizgalice.

Nemojte zakretati zeleni zatvarač da biste ga skinuli.

Nemojte skinuti zeleni zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

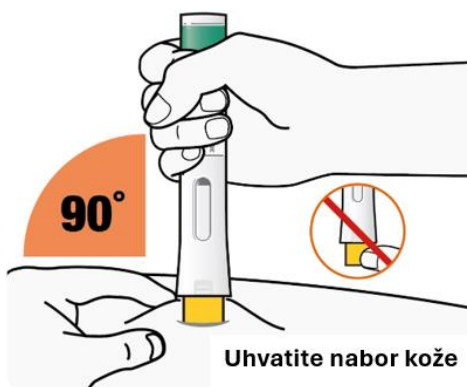
⚠ Nakon što ga skinete, nemojte vraćati zeleni zatvarač na napunjenu brizgalicu.



C2. Uхватite nabor kože i namjestite brizgalicu

- Uхватite nabor kože prije i držite tijekom injiciranja.
- Nabor kože nije potrebno uхватiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.
- Kod postavljanja žutog pokrova igle na kožu uхватite brizgalicu tako da vidite prozorčić.
- Položite žuti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

⚠ Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati žuti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

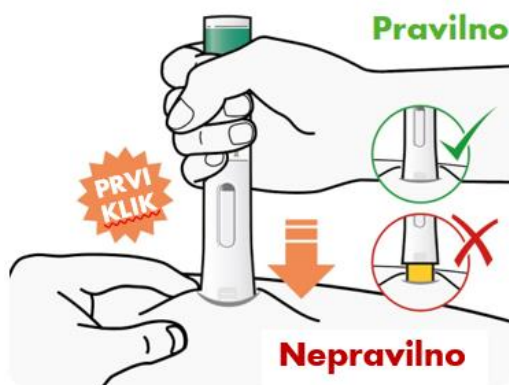


C3. Pritisnite prema dolje

Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu tako da se žuti pokrov igle više ne vidi i držite je pritisnutom.

- Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.

Injekcija može potrajati do 15 sekundi.



Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

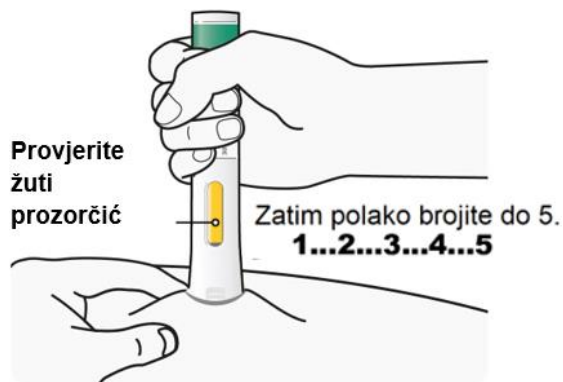
C4. Držite čvrsto

Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom o kožu.

- Možda ćete čuti drugi klik.
- Provjerite je li cijeli prozorčić požutio.
- Zatim polako brojite do 5.
- Zatim podignite brizgalicu s kože, injekcija je završena.

Ako prozorčić nije potpuno požutio, uklonite brizgalicu i nazovite svog zdravstvenog radnika.

⚠ Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim zdravstvenim radnikom.

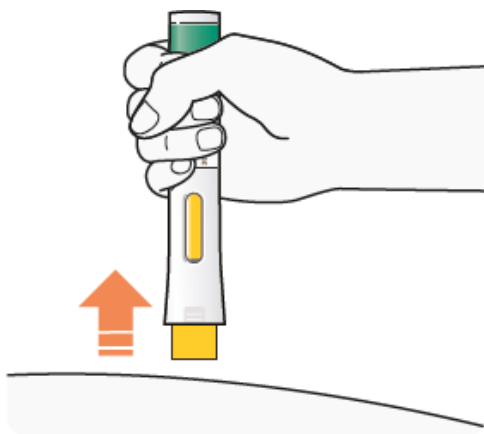


Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

C5. Uklonite brizgalicu

- Nakon što završite injekciju, povucite brizgalicu ravno prema gore da biste je uklonili s kože i odmah je zbrinite kako je opisano u dijelu D.
- Ako na mjestu injiciranja vidite krv, nježno pritisnite komad pamučne vate ili gaze.

⚠ Nemojte trljati kožu nakon injekcije.



D. Odložite

- Brizgalice (u kojima se nalazi igla) i zelene zatvarače odložite u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.

Nemojte odlagati (bacati) brizgalice (u kojima se nalazi igla) i zelene zatvarače u kućni otpad.



Nemojte vraćati zeleni zatvarač na brizgalicu.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dupilumab

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

Što je Dupixent

Dupixent sadrži djelatnu tvar dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina) koje blokira djelovanje proteina zvanih interleukini: IL-4 i IL-13. Oba ta proteina igraju veliku ulogu u izazivanju znakova i simptoma atopijskog dermatitisa, astme, eozinofilnog ezofagitisa i kronične spontane urtikarije.

Za što se Dupixent koristi

Dupixent se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se još naziva i atopijskim ekcemom. Dupixent se također koristi za liječenje djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom. Dupixent se može koristiti zajedno s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može primjenjivati samostalno.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja za tešku astmu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina kojima astma nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju (npr. kortikosteroidima).

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s umjerenom do teškom kroničnom spontanom urtikarijom koja nije kontrolirana antihistaminicima i koji prethodno nisu primali blokatore imunoglobulina E (IgE) za kroničnu spontanu urtikariju.

Kako Dupixent djeluje

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.

Dupixent pomaže spriječiti teške napadaje astme (egzacerbacije) te može poboljšati disanje. Dupixent također može pomoći smanjiti količinu oralnih kortikosteroida (još jedne vrste lijekova koje morate uzimati za kontrolu astme), a pritom spriječiti teške napadaje astme i poboljšati disanje.

