

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 100 mg depemokimaba.

Depemokimab je rekombinantno humanizirano (IgG1 kapa) monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 0,2 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna, žuta do smeđa, bistra do opalescentna otopina s pH 6,0 i osmolalnošću 350 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Astma

EXDENSUR je indiciran kao dodatna terapija održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2 koju karakterizira prisutnost eozinofila u krvi u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana unatoč liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja kod astme (vidjeti dio 5.1).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

EXDENSUR je indiciran kao dodatna terapija uz intranazalne kortikosteroide za liječenje odraslih bolesnika s teškim KRSsNP-om kojima sistemski kortikosteroidi i/ili kirurški zahvat ne omogućuju dovoljno dobru kontrolu bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek trebaju propisati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju astme ili KRSsNP-a.

Doziranje

Ovaj je lijek namijenjen za dugoročno liječenje. Odluku o nastavku liječenja treba donositi najmanje jednom godišnje na temelju bolesnikove razine kontrole bolesti.

Astma

Odrasli i adolescenti u dobi od 12 ili više godina

Preporučena doza depemokimaba iznosi 100 mg, a primjenjuje se supkutano jedanput svakih 6 mjeseci.

KRSsNP

Odrasli

Preporučena doza depemokimaba iznosi 100 mg, a primjenjuje se supkutano jedanput svakih 6 mjeseci.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primijeniti što je prije moguće. Ako se propuštena doza primijeni mjesec ili više dana nakon planiranog datuma, injekcije treba nastaviti primjenjivati svakih 6 mjeseci od datuma kad je propuštena doza primijenjena.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Astma

Sigurnost i djelotvornost depemokimaba u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

KRSsNP

Nema relevantne primjene depemokimaba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje KRSsNP-a.

Način primjene

Napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka namijenjene su isključivo za supkutanu injekciju.

Odrasli ili adolescentni bolesnici mogu sami primijeniti ovaj lijek ili im ga može dati njegovatelj ako njihov zdravstveni radnik to smatra prikladnim i ako su bolesnik ili njegovatelj prošli obuku o tehnici injiciranja.

Kod samostalne su primjene preporučena mjesta injiciranja bedro ili abdomen, izuzev područja 5 cm oko pupka. Njegovatelj otopinu može primijeniti i u nadlakticu. Lijek se ne smije injicirati u područja na kojima je koža prekrivena modricama, eritematozna, otvrdnula ili osjetljiva na dodir.

Cjelovite upute za primjenu lijeka navode se u uputama za uporabu koje se nalaze na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Reakcije preosjetljivosti

Nakon primjene depemokimaba mogu se javiti reakcije preosjetljivosti, kao što su anafilaksija i angioedem (vidjeti dio 4.8). Te se reakcije mogu javiti unutar nekoliko sati nakon primjene, no neke se mogu javiti i kasnije (tj. nakon nekoliko dana). U slučaju reakcije preosjetljivosti preporučuje se odgovarajuće liječenje, kako je klinički indicirano. Nakon ponovne primjene depemokimaba preporučuje se praćenje kako bi se uočili znakovi rekurentnih reakcija preosjetljivosti. U slučaju teške ili rekurentne reakcije preosjetljivosti treba razmotriti trajnu obustavu liječenja depemokimabom.

Akutne egzacerbacije astme

Depemokimab se ne smije koristiti za liječenje akutnih simptoma ili akutnih egzacerbacija astme.

Tijekom liječenja depemokimabom mogu se javiti neželjeni simptomi povezani s astmom ili egzacerbacije astme. Preporučuje se bolesnike uputiti da zatraže savjet liječnika ako im astma i dalje nije pod kontrolom ili se pogorša nakon početka liječenja depemokimabom.

Kortikosteroidi

Ne preporučuje se naglo prekinuti osnovnu terapiju (uključujući sistemske i inhalacijske kortikosteroide) nakon uvođenja depemokimaba. Ako je to prikladno, doze osnovnih terapija moraju se smanjivati postupno i pod nadzorom liječnika.

Parazitske infekcije (helmintijaze)

Eozinofili mogu sudjelovati u imunosnom odgovoru na neke helmintijaze. Bolesnici s postojećom helmintijazom nisu bili uključeni u program kliničkih ispitivanja. Bolesnike s helmintijazom treba liječiti prije uvođenja depemokimaba. Ako se bolesnici zaraze tijekom liječenja depemokimabom i ne odgovore na terapiju antihelminticima, treba razmotriti odgodu sljedeće doze depemokimaba dok se infekcija ne povuče.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Polisorbati

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 80 po dozi od 100 mg (vidjeti dio 2.). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Potencijal za interakcije s drugim lijekovima smatra se malim jer se depemokimab katabolizira putem proteolitičkih enzima koji su prisutni po cijelom tijelu, a ne samo u jetrenom tkivu. Rizik od interakcije između lijeka i bolesti zbog neizravnog utjecaja na ekspresiju gena za citokrom P450 (CYP450) ili prijenosnike također se smatra malim jer je depemokimab specifično usmjeren na citokin interleukin-5 (IL-5).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su dostupni ograničeni podaci o primjeni depemokimaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama u kojima se ciljano djelovalo na signalizaciju putem IL-5 ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Za monoklonska se protutijela poput depemokimaba očekuje linearan porast prijenosa kroz posteljicu s povećanjem stupnja trudnoće.

Iz predostrožnosti je poželjno izbjegavati primjenu lijeka EXDENSUR tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se depemokimab u majčino mlijeko u ljudi. Poznato je da se prvih nekoliko dana nakon poroda ljudska IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko i da njihove koncentracije ubrzo nakon toga padaju na nisku razinu; stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se EXDENSUR može koristiti tijekom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve štetne učinke liječenja protutijelima na IL-5 na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene kod primjene depemokimaba lokalne su reakcije na mjestu injiciranja (2%).

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku (Tablica 1) prikazane su nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja.

Učestalost se definira kao: 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 $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Kad je to relevantno, unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	sistemske reakcije na primjenu (nealergijske)	često
	lokalne reakcije na mjestu injiciranja	često

Opis odabranih nuspojava*Sistemske reakcije (alergijske)*

Kod primjene drugih monoklonskih protutijela usmjerenih na IL-5 ili njegov receptor prijavljene su reakcije preosjetljivosti, kao što su anafilaksija i angioedem. S obzirom na iskustvo s tom skupinom lijekova, moguća je pojava takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Sistemske reakcije (nealergijske)

Nealergijske reakcije na primjenu lijeka (npr. glavobolja, umor, osip) prijavljene su u 1% bolesnika koji su primali depemokimab u cjelokupnom programu kliničkog razvoja lijeka. U 52-tjednim placebom kontroliranim ispitivanjima kod astme i KRSsNP-a sistemske nealergijske reakcije prijavljene su u < 1% bolesnika koji su primali depemokimab.

Sistemske reakcije (nealergijske) prijavljene kod primjene depemokimaba nisu bile ozbiljne te su bile blage ili umjerene težine. Većina je događaja bila prolazna, pa se tako 88% njih povuklo za ≤ 7 dana, dok se 67% povuklo ≤ 2 dana nakon nastupa.

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, eritem, oticanje, svrbež) prijavljene su u 2% bolesnika koji su primali depemokimab u cjelokupnom programu kliničkog razvoja lijeka. Reakcije prijavljene kod primjene depemokimaba nisu bile ozbiljne te su bile blage i prolazne (79% događaja povuklo se za ≤ 7 dana, pri čemu se većina (56%) događaja povukla ≤ 2 dana nakon nastupa).

U placebom kontroliranim ispitivanjima kod astme i KRSsNP-a lokalne reakcije na mjestu injiciranja prijavljene su u 1% bolesnika koji su primali depemokimab, u usporedbi s < 1% onih koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

U dvama placebom kontroliranim ispitivanjima kod astme (SWIFT-1 i SWIFT-2) u trajanju od 52 tjedna depemokimab je primalo 15 adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina). Sigurnosni profil načelno je bio sličan onom opaženom u odraslih. Nisu utvrđene nikakve dodatne nuspojave.

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

Supkutano su primijenjene jednokratne doze do 300 mg bez znakova toksičnosti povezanih s dozom.

Nema posebne terapije za predoziranje depemokimabom. U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti potpuno uz odgovarajući nadzor po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, ostali sistemski lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, ATK oznaka: R03DX12

Mehanizam djelovanja

Depemokimab ciljano djeluje na ljudski IL-5 s afinitetom vezanja od 10,5 pM i tako onemogućuje njegovo vezivanje za alfa lanac IL-5 receptora koji se eksprimiraju na staničnoj površini, pri čemu pokazuje pikomolarnu potentnost (IC50: 4 pM) *in vitro*. Depemokimab sadrži trostruku aminokiselinsku supstituciju (YTE) u kristalizirajućem fragmentu (Fc regiji) koja pospješuje vezivanje za neonatalni Fc receptor i tako produljuje njegov poluvijek u odnosu na divlji tip IgG1 protutijela.