Primjena lijeka Dupixent za kroničnu spontanu urtikariju može poboljšati stanje vaše kože smanjenjem svrbeža i koprivnjače.

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:

Dupixent **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma** i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja astme.

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Dupixent, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Lot”) i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije

- U rijetkim slučajevima Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) i anafilaktičku reakciju i angioedem. Te reakcije se mogu pojaviti od minute do sedam dana nakon primjene lijeka Dupixent. Morate pripaziti na znakove tih stanja (tj. tegobe s disanjem, oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika, nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak), vrućicu, opće loše osjećanje, otečene limfne čvorove, koprivnjaču, svrbež, bol u zglobovima, kožni osip) dok primjenjujete Dupixent. Takvi znakovi navedeni su u odlomku „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.
- Prestanite primjenjivati Dupixent i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije.

Eozinofilna stanja

- U rijetkim slučajevima kod bolesnika koji uzimaju lijekove za astmu može doći do upale krvnih žila ili pluća zbog povećanog broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilije).
- Ne zna se je li uzrok tome Dupixent. To se stanje obično, ali ne i uvijek, javlja u ljudi koji istodobno uzimaju i steroidni lijek čija se primjena u tom trenutku prekida ili čija se doza u tom trenutku smanjuje.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se kod Vas pojavi kombinacija simptoma kao što su bolest nalik gripi, trnci ili utrnulost ruku ili nogu, pogoršanje plućnih simptoma i/ili osip.

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 ili ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša tijekom liječenja ovim lijekom.

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

- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s astmom mlađe od 6 godina još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 12 godina s kroničnom spontanom urtikarijom još nisu poznate.

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

Drugi lijekovi za astmu

Nemojte prestati primjenjivati svoje lijekove za astmu niti smanjiti njihovu dozu ako Vam to ne kaže liječnik.

- Primjena tih lijekova (osobito onih koji se zovu *kortikosteroidi*) mora se prekidati postupno.
- To se mora učiniti pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na Dupixent.

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 trudnoći; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Dupixent tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik to ne savjetuje.
- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit 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 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Dupixent sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 200 mg (1,14 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ako Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Dupixent

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

Koliko ćete lijeka Dupixent primiti

Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka Dupixent odgovarajuća za Vas.

Preporučena doza kod adolescenata s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 do 11 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna* , počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaka dva tjedna

* na temelju mišljenja liječnika doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna.

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza Dupixenta kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Preporučena doza kod odraslih osoba i adolescenata s astmom (u dobi od 12 ili više godina)

Za većinu bolesnika s teškom astmom preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg)
- nakon toga slijedi doza od 200 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide, ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipim preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza kod djece s astmom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka 4 tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

U bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis liječnik će odlučiti koja je doza lijeka Dupixent najbolja za bolesnika.

Preporučena doza u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 1 ili više godina) s eozinofilnim ezofagitom

Tjelesna težina	Doza
≥ 15 do < 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 do < 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	300 mg svaki tjedan

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), a zatim 300 mg svaki drugi tjedan.

Preporučena doza za adolescente s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (od 12 do 17 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
30 kg do manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan

Injiciranje lijeka Dupixent

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.

Prije nego što sami injicirate Dupixent Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju pokazati kako se to pravilno radi. Injekciju lijeka Dupixent može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku kod liječnika ili medicinske sestre.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu lijeka Dupixent (200 mg). Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” navedene na kraju upute o lijeku prije nego što primijenite Dupixent.

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. Dodatno:

ako je Vaš raspored doziranja **jedanput tjedno** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju što je prije moguće i počnite s novim rasporedom primjene doza jedanput tjedno od trenutka kada se sjetite uzeti svoju Dupixent injekciju.

ako je Vaš raspored doziranja **svaki drugi tjedan** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

ako je Vaš raspored doziranja **svaka 4 tjedna** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, počnite s novim rasporedom doziranja svaka 4 tjedna od trenutka kada ste se sjetili uzeti svoju Dupixent injekciju.

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 rijetke alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući anafilaktičku reakciju, reakciju serumske bolesti, reakciju sličnu serumskoj bolesti; znakovi mogu uključivati:

- tegobe s disanjem
- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak)
- 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

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

- reakcije na mjestu injiciranja (npr. lokalizirano crvenilo, oticanje, svrbež, bol, modrice)
- crvenilo i svrbež oka
- infekcija oka
- herpes (na usnama i koži)
- povećanje broja određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- svrbež, crvenilo i oticanje očne vjeđe
- upala rožnice, ponekad sa zamućenim vidom (keratitis)
- osip ili crvenilo kože lica
- suhoća oka

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljne alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- vrijedovi na rožnici, ponekad sa zamućenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatne nuspojave u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Česte: dječje gliste (enterobijaza)

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). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ako je potrebno, napunjenu štrcaljku može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine za injekciju (injekcija).
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

Kako Dupixent izgleda i sadržaj pakiranja

Dupixent je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta otopina koja dolazi u napunjenoj staklenoj štrcaljki sa zaštitnim pokrovom igle.