IL-5 pleiotropni je citokin s dokazanim djelovanjem na eozinofile i druge imunosne i strukturne stanice. Kod teške astme inhibicija IL-5 dokazano poboljšava integritet epitela te smanjuje stvaranje sluznih čepova i preoblikovanje tkiva. Međutim, mehanizam djelovanja još nije definitivno utvrđen.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom farmakološkom ispitivanju provedenom u bolesnika s blagom do umjerenom astmom jednokratna supkutana doza od 100 mg depemokimaba uzrokovala je brzo smanjenje broja eozinofila u krvi. Pri prvoj ocjeni nakon primjene lijeka, koja je provedena 24 sata nakon primjene, broj eozinofila u krvi smanjio se za 54% u odnosu na placebo.

U ispitivanjima faze 3 kod astme i KRSsNP-a ta su se smanjenja broja eozinofila u krvi održala tijekom cijelog razdoblja liječenja te su u 52. tjednu iznosila 79% odnosno 85% u odnosu na placebo.

Imunogenost

Među bolesnicima koji su primili najmanje jednu dozu depemokimaba od 100 mg primijenjenu supkutano svakih 6 mjeseci, 9% (44/499) bolesnika s astmom (SWIFT-1 i SWIFT-2) i 8% (21/272) bolesnika s KRSsNP-om (ANCHOR-1 i ANCHOR-2) bilo je pozitivno na protutijela na depemokimab tijekom 52-tjednih ispitivanja.

Postotak bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek iznosio je 9% (55/622) u 52-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja kod astme (AGILE; n = 395 na temelju podataka prikupljenih tijekom 104 tjedna).

U placebo kontroliranim ispitivanjima kod astme i KRSsNP-a te u 52-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja kod astme (AGILE) < 1% bolesnika (n = 7) bilo je pozitivno na neutralizirajuća protutijela.

Protutijela na lijek utvrđena su često. Nisu opaženi dokazi utjecaja protutijela na lijek na farmakokinetiku, farmakodinamiku, djelotvornost ni sigurnost, no podaci su još uvijek ograničeni.

Astma

Djelotvornost depemokimaba ocjenjivala se u 2 replikacijska, randomizirana (u omjeru 2:1 za depemokimab u odnosu na placebo), dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s paralelnim skupinama u trajanju od 52 tjedna (SWIFT-1 i SWIFT-2). U tim su dvama ispitivanjima sudjelovali bolesnici u dobi od 12 ili više godina s astmom i upalom tipa 2 koju je karakterizirao eozinofilni fenotip. U ispitivanjima se depemokimab primjenjivao kao dodatak standardnoj terapiji, a davao se u dozi od 100 mg supkutano, jedanput svakih 6 mjeseci, uz ukupno 2 doziranja. Bolesnici su morali imati najmanje 2 egzacerbacije astme koje su zahtijevale liječenje sistemskim kortikosteroidima (SKS) u proteklih 12 mjeseci dok su primali umjerenu do visoku dozu IKS-a (≥ 440 μg flutikazonpropionata ili ekvivalent) plus najmanje jednu dodatnu terapiju održavanja za astmu. Bolesnici su usto morali imati i broj eozinofila u krvi ≥ 150 stanica/ μl pri probiru odnosno dokumentiranu vrijednost od ≥ 300 stanica/ μl unutar godinu dana prije uključivanja u ispitivanje te smanjenu plućnu funkciju na početku ispitivanja (FEV_1 prije bronhodilatacije $< 80\%$ predviđene uobičajene vrijednosti u odraslih, odnosno $\text{FEV}_1 < 90\%$ ili omjer $\text{FEV}_1:\text{FVC} < 0,8$ u adolescenata). Uključivanje u ispitivanje nije bilo uvjetovano minimalnim početnim rezultatom upitnika za ocjenu kontrole astme (engl. *Asthma Control Questionnaire-5*, ACQ-5). Depemokimab se primjenjivao kao dodatak osnovnoj terapiji za astmu koja se nastavila primjenjivati tijekom cijelog ispitivanja. Potpuni skup podataka za analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS) obuhvaćao je populaciju od 762 randomizirana bolesnika koja su primila najmanje jednu dozu depemokimaba ili placebo u dvama ispitivanjima kod astme (382 u ispitivanju SWIFT-1 i 380 u ispitivanju SWIFT-2).

Demografske i početne značajke bolesnika iz tih dvaju ispitivanja navedene su u Tablici 2.

Tablica 2. Demografske i početne značajke (FAS populacija)

	SWIFT-1 (N = 382)	SWIFT-2 (N = 380)
Dob (god.) bolesnika, srednja vrijednost (SD)	54 (14,2)	53 (16,2)
Bolesnici u dobi od ≥ 65 godina, n (%)	98 (26)	96 (25)
Ženski spol, n (%)	223 (58)	241 (63)
Bijelci, n (%)	316 (83)	272 (72)
Trajanje astme, godine, srednja vrijednost (SD)	22 (16,2)	25 (18,5)
Srednja postotna vrijednost predviđenog FEV ₁ prije bronhodilatacije (SD)	62 (15,2)	62 (15,9)
Srednja postotna vrijednost reverzibilnosti (SD)	17 (15,3)	18 (17,4)
Srednja vrijednost broja egzacerbacija u protekloj godini (SD)	2,2 (0,69)	2,7 (1,92)
Broj eozinofila, stanica/ μ l, medijan (minimum; maksimum)	310 (20; 2360)	340 (10; 4440)
Ukupna vrijednost IgE, U/ μ l, medijan (minimum; maksimum)	185 (1,9; 12 142)	180 (2,2; 16 198)
Srednja vrijednost ukupnog SGRQ rezultata (SD), raspon od 0 do 100	44,3 (20,70)	44,5 (18,69)
Bolesnici s početnim ACQ rezultatom $\geq 1,5$, n (%)	280 (75)	279 (75)
Umjerena doza IKS-a, n (%) ^a	179 (47)	154 (41)
Visoka doza IKS-a, n (%) ^a	203 (53)	226 (59)
IKS + LAMA + LABA, n (%)	95 (25)	127 (33)
OKS za terapiju održavanja, n (%)	21 (5)	19 (5)

FAS = potpuni skup podataka za analizu, FEV₁ (engl. *forced expiratory volume in 1 second*) = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi, IgE = imunoglobulin E, SGRQ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*) = upitnik o bolestima dišnih putova bolnice St. George, ACQ-5 = upitnik za ocjenu kontrole astme, IKS = inhalacijski kortikosteroid, OKS = oralni kortikosteroid, LABA (engl. *long-acting beta₂ agonist*) = dugodjelujući agonist beta₂ adrenergičkih receptora, LAMA (engl. *long-acting muscarinic antagonist*) = dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora

^a Umjerena doza IKS-a = FP u dozi od 440 μ g na dan ili ekvivalent; Visoka doza IKS-a = FP u dozi od > 440 μ g na dan ili ekvivalent

Egzacerbacije

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanjima SWIFT-1 i SWIFT-2 bio je anualizirana stopa klinički značajnih egzacerbacija tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja. Klinički značajna egzacerbacija definirala se kao pogoršanje astme koje je zahtijevalo primjenu SKS-a (intravenskih ili oralnih steroida tijekom najmanje 3 dana ili jednokratne intramuskularne doze kortikosteroida) i/ili hospitalizaciju i/ili posjet hitnoj službi. Bolesnici koji su već primali SKS kao terapiju održavanja morali su uzimati najmanje dvostruku dozu održavanja tijekom najmanje 3 dana. Svi bolesnici s egzacerbacijom liječili su se SKS-om. Većina bolesnika (95% za SWIFT-1 i 92% za SWIFT-2) dovršila je ispitivanja.

U ispitivanjima SWIFT-1 i SWIFT-2 anualizirana stopa egzacerbacija astme bila je značajno niža u bolesnika koji su primali depemokimab nego u onih koji su primali placebo (Tablica 3). Postotak bolesnika s egzacerbacijom koja je zahtijevala hospitalizaciju i/ili posjet hitnoj službi u ispitivanjima SWIFT-1 i SWIFT-2 bio je manji među onima liječenima depemokimabom (1% odnosno 4%) nego među onima koji su primali placebo (8% odnosno 10%).

Tablica 3. Rezultati za egzacerbacije kao primarnu mjeru ishoda (FAS populacija)

	SWIFT-1		SWIFT-2	
	Depemokimab N = 250	Placebo N = 132	Depemokimab N = 252	Placebo N = 128
Anualizirana stopa egzacerbacija astme				
Postotak bolesnika s egzacerbacijom	32%	46%	32%	50%
Godišnja stopa egzacerbacija	0,46	1,11	0,56	1,08
Omjer stopa (95% CI)	0,42 (0,30; 0,59)		0,52 (0,36; 0,73)	
Postotno smanjenje (95% CI)	58% (41; 70)		48% (27; 64)	
p-vrijednost	< 0,001		< 0,001	

FAS = potpuni skup podataka za analizu

Sekundarne mjere ishoda

Dodatne ocjene djelotvornosti uključivale su kvalitetu života vezanu uz zdravlje, koja se mjerila upitnikom o bolestima dišnih putova bolnice St. George (SGRQ), kontrolu astme, koja se mjerila upitnikom za ocjenu kontrole astme (ACQ-5), te plućnu funkciju (FEV₁ prije bronhodilatacije). U Tablici 4 navode se rezultati za te sekundarne mjere ishoda u FAS populaciji iz ispitivanja SWIFT-1 i SWIFT-2.

Tablica 4. Rezultati za sekundarne mjere ishoda (FAS populacija)

Tablica 4. Rezultati za sekundarne mjere ishoda (FAS populacija)				
	SWIFT-1		SWIFT-2	
	Depemokimab N = 250	Placebo N = 132	Depemokimab N = 252	Placebo N = 128
Ukupan rezultat upitnika o bolestima dišnih putova bolnice St. George (SGRQ) u 52. tjednu				
n ^a	224	114	224	116
Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-13,0 (1,11)	-9,7 (1,55)	-14,8 (1,04)	-12,5 (1,46)
Prilagođena razlika između liječenja ^b	-3,4		-2,3	
(95% CI)	(-7,1; 0,4)		(-5,8; 1,2)	
Rezultat upitnika za ocjenu kontrole astme (ACQ-5) u 52. tjednu				
n ^a	224	114	224	116
Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-0,82 (0,066)	-0,77 (0,091)	-0,81 (0,065)	-0,70 (0,091)
Prilagođena razlika između liječenja ^b	-0,04		-0,11	
(95% CI)	(-0,27; 0,18)		(-0,33; 0,11)	
FEV ₁ prije bronhodilatacije (ml) u 52. tjednu				
n ^a	224	115	226	112
Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	160 (26,3)	160 (36,4)	240 (28,6)	184 (40,7)
Prilagođena razlika između liječenja ^b	-1		56	
(95% CI)	(-89; 88)		(-43; 154)	

FAS = potpuni skup podataka za analizu, LS (engl. *Least Squares*) = metoda najmanjih kvadrata,

FEV₁ = forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi

^a Broj bolesnika s podacima pogodnima za analizu u navedenoj vremenskoj točki

^b Prilagođena razlika između liječenja (depemokimab u odnosu na placebo)

Otvoreni produžetak ispitivanja kod astme (AGILE)

Bolesnici koji su dovršili ispitivanje SWIFT-1 ili SWIFT-2 mogli su se uključiti u otvoreni produžetak ispitivanja (AGILE) u sklopu kojega su svi primili do dvije doze depemokimaba tijekom dodatna 52 tjedna. Prema analizi podataka iz ispitivanja AGILE (n = 629), anualizirana stopa egzacerbacija iznosila je 0,56 (95% CI: 0,49; 0,65).

Kronični rinosinusitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Djelotvornost depemokimaba u odraslih bolesnika s KRSsNP-om ocjenjivala se u 2 replikacijska, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja s paralelnim skupinama u trajanju od 52 tjedna (ANCHOR-1 i ANCHOR-2). U tim se ispitivanjima ocjenjivala djelotvornost depemokimaba kao dodatka standardnoj terapiji, primijenjenog u dozi od 100 mg supkutano, jedanput svakih 6 mjeseci, uz ukupno 2 doziranja. Bolesnici su morali primiti sistemske kortikosteroide (SKS) u bilo kojem trenutku tijekom prethodne 2 godine i/ili imati medicinsku kontraindikaciju/intoleranciju na SKS i/ili dokumentiran kirurški zahvat zbog nosnih polipa prije probira. Randomizirani bolesnici morali su na početku ispitivanja imati obostrani endoskopski rezultat za nosne polipe ≥ 5 od maksimalno 8 bodova, pri čemu je minimalni rezultat za svaku nosnu šupljinu morao biti 2, te srednju vrijednost rezultata za opstrukciju nosa ≥ 2 na verbalnoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Verbal Response Scale*, VRS). Osim opstrukcije nosa, uključivanje u ispitivanje nije bilo uvjetovano nikakvim drugim simptomima ili kvalitetom života pri randomizaciji. Potpuni skup podataka za analizu (FAS) obuhvaćao je populaciju od ukupno 528 bolesnika (271 u ispitivanju ANCHOR-1 i 257 u ispitivanju ANCHOR-2).

Demografske i početne značajke bolesnika iz tih dvaju ispitivanja navedene su u Tablici 5 u nastavku:

Tablica 5. Demografske i početne značajke (FAS populacija)

	ANCHOR-1 N = 271	ANCHOR-2 N = 257
Dob (god.) bolesnika, srednja vrijednost (SD)	54 (13,4)	50 (12,9)
Bolesnici u dobi od ≥ 65 godina, n (%)	57 (21)	43 (17)
Ženski spol, n (%)	83 (31)	80 (31)
Bijelci, n (%)	185 (70)	197 (77)
Trajanje (god.) KRSsNP-a, srednja vrijednost (SD)	13 (11,2)	11 (8,7)
Broj eozinofila u krvi, stanica/ μ l, medijan (minimum; maksimum)	360 (10; 10 550)	360 (30; 1 670)
Intranasalni kortikosteroidi, n (%)	265 (98)	249 (97)
Bolesnici s ≥ 1 prethodnim kirurškim zahvatom zbog nosnih polipa, n (%)	171 (63)	162 (63)
SKS za nosne polipe u proteklih 12 mjeseci, n (%)	190 (70)	172 (67)
Medicinska kontraindikacija/intolerancija na SKS, n (%)	11 (4)	13 (5)
Astma, n (%)	161 (59)	131 (51)
AERD, n (%)	43 (16)	42 (16)
Ukupan endoskopski rezultat za nosne polipe ^{a,b,c} , srednja vrijednost (SD), maksimalan rezultat = 8	6,0 (1,35)	5,9 (1,29)
VRS rezultat za opstrukciju nosa ^{a,d} , srednja vrijednost (SD), maksimalan rezultat = 3	2,5 (0,48)	2,6 (0,42)
VRS rezultat za gubitak osjeta mirisa ^{a,d} , srednja vrijednost (SD), maksimalan rezultat = 3	2,7 (0,55)	2,8 (0,41)
Ukupan SNOT-22 rezultat ^{a,e} , srednja vrijednost (SD), maksimalan rezultat = 110	57,4 (22,15)	60,1 (19,95)
Bolesnici s ukupnim SNOT-22 rezultatom ≥ 40 , n (%)	204 (75)	207 (81)

FAS = potpuni skup podataka za analizu, KRSsNP = kronični rinosinusitis s nosnim polipima, SKS = sistemski kortikosteroid, AERD (engl. *aspirin-exacerbated respiratory disease*) = aspirinom pogoršana bolest dišnih putova, VRS = verbalna ocjenska ljestvica, SNOT-22 (engl. *Sino-Nasal Outcome Test*) = test za ocjenu sinonazalnih ishoda

^a Viši rezultati ukazuju na težu bolest.

^b Prema ocjeni neovisnih zaslijepljenih ocjenjivača.

^c Rezultat za nosne polipe zbroj je rezultata za obje nosnice (na ljestvici od 0 do 8), pri čemu je svakoj nosnici dodijeljena jedna od sljedećih ocjena: 0 = bez polipa; 1 = mali polipi u srednjem nosnom hodniku koji ne sežu ispod donje granice srednje nosne školjke; 2 = polipi koji sežu ispod donje granice srednje nosne školjke; 3 = veliki polipi koji sežu do donje granice donje nosne školjke ili polipi koji se nalaze medijalno u odnosu na srednju nosnu školjku; 4 = veliki polipi koji uzrokuju gotovo potpunu kongestiju/opstrukciju donjeg nosnog hodnika.

^d Prema svakodnevnim ocjenama bolesnika na ljestvici od 0 do 3, kod koje 0 = bez simptoma, 1 = blagi simptomi, 2 = umjereni simptomi, 3 = teški simptomi.