Dupixent je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 ili 2 napunjene štrcaljke od 200 mg ili višestrukom pakiranju koje sadrži 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki od 200 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
Francuska

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

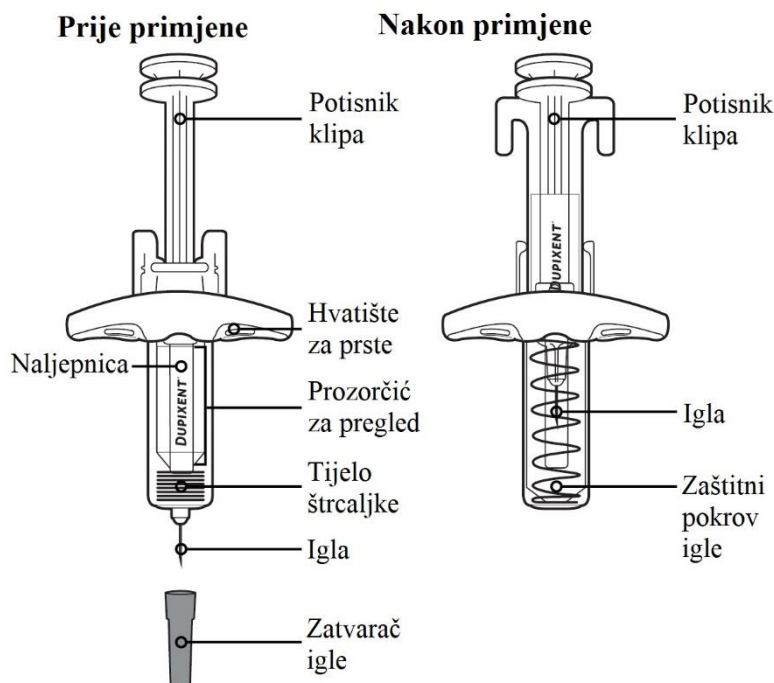
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Dupixent 200 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 200 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. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent mora dati njegovatelj.

- 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

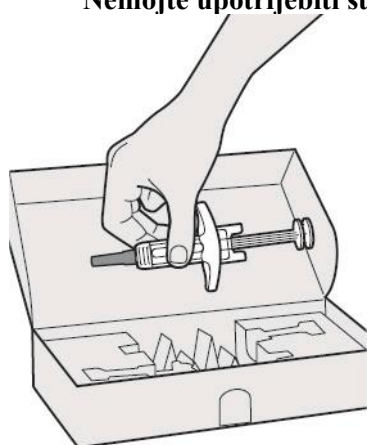
Izvadite štrcaljku iz kutije držeći je za srednji dio tijela.



Nemojte skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu ili 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:

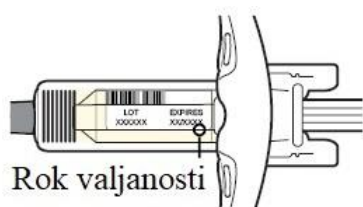
- Provjerite rok valjanosti.
- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.



Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



3. korak: Pregledajte lijek

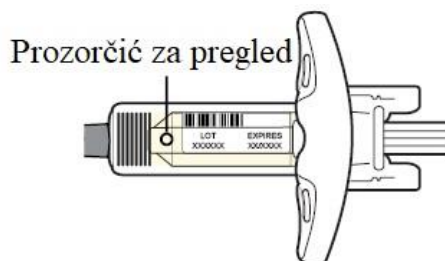
Pregledajte lijek kroz prozorčić za pregled na štrcaljki:

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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 30 minuta

Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu.



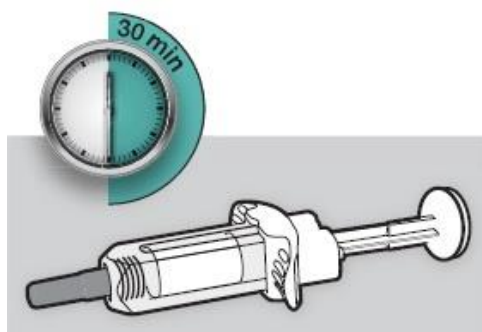
Nemojte zagrijavati štrcaljku u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.



Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



5. korak: Odaberite mjesto injiciranja

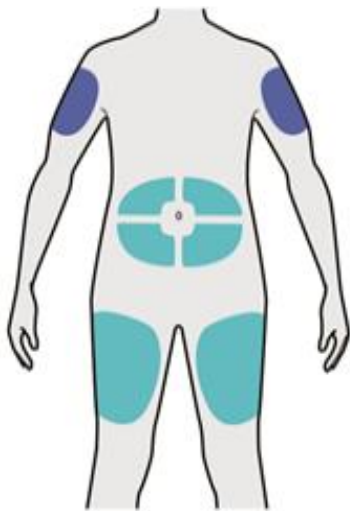
Odaberite mjesto injiciranja.

- 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 injicirajte 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.

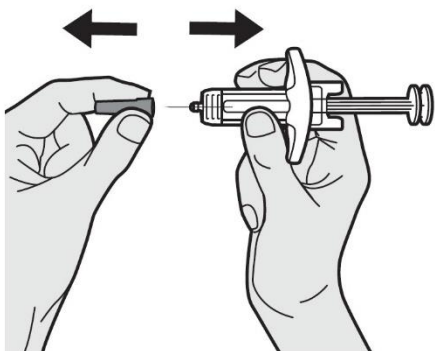


Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



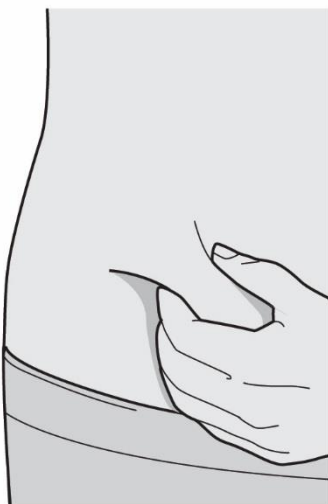
Nemojte dodirivati iglu.

Lijek injicirajte odmah nakon što skinete zatvarač igle.



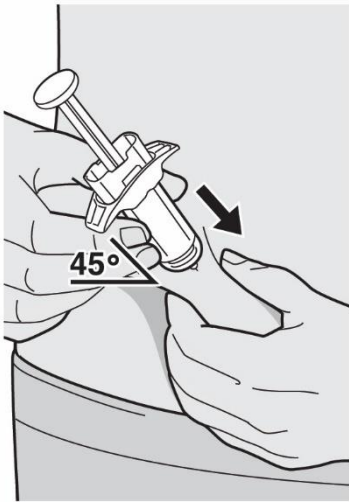
8. korak: Uхватite nabor

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: Otpustite klip i izvucite iglu

Podignite palac da biste otpustili potisnik klipa i pričekajte da zaštitni pokrov prekrije iglu, a zatim uklonite štrcaljku s mjesta injiciranja.