^e SNOT-22 test je za ocjenu kvalitete života vezane uz zdravlje koji se sastoji od 22 stavke raspoređene u 6 domena simptoma i utjecaj KRSsNP-a (nosni, izvannosni i ušni/facijalni simptomi, spavanje, umor, emocionalne posljedice). Viši rezultati ukazuju na lošiju kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

Ukupan endoskopski rezultat za nosne polipe i VRS rezultat za opstrukciju nosa

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u obama ispitivanjima bile su promjena ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe (na ljestvici od 0 do 8) od početka ispitivanja do 52. tjedna prema ocjeni zaslijepljenih središnjih ocjenjivača te promjena srednje vrijednosti početnog VRS rezultata za opstrukciju nosa (na ljestvici od 0 do 3 [0 = bez simptoma, 1 = blagi simptomi, 2 = umjereni simptomi, 3 = teški simptomi]) u razdoblju od 49. do 52. tjedna prema ocjenama koje su bolesnici svakodnevno unosili u svoj dnevnik. Rezultati za koprimarne mjere ishoda u ispitivanjima ANCHOR-1 i ANCHOR-2 navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6. Rezultati za koprimarne mjere ishoda (FAS populacija)

	ANCHOR-1		ANCHOR-2	
	Depemokimab N = 143	Placebo N = 128	Depemokimab N = 129	Placebo N = 128
Ukupan endoskopski rezultat za nosne polipe u 52. tjednu ^{a,b}				
n ^c	128	120	120	115
Srednja (LS) vrijednost (SE)	5,4 (0,14)	6,2 (0,15)	5,4 (0,14)	6,0 (0,15)
Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-0,6 (0,14)	0,2 (0,15)	-0,5 (0,14)	0,1 (0,15)
Prilagođena razlika između liječenja ^d (95% CI)	-0,7 (-1,1; -0,3)		-0,6 (-1,0; -0,2)	
p-vrijednost	< 0,001		0,004	
Srednja vrijednost VRS rezultata za opstrukciju nosa od 49. do 52. tjedna ^{a,b}				
n ^c	125	116	119	111
Srednja (LS) vrijednost (SE)	1,77 (0,079)	2,00 (0,083)	1,83 (0,076)	2,07 (0,078)
Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (SE)	-0,76 (0,079)	-0,53 (0,083)	-0,77 (0,076)	-0,53 (0,078)
Prilagođena razlika između liječenja ^d (95% CI)	-0,23 (-0,46; 0,00 ^e)		-0,25 (-0,46; -0,03)	
p-vrijednost	0,047		0,025	

FAS = potpuni skup podataka za analizu, LS = metoda najmanjih kvadrata, VRS = verbalna ocjenska ljestvica.

^a Bolesnicima koji su prije vremenske točke od interesa podvrgnuti kirurškom zahvatu na nosu ili koji su uzimali neku drugu terapiju održavanja koja djeluje na upalu tipa 2 (uključujući biološke terapije indicirane za KRSsNP, kronično liječenje sistemskim kortikosteroidima i liječenje intranazalnim kortikosteroidima) dodijeljen je najgori mogući rezultat za relevantna mjerila pri svim ocjenama nakon kirurškog zahvata ili uvođenja druge terapije održavanja koja djeluje na upalu tipa 2.

^b Prema analizama utemeljenima na modelu miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima (engl. *Mixed Model Repeat Measures*, MMRM) u kojemu su kovarijate bile terapija, početni rezultat, logaritamska vrijednost [log(e)] početnog broja eozinofila u krvi, regija, prethodni kirurški zahvat zbog nosnih polipa, posjet i interakcije između posjeta i početne vrijednosti te posjeta i terapije.

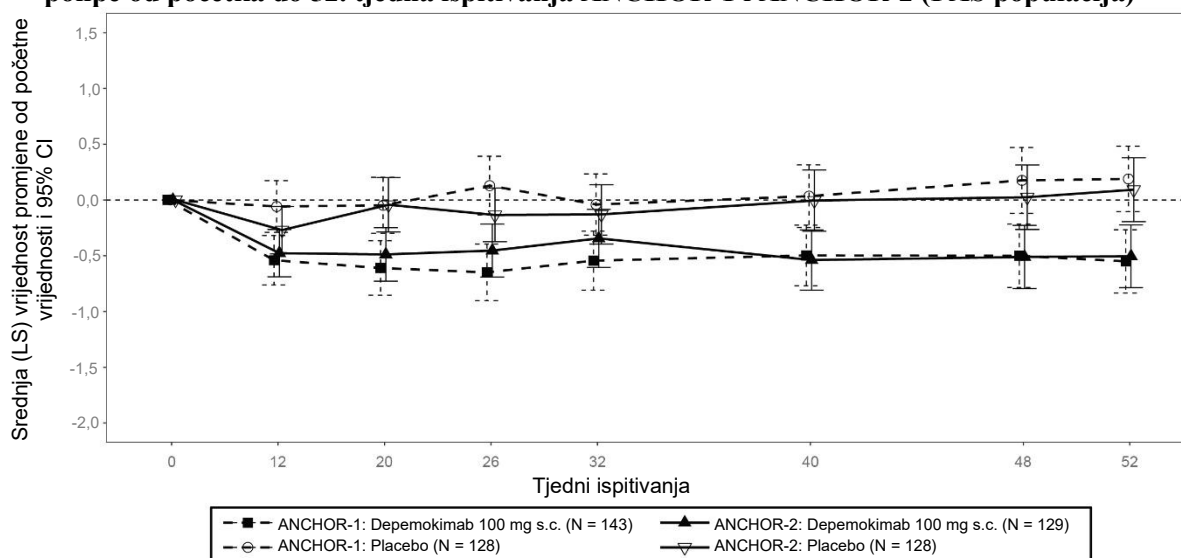
^c Broj bolesnika s podacima pogodnima za analizu u navedenoj vremenskoj točki

^d Prilagođena razlika između liječenja (depemokimab u odnosu na placebo)

^e Gornja granica intervala pouzdanosti od 95% predstavlja zaokružen broj od -0,003.

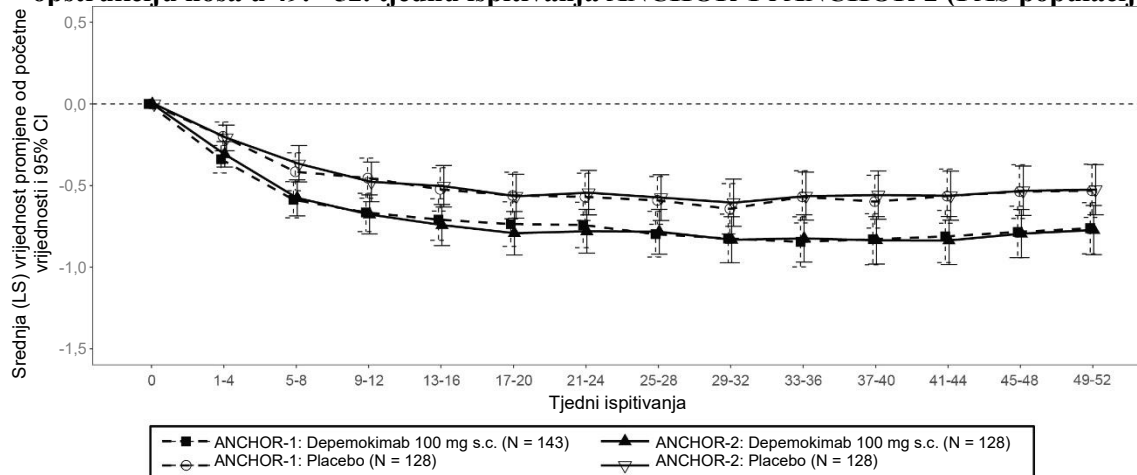
U analizama podataka iz pojedinačnih ispitivanja ANCHOR-1 i ANCHOR-2 razlika između liječenja u korist depemokimaba opažena je već u 12. tjednu (prva ocjena) s obzirom na ukupan endoskopski rezultat za nosne polipe te u 1. - 4. tjednu (prva ocjena) s obzirom na srednju vrijednost VRS rezultata za opstrukciju nosa te se održala sve do 52. tjedna (Slika 1 i Slika 2).

Slika 1. Srednja (LS) vrijednost promjene (95% CI) ukupnog endoskopskog rezultata za nosne polipe od početka do 52. tjedna ispitivanja ANCHOR-1 i ANCHOR-2 (FAS populacija)



LS = metoda najmanjih kvadrata, FAS = potpuni skup podataka za analizu

Slika 2. Srednja (LS) vrijednost promjene (95% CI) početnog srednjeg VRS rezultata za opstrukciju nosa u 49. - 52. tjednu ispitivanja ANCHOR-1 i ANCHOR-2 (FAS populacija)

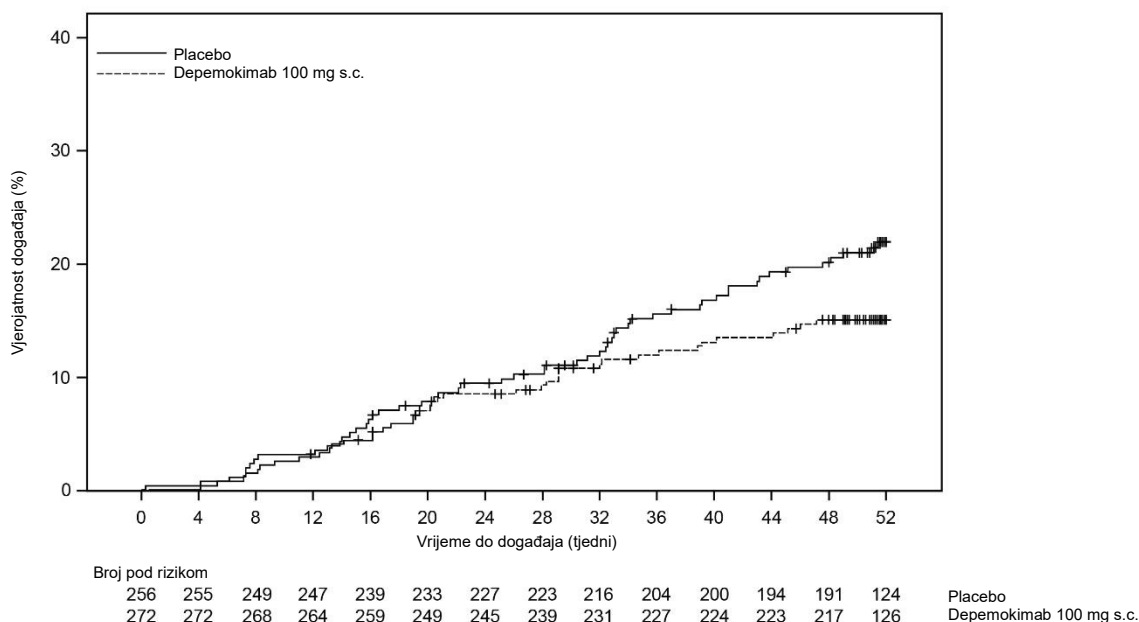


LS = metoda najmanjih kvadrata; VRS = verbalna ocjenska ljestvica; FAS = potpuni skup podataka za analizu

Kirurški zahvat na nosu, liječenje sistemskim kortikosteroidima, uvođenje druge terapije održavanja za KRSsNP koja djeluje na upalu tipa 2

U dvama ispitivanjima iz programa ANCHOR ključnu sekundarnu mjeru ishoda koja je uključivala udio bolesnika kojima je bio potreban kirurški zahvat na nosu (proveden ili planiran) ili kojima je uvedena neka druga terapija održavanja koja djeluje na upalu tipa 2 (uključujući biološke terapije indicirane za KRSsNP, kronično liječenje sistemskim kortikosteroidima i liječenje intranazalnim kortikosteroidima) postiglo je 16% (44/272) bolesnika u skupini liječenoj depemokimabom i 22% (56/256) u onoj koja je primala placebo (smanjenje rizika za 27%; HR: 0,735; 95% CI: 0,495; 1,092; Slika 3). Udio bolesnika koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu na nosu ili kojima je uvedena neka druga terapija održavanja za KRSsNP koja djeluje na upalu tipa 2 iznosio je 12% (33/272) u skupini liječenoj depemokimabom te 17% (43/256) u onoj koja je primala placebo, što ukazuje na smanjenje rizika za 29% (HR: 0,713; 95% CI: 0,453; 1,124).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog kirurškog zahvata zbog nosnih polipa (provedenog ili planiranog) ili uvođenja neke druge terapije održavanja za KRSsNP koja djeluje na upalu tipa 2¹ do 52. tjedna (objedinjena FAS populacija)



KRSsNP = kronični rinosinusitis s nosnim polipima, FAS = potpuni skup podataka za analizu
¹Druge terapije održavanja koja djeluje na upalu tipa 2 uključuje biološke terapije indicirane za KRSsNP, kronično liječenje sistemskim kortikosteroidima i liječenje intranazalnim kortikosteroidima.

U dvama ispitivanjima iz programa ANCHOR udio bolesnika kojima je bio potreban najmanje 1 ciklus SKS-a za KRSsNP odnosno neka druga terapija održavanja za KRSsNP koja djeluje na upalu tipa 2 ili kirurški zahvat na nosu iznosio je 26% (72/272) u skupini liječenoj depemokimabom te 36% (92/256) u onoj koja je primala placebo (OR: 0,58; 95% CI: 0,40; 0,86).

Pedijatrijska populacija

Astma

U ispitivanjima SWIFT-1 i SWIFT-2 sudjelovalo je 30 adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina), od kojih je 15 primalo placebo, a 15 depemokimab 100 mg supkutano. U analizi objedinjenih podataka iz tih ispitivanja u adolescenata je nakon liječenja depemokimabom opaženo smanjenje stope klinički značajnih egzacerbacija za 43% u odnosu na placebo (omjer stopa: 0,57; 95% CI: 0,15; 2,13).

Kronični rinosinuitis s nosnim polipima (KRSsNP)

Nema dostupnih kliničkih podataka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka EXDENSUR u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje astme i KRSsNP -a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon supkutane primjene u bolesnika s astmom depemokimab je pokazao farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 10 mg do 300 mg. Nakon supkutane primjene depemokimaba u dozi od 100 mg svakih 6 mjeseci prosječna koncentracija (%CV) u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 5,9 µg/ml (28%) u bolesnika s astmom te 5,2 µg/ml (27%) u bolesnika s KRSsNP-om. Najniže koncentracije u 26. tjednu iznosile su 1,2 µg/ml (37%) u bolesnika s astmom i 1,0 µg/ml (36%) u bolesnika s KRSsNP-om.

Apsorpcija

Nakon jednokratne supkutane primjene (doza u rasponu od 2 do 300 mg) maksimalne opažene plazmatske koncentracije (C_{max}) postignute su nakon medijana od 8 do 14 dana. Nakon primjene jedne supkutane doze od 100 mg depemokimaba prosječni C_{max} (%CV) iznosio je 12,2 µg/ml (16%). Nakon dvokratne supkutane primjene jedanput svakih 6 mjeseci, kojom je postignuto stanje dinamičke ravnoteže, akumulacija depemokimaba bila je zanemariva (< 10%).

Distribucija

Nakon jednokratne supkutane primjene depemokimaba srednja vrijednost prividnog volumena distribucije iznosi 6 - 9 l.

Biotransformacija

Depemokimab je monoklonsko protutijelo koje se katabolizira djelovanjem proteolitičkih enzima koji su prisutni po cijelom tijelu, a ne samo u jetrenom tkivu.

Eliminacija

Nakon jednokratne supkutane primjene depemokimaba geometrijska srednja vrijednost njegova terminalnog poluvijeka kretala se u rasponu od 38 do 53 dana, a geometrijska srednja vrijednost prividnog klirensa u rasponu od 0,081 do 0,16 l na dan.

Posebne populacije

Tjelesna težina

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost depemokimabu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Tjelesna težina bila je glavna odrednica izloženosti depemokimabu te je zadovoljavala konvencionalnu alometriju s koeficijentom od 0,841 za CL/F i 0,887 za V/F, što je uobičajeno za monoklonska protutijela poput depemokimaba. U rasponu tjelesne težine od 54 do 108 kg (koji odgovara rasponu od 5. do 95. percentila) faktor promjene svih mjerila izloženosti iznosio je manje od 1,3. Stoga se utjecaj tjelesne težine na izloženost depemokimabu ne smatra klinički važnim unutar tog raspona tjelesne težine. Pri velikim tjelesnim težinama (140 - 160 kg) izloženost može biti dvostruko manja. U tih se bolesnika ne može isključiti smanjena djelotvornost.

Spol, etničko porijeklo

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da spol i rasa nisu imale klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku depemokimaba.

Starije osobe

Dostupni farmakokinetički podaci prikupljeni u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina, $N = 176$) iz svih kliničkih ispitivanja pokazali su da je farmakokinetika depemokimaba bila slična u odraslih bolesnika i bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (do 93 godine) na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku depemokimaba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Dostupni su ograničeni podaci ($n = 2$) o bolesnicima s eGFR-om < 30 ml/min/1,73 m², no vrijednosti CL/F za ta dva bolesnika nalazile su se unutar raspona opaženog u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije u značajnoj mjeri utjecati na klirens depemokimaba jer se on ne izlučuje putem bubrega.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku depemokimaba. Budući da se depemokimab razgrađuje djelovanjem proteolitičkih enzima prisutnih po cijelom tijelu, a ne samo u jetrenom tkivu, nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije utjecati na eliminaciju depemokimaba. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, početni biološki biljezi jetrene funkcije (alanin aminotransferaza [ALT], aspartat aminotransferaza [AST] i bilirubin) nisu imali klinički važnog učinka na prividni klirens depemokimaba.