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



Nemojte vraćati zatvarač igle na štrcaljku.



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.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dupilumab

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

Što je Dupixent

Dupixent sadrži djelatnu tvar dupilumab.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina) koje blokira djelovanje proteina zvanih interleukini: IL-4 i IL-13. Oba ta proteina igraju veliku ulogu u izazivanju znakova i simptoma atopijskog dermatitisa, astme, eozinofilnog ezofagitisa i kronične spontane urtikarije.

Za što se Dupixent koristi

Dupixent se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se još naziva i atopijskim ekcemom. Dupixent se također koristi za liječenje djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina s teškim atopijskim dermatitisom (pogledajte dio Djeca i adolescenti). Dupixent se može koristiti zajedno s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može primjenjivati samostalno.

Dupixent se također koristi zajedno s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja za tešku astmu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina kojima astma nije kontrolirana lijekovima koje trenutno uzimaju (npr. kortikosteroidima).

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 ili više godina, tjelesne težine najmanje 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom.

Dupixent se također koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s umjerenom do teškom kroničnom spontanom urtikarijom koja nije kontrolirana antihistaminicima i koji prethodno nisu primali blokatore imunoglobulina E (IgE) za kroničnu spontanu urtikariju.

Kako Dupixent djeluje

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.

Dupixent pomaže spriječiti teške napadaje astme (egzacerbacije) te može poboljšati disanje. Dupixent također može pomoći smanjiti količinu oralnih kortikosteroida (još jedne vrste lijekova koje morate uzimati za kontrolu astme), a pritom spriječiti teške napadaje astme i poboljšati disanje.

Primjena lijeka Dupixent za kroničnu spontanu urtikariju može poboljšati stanje vaše kože smanjenjem svrbeža i koprivnjače.

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:

Dupixent **nije lijek za hitno ublažavanje simptoma** i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnog napadaja astme.

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Dupixent, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Lot“) i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Alergijske reakcije

- U rijetkim slučajevima Dupixent može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) i anafilaktičku reakciju i angioedem. Te reakcije se mogu pojaviti od minute do sedam dana nakon primjene lijeka Dupixent. Morate pripaziti na znakove tih stanja (tj. tegobe s disanjem, oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika, nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak), vrućicu, opće loše osjećanje, otečene limfne čvorove, koprivnjaču, svrbež, bol u zglobovima, kožni osip) dok primjenjujete Dupixent. Takvi znakovi navedeni su u odlomku „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.
- Prestanite primjenjivati Dupixent i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove alergijske reakcije.

Eozinofilna stanja

- U rijetkim slučajevima kod bolesnika koji uzimaju lijekove za astmu može doći do upale krvnih žila ili pluća zbog povećanog broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilije).
- Ne zna se je li uzrok tome Dupixent. To se stanje obično, ali ne i uvijek, javlja u ljudi koji istodobno uzimaju i steroidni lijek čija se primjena u tom trenutku prekida ili čija se doza u tom trenutku smanjuje.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se kod Vas pojavi kombinacija simptoma kao što su bolest nalik gripi, trnci ili utrnulost ruku ili nogu, pogoršanje plućnih simptoma i/ili osip.

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 ili ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša tijekom liječenja ovim lijekom.

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

- Dupixent napunjena brizgalica nije namijenjena za primjenu u **djece mlađe od 2 godine**.
- Za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine obratite se Vašem liječniku koji će propisati prikladnu Dupixent napunjenu štrcaljku.
- U djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina dupilumab treba dati njegovatelj.
- U djece u dobi od 12 ili više godina, preporučuje se da dupilumab primijenjuje odrasla osoba ili da se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 6 mjeseci još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s astmom mlađe od 6 godina još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine < 15 kg s eozinofilnim ezofagitisom još nisu poznate.
- Sigurnost i koristi lijeka Dupixent u djece s kroničnom spontanom urtikarijom mlađe od 12 godina još nisu poznate.

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

Drugi lijekovi za astmu

Nemojte prestati primjenjivati svoje lijekove za astmu niti smanjiti njihovu dozu ako Vam to ne kaže liječnik.

- Primjena tih lijekova (osobito onih koji se zovu *kortikosteroidi*) mora se prekidati postupno.
- To se mora učiniti pod izravnim nadzorom liječnika i ovisno o Vašem odgovoru na Dupixent.

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 trudnoći; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Dupixent tijekom trudnoće, osim ako Vam liječnik to ne savjetuje.
- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit 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 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Dupixent sadrži polisorbat

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 80 u jednoj dozi od 200 mg (1,14 ml). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili ako Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Dupixent

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

Koliko ćete lijeka Dupixent primiti

Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka Dupixent odgovarajuća za Vas.

Preporučena doza kod adolescenata s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 do 11 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg) na 1. dan, nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna* , počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaka dva tjedna

* na temelju mišljenja liječnika doziranje se može povećati na 200 mg svaka dva tjedna

Preporučena doza kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom

Preporučena doza Dupixenta kod djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s atopijskim dermatitisom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
5 kg do manje od 15 kg	200 mg (jedna injekcija od 200 mg)	200 mg svaka 4 tjedna
15 kg do manje od 30 kg	300 mg (jedna injekcija od 300 mg)	300 mg svaka 4 tjedna

Preporučena doza kod odraslih osoba i adolescenata s astmom (u dobi od 12 ili više godina)

Za većinu bolesnika s teškom astmom preporučena doza lijeka Dupixent je:

- početna doza od 400 mg (dvije injekcije od 200 mg),
- nakon toga slijedi doza od 200 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Za bolesnike s teškom astmom koji uzimaju oralne kortikosteroide, ili za bolesnike s teškom astmom i istodobnim umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom ili za odrasle bolesnike s istodobnim teškim kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima,

- početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg)
- nakon toga slijedi doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Preporučena doza kod djece s astmom

Preporučena doza lijeka Dupixent za djecu (u dobi od 6 do 11 godina) s astmom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza i sljedeće doze
15 kg do manje od 30 kg	300 mg svaka 4 tjedna
30 kg do manje od 60 kg	200 mg svaka dva tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna
60 kg ili više	200 mg svaka dva tjedna

U bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis liječnik će odlučiti koja je doza lijeka Dupixent najbolja za bolesnika.