Pedijatrijska populacija

Astma

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o pedijatrijskoj populaciji (15 adolescentnih bolesnika s astmom). Farmakokinetika depemokimaba u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bila je slična onoj u odraslih (vidjeti dio 4.2), a ključni farmakokinetički parametri prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Izvedeni sekundarni farmakokinetički parametri u bolesnika koji su primali depemokimab u supkutanoj dozi od 100 mg svakih 26 tjedana prema objedinjenim podacima iz ispitivanja SWIFT-1 i SWIFT-2

Parametar - geometrijska srednja vrijednost (%CV)	Adolescenti N = 15	Odrasli N = 479	Ukupno N = 494
AUC _{tau, ss} (μg*dan/ml)	1051 (31)	1082 (28)	1081 (28)
C _{av, ss} (μg /ml)	5,8 (31)	5,9 (28)	5,9 (28)
C _{max, 26-52} (μg/ml)	14,6 (30)	13,6 (28)	13,6 (28)
T _{max, 26-52} (dan)	10,8 (9)	13,7 (18)	13,6 (18)
C _{trough, 52.tj.} (μg/ml)	1,1 (39)	1,3 (38)	1,3 (38)
t _{1/2} (dani)	44,7 (9)	48,7 (10)	48,6 (10)

AUC_{tau,ss} = površina ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme tijekom intervala primjene u stanju dinamičke ravnoteže, C_{av,ss} = prosječna koncentracija tijekom intervala primjene, C_{max, 26-52} = maksimalna koncentracija tijekom drugog intervala primjene, T_{max, 26-52} = vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije tijekom drugog intervala primjene, C_{trough, 52.tj.} = najniža koncentracija na kraju druge primjene; t_{1/2} = poluvijek

Farmakokinetika depemokimaba nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika s astmom mlađih od 12 godina.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Postoji jasna veza između farmakokinetike depemokimaba i smanjenja broja eozinofila u krvi (farmakodinamika), pri čemu maksimalno dostižno smanjenje iznosi približno 85%, a koncentracija kojom se postiže 50% maksimalnog učinka (EC_{50}) 0,19 µg/ml. Koncentracija kojom se postizalo 90% maksimalnog učinka (EC_{90}) iznosila je 0,75 µg/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza s mjerama ishoda za sigurnosnu farmakologiju.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti ni reproduktivne toksičnosti depemokimaba.

U ispitivanjima na životinjama u kojima se ciljano djelovalo na signalizaciju putem IL-5 (npr. podaci o *knockout* životinjama i učinci ove skupine lijekova) nije opažen nikakav utjecaj na razvoj.

Nije vjerojatno da će lijek utjecati na plodnost muškaraca i žena jer nisu pronađeni nikakvi štetni histopatološki nalazi u reproduktivnim organima makaki majmuna pri razinama izloženosti dovoljno višima od maksimalne razine izloženosti u ljudi. Nije opažen utjecaj na sposobnost parenja i reprodukcije u mužjaka i ženki CD-1 miševa koji su primali analogno protutijelo koje inhibira aktivnost mišjeg IL-5.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
argininklorid
dinatrijev edetat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Ne tresti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica i napunjena štrcaljka mogu se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30°C), zaštićene od svjetlosti. Ako su bile izvan hladnjaka dulje od 7 dana, treba ih baciti.

Napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka moraju se upotrijebiti unutar 8 sati nakon otvaranja kutije. Ako se ne upotrijebe unutar 8 sati, treba ih baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) koja je uložena u napunjenu brizgalicu.

Veličina pakiranja:
1 napunjena brizgalica

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u staklenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (nehrđajući čelik) i pasivnim sigurnosnim štitnikom igle.

Veličina pakiranja:
1 napunjena štrcaljka

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene otopina se mora vizualno pregledati. Otopina se ne smije primijeniti ako je mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.

Nakon što se napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka izvade iz hladnjaka, treba pričekati najmanje 30 minuta prije injiciranja otopine da se brizgalica ili štrcaljka ugriju na sobnu temperaturu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irska

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

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/25/2007/001

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/25/2007/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Building 40
Conshohocken
Pennsylvania (PA) 19428
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana N. 90,
43056 Torrice
Italija

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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
depemokimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 ml otopine sadrži 100 mg depemokimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat, argininklorid, dinatrijev edetat, polisorbitat 80 (E 433) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte upotrijebiti ako je zaštitna naljepnica na kutiji potrgana.

PRITISNITE OVDJE DA BISTE OTVORILI

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Brizgalica se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C. Ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana, treba je baciti.

Napunjena brizgalica mora se upotrijebiti unutar 8 sati nakon što se izvadi iz pakiranja. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, treba je baciti.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2007/001

13. BROJ SERIJE

Lot

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

exdensur brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

EXDENSUR 100 mg injekcija
depemokimab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
depemokimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 ml otopine sadrži 100 mg depemokimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat, argininklorid, dinatrijev edetat, polisorbitat 80 (E 433) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte upotrijebiti ako je zaštitna naljepnica na kutiji potrgana.

PRITISNITE OVDJE DA BISTE OTVORILI

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljka se smije čuvati izvan hladnjaka najviše 7 dana ako je zaštićena od svjetlosti i ako se čuva na temperaturi ispod 30°C. Ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana, treba je baciti.

Napunjena štrcaljka mora se upotrijebiti unutar 8 sati nakon što se izvadi iz pakiranja. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, treba je baciti.

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**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2007/002

13. BROJ SERIJE

Lot

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

exdensur štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

EXDENSUR 100 mg injekcija
depemokimab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici depemokimab

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je EXDENSUR i za što se koristi

EXDENSUR sadrži djelatnu tvar depemokimab, koji je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrsti se za nju).

EXDENSUR se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja kod teške astme u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina. Koristi se u bolesnika kojima astma nije dovoljno dobro kontrolirana visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida i još jednim lijekom za kontrolu astme, a koji imaju upalu dišnih putova koja se zove upala tipa 2.

EXDENSUR se također koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP) u odraslih. KRSsNP je dugoročna upala nosa i sinusa kod koje mekane, bezbolne izrasline koje se zovu polipi blokiraju dišne putove i otežavaju disanje.

Bolesnici s određenim vrstama astme i KRSsNP-a imaju visoke razine proteina koji se zove interleukin-5 (IL-5), a koji sudjeluje u radu imunskog sustava (prirodnog obrambenog mehanizma tijela). IL-5 pospješuje proizvodnju i aktivaciju eozinofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica koje mogu uzrokovati upalu. Djelatna tvar u lijeku EXDENSUR, depemokimab, blokira IL-5. Na taj način smanjuje broj eozinofila u tijelu, čime pridonosi ublažavanju upale i poboljšanju simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati EXDENSUR

Nemojte primjenjivati EXDENSUR:

- ako ste **alergični** na depemokimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite se svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

EXDENSUR nije namijenjen za hitno ublažavanje simptoma i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnih poteškoća s disanjem koje se mogu javiti kod astme.

Kod nekih se osoba tijekom liječenja lijekom EXDENSUR mogu javiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili ako se pogorša nakon početka liječenja lijekom EXDENSUR.

Alergijske reakcije

Lijekovi ove vrste (monoklonska protutijela) mogu uzrokovati teške alergijske reakcije, kao što su anafilaksija i angioedem (osip, oticanje lica, grla ili usta, ubrzani otkucaji srca, znojenje, otežano disanje, kolaps ili gubitak svijesti) (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“). Te se reakcije mogu javiti unutar nekoliko sati nakon primjene lijeka EXDENSUR, a u nekim se slučajevima mogu javiti i nakon nekoliko dana.

- ➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati reakciju.

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

- ➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što primite EXDENSUR.

Parazitske infekcije

EXDENSUR može smanjiti otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako imate parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego što počnete primjenjivati EXDENSUR. Ako živite u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putujete u takvo područje:

- ➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 12 godina** za liječenje astme, kao ni u **djece ili adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje KRSsNP-a.

Drugi lijekovi i EXDENSUR

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu i KRSsNP

- ✖ **Nemojte naglo prestati** uzimati lijekove koje koristite za liječenje astme ili KRSsNP-a nakon što počnete primjenjivati EXDENSUR. Ti se lijekovi (naročito oni koji se zovu kortikosteroidi) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka EXDENSUR izlučiti u majčino mlijeko. Ako dojite, morate se posavjetovati s liječnikom prije nego što primijenite EXDENSUR.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

EXDENSUR sadrži polisorbate

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 80 po dozi od 100 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. **Obavijestite svog liječnika** ako imate bilo kakvih potvrđenih alergija.

EXDENSUR sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati EXDENSUR

EXDENSUR se primjenjuje injekcijom pod kožu (*supkutanom injekcijom*).

Preporučena doza

- **Astma** — Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina iznosi 100 mg. **Svakih 6 mjeseci primjenjuje se 1 injekcija.**
- **KRSsNP** — Preporučena doza za odrasle iznosi 100 mg. **Svakih 6 mjeseci primjenjuje se 1 injekcija.**

Kako primijeniti lijek

Upute za uporabu napunjene brizgalice nalaze se na poleđini ove upute o lijeku.

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi ili Vaš njegovatelj sami injicirati EXDENSUR te će u skladu s time Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako pravilno primijeniti taj lijek.

EXDENSUR možete injicirati pod kožu na području trbuha (abdomena) ili gornjeg dijela noge (bedra). Njegovatelj Vam EXDENSUR može primijeniti i u nadlakticu. Nemojte injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda.

- ➔ Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako imate poteškoća sa samostalnim injiciranjem ili ako niste sigurni jeste li pravilno injicirali lijek ili primijenili punu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti EXDENSUR

Ako Vam injekciju lijeka EXDENSUR obično daju liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik:

- ➔ javite se svom liječniku ili bolničkom osoblju što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin primjene lijeka.