Preporučena doza u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 1 ili više godina) s eozinofilnim ezofagitom

Tjelesna težina	Doza
≥ 15 do < 30 kg	200 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 do < 40 kg	300 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	300 mg svaki tjedan

Preporučena doza u odraslih osoba s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je početna doza od 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), a zatim 300 mg svaki drugi tjedan.

Preporučena doza za adolescente s kroničnom spontanom urtikarijom

Preporučena doza lijeka Dupixent za adolescente (od 12 do 17 godina) s kroničnom spontanom urtikarijom temelji se na tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Početna doza	Sljedeće doze
30 kg do manje od 60 kg	400 mg (dvije injekcije od 200 mg)	200 mg svaki drugi tjedan
60 kg ili više	600 mg (dvije injekcije od 300 mg)	300 mg svaki drugi tjedan

Injiciranje lijeka Dupixent

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.

Prije nego što sami injicirate Dupixent Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju Vam pokazati kako se to pravilno radi. Injekciju lijeka Dupixent može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku kod liječnika ili medicinske sestre.

Jedna napunjena brizgalica sadrži jednu dozu lijeka Dupixent (200 mg). Nemojte tresti napunjenu brizgalicu.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” navedene na kraju upute o lijeku prije nego što primijenite Dupixent.

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. Dodatno:

ako je Vaš raspored doziranja **jedanput tjedno** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju što je prije moguće i počnite s novim rasporedom primjene doza jedanput tjedno od trenutka kada se sjetite uzeti svoju Dupixent injekciju.

ako je Vaš raspored doziranja **svaki drugi tjedan** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, pričekajte do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

ako je Vaš raspored doziranja **svaka 4 tjedna** i propustili ste primijeniti dozu lijeka Dupixent:

- primijenite Dupixent injekciju unutar 7 dana od propuštene doze i zatim nastavite s primjenom prema uobičajenom rasporedu.
- ako propuštenu dozu niste primijenili unutar 7 dana, počnite s novim rasporedom doziranja svaka 4 tjedna od trenutka kada ste se sjetili uzeti svoju Dupixent injekciju.

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 rijetke alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući anafilaktičku reakciju, reakciju serumske bolesti, reakciju sličnu serumskoj bolesti; znakovi mogu uključivati:

- tegobe s disanjem
- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- nesvjesticu, omaglicu, ošamućenost (nizak krvni tlak)
- 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

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

- reakcije na mjestu injiciranja (npr. lokalizirano crvenilo, oticanje, svrbež, bol, modrice)
- crvenilo i svrbež oka
- infekcija oka

- herpes (na usnama i koži)
- povećanje broja određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- oticanje lica, usnica, usta, grla ili jezika (angioedem)
- svrbež, crvenilo i oticanje očne vjeđe
- upala rožnice, ponekad sa zamućenim vidom (keratitis)
- osip ili crvenilo kože lica
- suhoća oka

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljne alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti)
- vrijedovi na rožnici, ponekad sa zamućenim vidom (ulcerozni keratitis)

Dodatne nuspojave u djece s astmom u dobi od 6 do 11 godina

Česte: dječje gliste (enterobijaza)

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). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ako je potrebno, napunjenu brizgalicu može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u pakiranju do 14 dana na sobnoj temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Datum vađenja iz hladnjaka mora se zabilježiti u predviđenom prostoru na kutiji lijeka. Pakiranje se mora baciti ako se ostavi izvan hladnjaka dulje od 14 dana ili ako je istekao rok valjanosti.

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 brizgalica sadrži 200 mg dupilumaba u 1,14 ml otopine za injekciju (injekcija).
- Drugi sastojci su L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), saharoza, voda za injekcije.

Kako Dupixent izgleda i sadržaj pakiranja

Dupixent je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta otopina koja dolazi u napunjenoj brizgalici.

Napunjena brizgalica može imati okrugli zatvarač i ovalni prozorčić za pregled okružen strelicom ili može imati četvrtasti zatvarač s urezima i ovalni prozorčić za pregled bez strelice. Iako postoje male razlike u izgledu dviju napunjenih brizgalica, obje funkcioniraju na isti način.

Dupixent je dostupan u pakiranju koje sadrži 1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica ili u pakiranju koje sadrži 6 (2 pakiranja od 3) napunjenih brizgalica od 200 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Nederland

Sanofi B.V.

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: + 31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

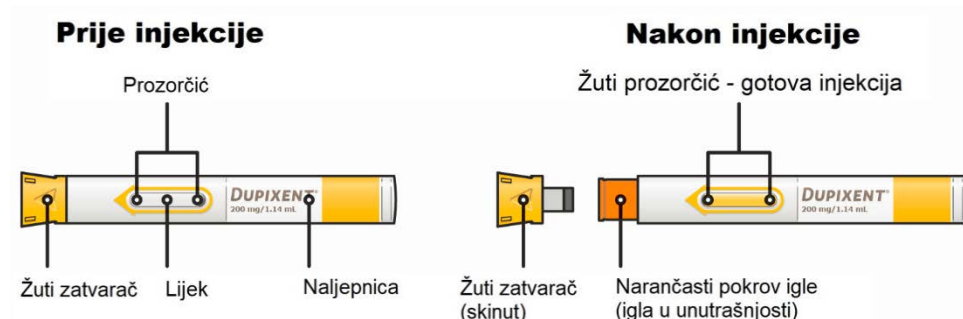
Ostali izvori informacija

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

Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

Ova brizgalica je napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu. Sadrži 200 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. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent treba dati njegovatelj. Dupixent napunjena brizgalica primjenjuje se samo u odraslih bolesnika i djece u dobi od 2 ili više godina.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako žuti zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** skidati žuti zatvarač do neposredno prije injiciranja lijeka.
- **Nemojte** pokušavati vratiti žuti zatvarač na brizgalicu.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.

Kako čuvati Dupixent

- Napunjenu brizgalicu/napunjene brizgalice i sve lijekove čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene napunjene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napunjene brizgalice čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** čuvati napunjene brizgalice 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 napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** zamrzavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti

A: Pripremite se

A1. Prikupite pribor

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu brizgalicu
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte korak D)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka*

A2. Pogledajte naljepnicu

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.



A3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti.

⚠ Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.

⚠ Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



A4. Pregledajte lijek

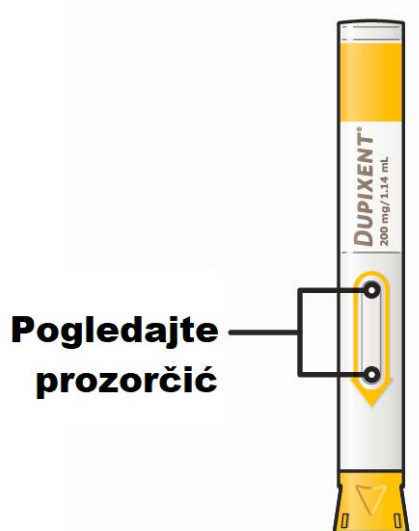
Pregledajte lijek kroz prozorčić na napunjenoj brizgatici.

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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

⚠ Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

⚠ Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je prozorčić žute boje.



A5: Pričekajte 30 minuta

Položite napunjenu brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu (ispod 25 °C).

⚠ Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.

⚠ Nemojte izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

⚠ Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



B. Odaberite mjesto injiciranja

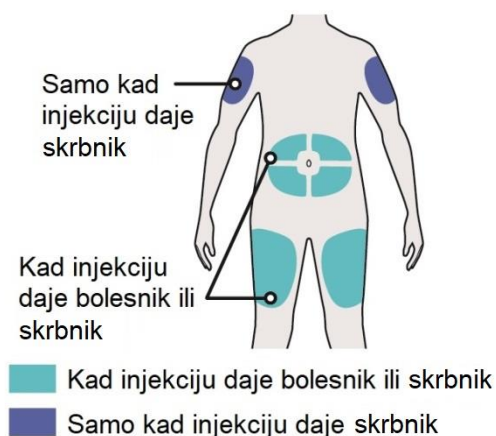
B1. Preporučena mjesta injiciranja su:

- **bedro**
- **trbuh**, osim područja 5 cm oko pupka
- **nadlaktica**; ako Vam injekciju daje njegovatelj, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.

Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije lijeka Dupixent.

⚠ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

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



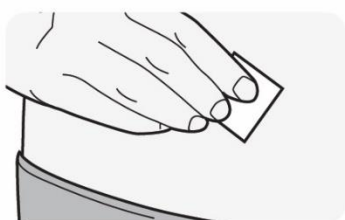
B2. Operite ruke



B3. Pripremite mjesto injiciranja

- 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.



C. Primijenite injekciju

C1. Skinite žuti zatvarač

Povucite žuti zatvarač ravno s brizgalice.

Nemojte zakretati žuti zatvarač da biste ga skinuli.

Nemojte skinuti žuti zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

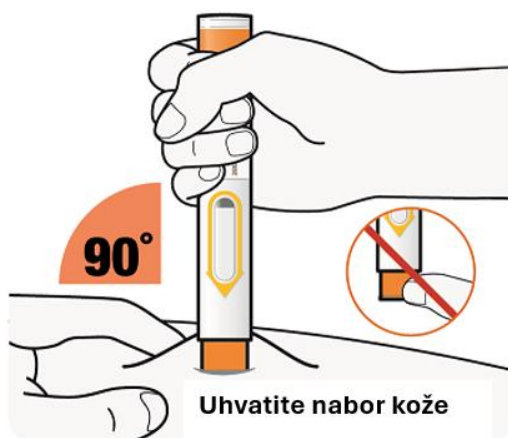
⚠ Nakon što ga skinete, nemojte vraćati žuti zatvarač na napunjenu brizgalicu.



C2. Uхватite nabor kože i namjestite brizgalicu

- Uхватite nabor kože prije i držite tijekom injiciranja.
- Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.
- Kod postavljanja narančastog pokrova igle na kožu uhvatite brizgalicu tako da vidite prozorčić.
- Položite narančasti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

⚠ Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

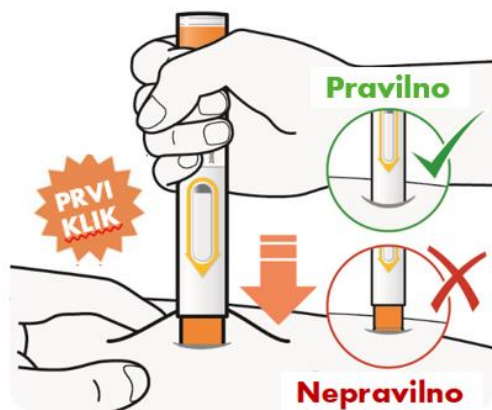


C3. Pritisnite prema dolje

Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu tako da se narančasti pokrov igle više ne vidi i držite je pritisnutom.

- Čut ćete „klik” kad injekcija započne.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.