Ako EXDENSUR obično primjenjujete Vi ili Vaš njegovatelj:

- ➔ injicirajte propuštenu dozu lijeka EXDENSUR što je prije moguće, a nakon toga nastavite primjenjivati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako je od vremena kad ste trebali primijeniti dozu prošlo mjesec ili više dana:

- ➔ injicirajte dozu lijeka EXDENSUR, a zatim nastavite primjenjivati lijek svakih 6 mjeseci od dana kad ste injicirali propuštenu dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Nemojte prestati primjenjivati EXDENSUR bez prethodnog savjetovanja s liječnikom

Nemojte prestati primjenjivati EXDENSUR ako Vam to nije savjetovao liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom EXDENSUR može uzrokovati povratak simptoma.

Ako Vam se simptomi pogoršaju dokimate injekcije lijeka EXDENSUR:

- ➔ obratite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog 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.

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

- svrbež (pruritus)
- glavobolja, umor ili osip koji se javljaju približno u vrijeme primjene injekcije
- reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, oticanje ili svrbež

Nuspojave koje su zabilježene kod primjene sličnih lijekova:

- teške alergijske reakcije, kao što su anafilaksija i angioedem (osip, oticanje lica, grla ili usta, ubrzani otkucaji srca, znojenje, otežano disanje, kolaps ili gubitak svijesti)

➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati reakciju.

➔ **Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako neka od navedenih nuspojava postane teška ili zabrinjavajuća ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku.**

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 EXDENSUR

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.

Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30°C), zaštićena od svjetlosti. Nakon 7 dana čuvanja izvan hladnjaka brizgalicu treba baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Napunjena brizgalica mora se upotrijebiti unutar 8 sati nakon otvaranja pakiranja. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, treba je baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EXDENSUR sadrži

- Djelatna tvar je depemokimab. Jedan ml otopine sadrži 100 mg depemokimaba.

- Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, argininklorid, dinatrijev edetat, polisorbit 80 (E 433) i voda za injekcije.

Kako EXDENSUR izgleda i sadržaj pakiranja

EXDENSUR dolazi u obliku 1 ml bezbojne, žute do smeđe, bistre do opalescentne otopine u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu.

EXDENSUR je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu brizgalicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
43056 Torrice
Italija

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

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

7. Upute za uporabu korak po korak

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici depemokimab za primjenu pod kožu

U ovim Uputama za uporabu opisuje se kako injicirati EXDENSUR.

Najprije pročitajte ove dijelove

Prije nego što upotrijebite EXDENSUR napunjenu brizgalicu, važno je da Vam zdravstveni radnik da upute za doziranje lijeka EXDENSUR i pokaže Vama (ili Vašem njegovatelju) kako pravilno koristiti brizgalicu.

Važne informacije

Pročitajte ove upute u cijelosti prije nego što upotrijebite brizgalicu. Ako se ne budete pridržavali ovih uputa, možda nećete primijeniti punu dozu lijeka.

Nemojte upotrijebiti EXDENSUR brizgalicu:

- ako je bila zamrznuta
- ako je pala ili je oštećena
- ako je zaštitna naljepnica na kutiji potrgana
- ako je istekao rok valjanosti (EXP)

Nemojte:

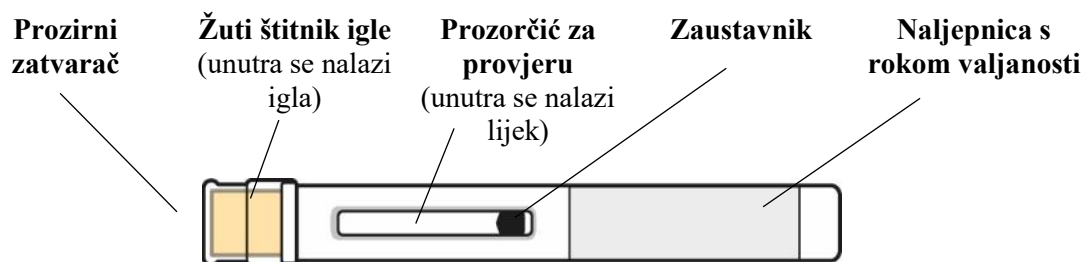
- tresti EXDENSUR brizgalicu
- dijeliti brizgalicu s drugima
- ponovno upotrijebiti istu brizgalicu
- izlagati brizgalicu toplini

Ako se dogodi bilo što od navedenoga, zbrinite EXDENSUR brizgalicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti te upotrijebite novu EXDENSUR brizgalicu.

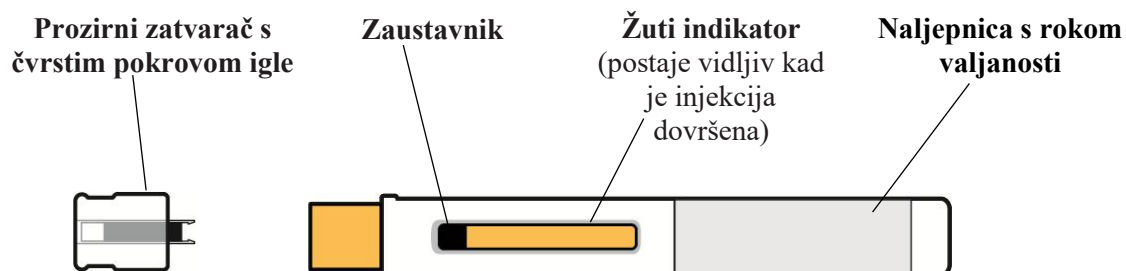
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece. Sadrži sitne dijelove.

Upoznajte se s EXDENSUR napunjenom brizgalicom

Prije uporabe



Nakon uporabe



Čuvanje

Brizgalicu čuvajte u pripadajućem pakiranju

EXDENSUR čuvajte u hladnjaku (2°C - 8°C) u originalnom pakiranju sve dok ne budete spremni primijeniti lijek. **Nemojte** ga zamrzavati.

EXDENSUR brizgalica u neotvorenom se pakiranju može čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C najviše 7 dana. Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, EXDENSUR se mora upotrijebiti unutar 7 dana. Nakon 7 dana brizgalicu treba baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Nakon što brizgalicu izvadite iz pakiranja

Nakon što se EXDENSUR brizgalica izvadi iz pakiranja, mora se upotrijebiti unutar 8 sati ili baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti. **Ne smije** se vraćati u hladnjak.

A. Priprema**A1****Pripremite potreban pribor****Uključeno u pakiranje**

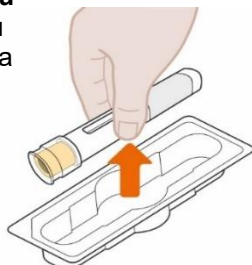
- EXDENSUR brizgalica

Nije uključeno u pakiranje

- tupfer natopljen alkoholom
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za oštre predmete (pogledajte Dio C za upute za odlaganje)

A2

Izvadite
napunjenu
brizgalicu
iz podloška

**Izvadite kutiju s brizgalicom iz hladnjaka**

- Držeći brizgalicu za središnji dio (pokraj prozorčića za provjeru) pažljivo je izvadite iz podloška.
- U ovom koraku **nemojte** skidati prozirni zatvarač igle.

A3

Provjerite
rok
valjanosti i
izgled lijeka

**Pregledajte napunjenu brizgalicu**

- Provjerite rok valjanosti. **Nemojte** upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
- Kroz prozorčić za provjeru pregledajte lijek u napunjenoj brizgalici. Lijek mora biti bistar i bezbojan do žute do smeđe boje.
- **Nemojte** injicirati lijek ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.
- Mjehurići zraka normalna su pojava. **Ne** morate ništa poduzimati ako ih vidite.
- **Nemojte** tresti brizgalicu.

A4

Pričekajte
30 minuta



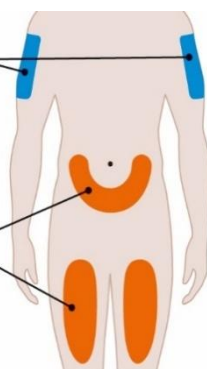
Pričekajte 30 minuta

- **Nemojte** skidati prozirni zatvarač.
- Stavite brizgalicu na čistu, ravnu površinu, podalje od izravne sunčeve svjetlosti i izvan dohvata djece.
- **Pričekajte 30 minuta** da se lijek ugrije na sobnu temperaturu prije injiciranja. Ako je lijek hladan, injekcija će biti bolnija.
- **Nemojte** zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako je bila izvan kutije dulje od 8 sati.

A5

Samo
njegovatelj ili
zdravstveni
radnik

Bolesnik,
njegovatelj ili
zdravstveni
radnik



Odaberite mjesto injiciranja

- Ako lijek primjenjujete sami, možete ga injicirati u bedra ili trbuh (abdomen).
- Njegovatelj ili zdravstveni radnik Vam ga može injicirati u nadlakticu, bedro ili abdomen.
- **Nemojte** sami injicirati lijek u nadlakticu jer ćete teže izbjeći pomicanje brizgalice tijekom injekcije.
- **Nemojte** injicirati lijek u područja na kojima je koža prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda.
- **Nemojte** injicirati lijek unutar 5 cm od pupka.