Injekcija može potrajati do 20 sekundi.



Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

C4. Držite čvrsto

Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom o kožu.

- Možda ćete čuti drugi klik.
- Provjerite je li cijeli prozorčić požutio.
- Zatim polako brojite do 5.
- Zatim podignite brizgalicu s kože, injekcija je završena.

Ako prozorčić nije potpuno požutio, uklonite brizgalicu i nazovite svog zdravstvenog radnika.

⚠ Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim zdravstvenim radnikom.

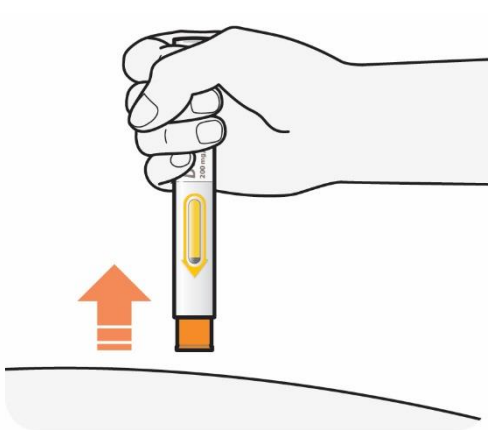


Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

C5. Uklonite brizgalicu

- Nakon što završite injekciju, povucite brizgalicu ravno prema gore da biste je uklonili s kože i odmah je zbrinite kako je opisano u dijelu D.
- Ako na mjestu injiciranja vidite krv, nježno pritisnite komad pamučne vate ili gaze.

⚠ Nemojte trljati kožu nakon injekcije.



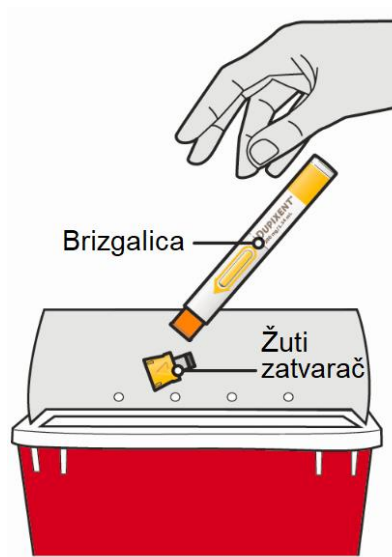
D. Odložite

- Brizgalice (u kojima se nalazi igla) i žute zatvarače odložite u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.

Nemojte odlagati (bacati) brizgalice (u kojima se nalazi igla) i žute zatvarače u kućni otpad.



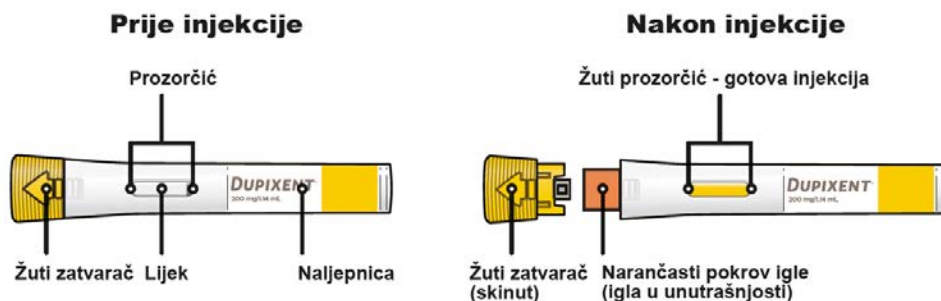
Nemojte vraćati žuti zatvarač na brizgalicu.



Dupixent 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dupilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Dupixent napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

Ova brizgalica je napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu. Sadrži 200 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. Preporučuje se da adolescentima u dobi od 12 ili više godina Dupixent injicira odrasla osoba ili da se lijek primijeni pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Dupixent treba dati njegovatelj. Dupixent napunjena brizgalica primjenjuje se samo u odraslih bolesnika i djece u dobi od 2 ili više godina.

- Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite napunjenu brizgalicu.
- Provjerite sa svojim zdravstvenim radnikom koliko često ćete morati injicirati lijek.
- Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je oštećena.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako žuti zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.
- **Nemojte** pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle.
- **Nemojte** injicirati lijek kroz odjeću.
- **Nemojte** skidati žuti zatvarač do neposredno prije injiciranja lijeka.
- **Nemojte** pokušavati vratiti žuti zatvarač na brizgalicu.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.

Kako čuvati Dupixent

- Napunjenu brizgalicu/napunjene brizgalice i sve lijekove čuvajte izvan dohvata djece.
- Neupotrijebljene napunjene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napunjene brizgalice čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** čuvati napunjene brizgalice 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 napunjenu brizgalicu ni u jednom trenutku.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** zamrzavati napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti

A: Pripremite se

A1. Prikupite pribor

Pobrinite se da imate sljedeće:

- Dupixent napunjenu brizgalicu
- 1 vaticu natopljenu alkoholom*
- 1 komad pamučne vate ili gazu*
- neprobojan spremnik* (pogledajte korak D)

**Nije uključeno u pakiranje lijeka*

A2. Pogledajte naljepnicu

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.

Pogledajte naljepnicu



A3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.

Rok valjanosti



A4. Pregledajte lijek

Pregledajte lijek kroz prozorčić na napunjenoj brizgalici.

Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.

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



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina u njoj promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.



Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je prozorčić žute boje.



A5: Pričekajte 30 minuta

Položite napunjenu brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se sama ugrije na sobnu temperaturu (ispod 25°C).

⚠ Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili izravno na suncu.

⚠ Nemojte izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

⚠ Nemojte čuvati Dupixent na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.



B. Odaberite mjesto injiciranja

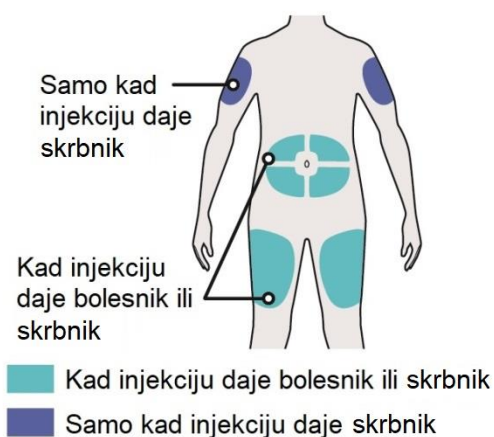
B1. Preporučena mjesta injiciranja su:

- **bedro**
- **trbuh**, osim područja 5 cm oko pupka
- **nadlaktica**; ako Vam injekciju daje njegovatelj, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.

Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije lijeka Dupixent.

⚠ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

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



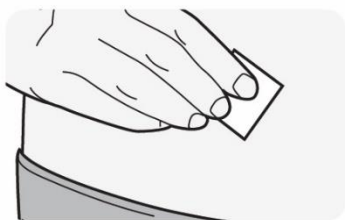
B2. Operite ruke



B3. Pripremite mjesto injiciranja

- 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.



C. Primijenite injekciju

C1. Skinite žuti zatvarač

Povucite žuti zatvarač ravno s brizgalice.

Nemojte zakretati žuti zatvarač da biste ga skinuli.

Nemojte skinuti žuti zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.

Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

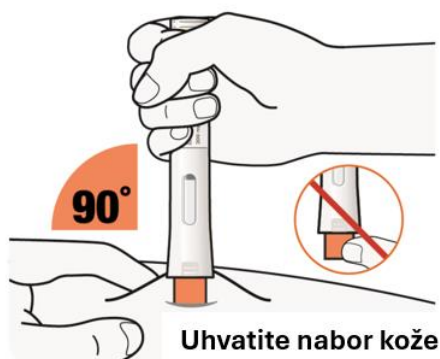
⚠ Nakon što ga skinete, nemojte vraćati žuti zatvarač na napunjenu brizgalicu.



C2. Uхватite nabor kože i namjestite brizgalicu

- Uхватite nabor kože prije i držite tijekom injiciranja
- Nabor kože nije potrebno uхватiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.
- Kod postavljanja narančastog pokrova igle na kožu uхватite brizgalicu tako da vidite prozorčić.
- Položite narančasti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

⚠ Nemojte pritiskati niti prstima dodirivati narančasti pokrov igle. Unutar njega nalazi se igla.

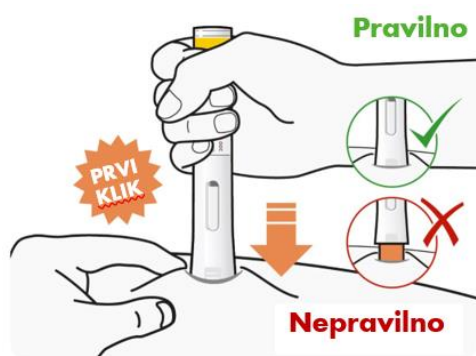


C3. Pritisnite prema dolje

Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu tako da se narančasti pokrov igle više ne vidi i držite je pritisnutom.

- Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.

Injekcija može potrajati do 15 sekundi.



Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

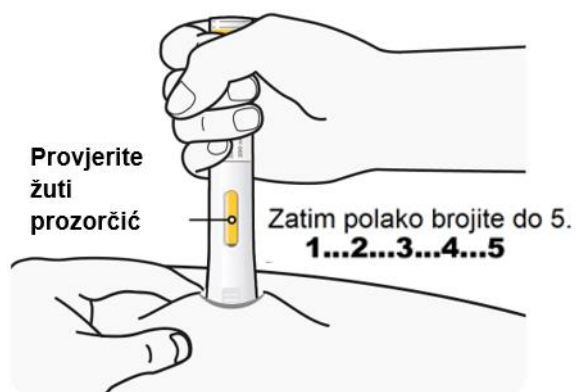
C4. Držite čvrsto

Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutom o kožu.

- Možda ćete čuti drugi klik.
- Provjerite je li cijeli prozorčić požutio.
- Zatim polako brojite do 5.
- Zatim podignite brizgalicu s kože, injekcija je završena.

Ako prozorčić nije potpuno požutio, uklonite brizgalicu i nazovite svog zdravstvenog radnika.

⚠ Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim zdravstvenim radnikom.

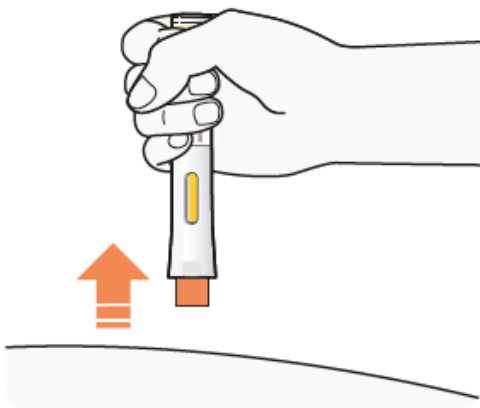


Nabor kože nije potrebno uhvatiti kod primjene u odraslih i djece u dobi od 12 ili više godina.

C5. Uklonite brizgalicu

- Nakon što završite injekciju, povucite brizgalicu ravno prema gore da biste je uklonili s kože i odmah je zbrinite kako je opisano u dijelu D.
- Ako na mjestu injiciranja vidite krv, nježno pritisnite komad pamučne vate ili gaze.

⚠ Nemojte trljati kožu nakon injekcije.



D. Odložite

- Brizgalice (u kojima se nalazi igla) i žute zatvarače odložite u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.

Nemojte odlagati (bacati) brizgalice (u kojima se nalazi igla) i žute zatvarače u kućni otpad.



Nemojte vraćati žuti zatvarač na brizgalicu.