A6

Očistite mjesto injiciranja

- Operite ruke sapunom i vodom.
- Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se koža osuši na zraku.
- **Nemojte** mahati iznad očišćenog mjesta injiciranja ni puhati na njega.
- **Nemojte** ponovno dodirivati očišćeno mjesto injiciranja dok ne završite s primjenom lijeka.

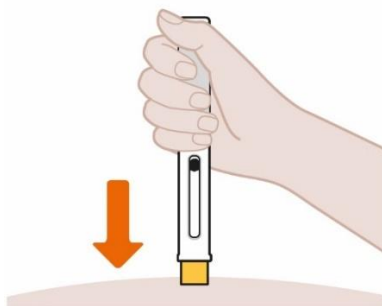
B. Injiciranje

B1

Skinite prozirni zatvarač

- Skinite prozirni zatvarač tako da ga povučete ravno sa žutog štitnika igle. Možda ćete ga morati prilično snažno povući.
- **Nemojte** pritiskati žuti štitnik igle.
- **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu kako ne biste slučajno započeli injiciranje.
- Možda ćete vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle. To je normalno.
- Lijek injicirajte unutar 5 minuta nakon što skinete prozirni zatvarač.

B2



Postavite brizgalicu na mjesto injiciranja

- Položite žuti štitnik igle ravno na kožu.
- Pobrinite se da vidite prozorčić za provjeru.

B3



Čvrsto pritisnite da biste započeli injiciranje

- Žuti štitnik igle uvući će se u brizgalicu.
- Možda ćete čuti „klik“ koji označava početak injekcije.
- Držite brizgalicu pritisnutom o kožu. **Nemojte** podizati ni pomicati brizgalicu tijekom injiciranja lijeka.
- Tijekom injekcije žuti indikator spuštati će se niz prozorčić za provjeru.
- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako se žuti štitnik igle ne uvuče u brizgalicu. Bacite brizgalicu i prozirni zatvarač u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

B4



Nastavite držati brizgalicu pritisnutom

Injekcija je dovršena kad čujete drugi „klik“.
Injiciranje lijeka može potrajati do 20 sekundi.

Ako ne čujete drugi „klik“, provjerite:

- je li žuti indikator ispunio prozorčić za provjeru
- je li se crni zaustavnik prestao pomicati

B5



Nakon dovršetka injekcije podignite brizgalicu

- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- **Nemojte** vraćati prozirni zatvarač na brizgalicu.
- Možda ćete primijetiti kapljicu krvi na mjestu injiciranja. To je normalno. Pritisnite to područje pamučnom vatom ili gazom i po potrebi stavite flaster.

C. Odlaganje



Zbrinite upotrijebljenu brizgalicu i prozirni zatvarač u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti. Po potrebi se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.

Upotrijebljene brizgalice i zatvarače igle čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki depemokimab

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je EXDENSUR i za što se koristi

EXDENSUR sadrži djelatnu tvar depemokimab, koji je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrsti se za nju).

EXDENSUR se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za astmu kao terapija održavanja kod teške astme u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina. Koristi se u bolesnika kojima astma nije dovoljno dobro kontrolirana visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida i još jednim lijekom za kontrolu astme, a koji imaju upalu dišnih putova koja se zove upala tipa 2.

EXDENSUR se također koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnim polipima (KRSsNP) u odraslih. KRSsNP je dugoročna upala nosa i sinusa kod koje mekane, bezbolne izrasline koje se zovu polipi blokiraju dišne putove i otežavaju disanje.

Bolesnici s određenim vrstama astme i KRSsNP-a imaju visoke razine proteina koji se zove interleukin-5 (IL-5), a koji sudjeluje u radu imunskog sustava (prirodnog obrambenog mehanizma tijela). IL-5 pospješuje proizvodnju i aktivaciju eozinofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica koje mogu uzrokovati upalu. Djelatna tvar u lijeku EXDENSUR, depemokimab, blokira IL-5. Na taj način smanjuje broj eozinofila u tijelu, čime pridonosi ublažavanju upale i poboljšanju simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati EXDENSUR

Nemojte primjenjivati EXDENSUR:

- ako ste **alergični** na depemokimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite se svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Pogoršanje astme

EXDENSUR nije namijenjen za hitno ublažavanje simptoma i ne smije se koristiti za liječenje iznenadnih poteškoća s disanjem koje se mogu javiti kod astme.

Kod nekih se osoba tijekom liječenja lijekom EXDENSUR mogu javiti nuspojave povezane s astmom ili im se astma može pogoršati.

- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako Vam astma i dalje nije pod kontrolom ili ako se pogorša nakon početka liječenja lijekom EXDENSUR.

Alergijske reakcije

Lijekovi ove vrste (monoklonska protutijela) mogu uzrokovati teške alergijske reakcije, kao što su anafilaksija i angioedem (osip, oticanje lica, grla ili usta, ubrzani otkucaji srca, znojenje, otežano disanje, kolaps ili gubitak svijesti) (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“). Te se reakcije mogu javiti unutar nekoliko sati nakon primjene lijeka EXDENSUR, a u nekim se slučajevima mogu javiti i nakon nekoliko dana.

- ➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati reakciju.

Ako ste možda imali sličnu reakciju na bilo koju injekciju ili lijek:

- ➔ **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što primite EXDENSUR.

Parazitske infekcije

EXDENSUR može smanjiti otpornost na infekcije koje uzrokuju paraziti. Ako imate parazitsku infekciju, ona se mora liječiti prije nego što počnete primjenjivati EXDENSUR. Ako živite u području u kojem su takve infekcije česte ili ako putujete u takvo područje:

- ➔ **provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u **djece mlađe od 12 godina** za liječenje astme, kao ni u **djece ili adolescenata mlađih od 18 godina** za liječenje KRSsNP-a.

Drugi lijekovi i EXDENSUR

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Drugi lijekovi za astmu i KRSsNP

- ✗ **Nemojte naglo prestati** uzimati lijekove koje koristite za liječenje astme ili KRSsNP-a nakon što počnete primjenjivati EXDENSUR. Ti se lijekovi (naročito oni koji se zovu kortikosteroidi) moraju prestati uzimati postupno, pod izravnim nadzorom liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka EXDENSUR izlučiti u majčino mlijeko. Ako dojite, morate se posavjetovati s liječnikom prije nego što primijenite EXDENSUR.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

EXDENSUR sadrži polisorbate

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 80 po dozi od 100 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. **Obavijestite svog liječnika** ako imate bilo kakvih potvrđenih alergija.

EXDENSUR sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati EXDENSUR

EXDENSUR se primjenjuje injekcijom pod kožu (*supkutanom injekcijom*).

Preporučena doza

- **Astma** — Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina iznosi 100 mg. **Svakih 6 mjeseci primjenjuje se 1 injekcija.**
- **KRSsNP** — Preporučena doza za odrasle iznosi 100 mg. **Svakih 6 mjeseci primjenjuje se 1 injekcija.**

Kako primijeniti lijek

Upute za uporabu napunjene štrcaljke nalaze se na poledini ove upute o lijeku.

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi ili Vaš njegovatelj sami injicirati EXDENSUR te će u skladu s time Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako pravilno primijeniti taj lijek.

EXDENSUR možete injicirati pod kožu na području trbuha (abdomena) ili gornjeg dijela noge (bedra). Njegovatelj Vam EXDENSUR može primijeniti i u nadlakticu. Nemojte injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda.

- ➔ Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako imate poteškoća sa samostalnim injiciranjem ili ako niste sigurni jeste li pravilno injicirali lijek ili primijenili punu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti EXDENSUR

Ako Vam injekciju lijeka EXDENSUR obično daju liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik:

- ➔ javite se svom liječniku ili bolničkom osoblju što je prije moguće kako biste dogovorili novi termin primjene lijeka.

Ako EXDENSUR obično primjenjujete Vi ili Vaš njegovatelj:

- ➔ injicirajte propuštenu dozu lijeka EXDENSUR što je prije moguće, a nakon toga nastavite primjenjivati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako je od vremena kad ste trebali primijeniti dozu prošlo mjesec ili više dana:

- ➔ injicirajte dozu lijeka EXDENSUR, a zatim nastavite primjenjivati lijek svakih 6 mjeseci od dana kad ste injicirali propuštenu dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, pitajte liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Nemojte prestati primjenjivati EXDENSUR bez prethodnog savjetovanja s liječnikom

Nemojte prestati primjenjivati EXDENSUR ako Vam to nije savjetovao liječnik. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom EXDENSUR može uzrokovati povratak simptoma.

Ako Vam se simptomi pogoršaju dok primате injekcije lijeka EXDENSUR:

- ➔ obratite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog 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.

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

- svrbež (pruritus)
- glavobolja, umor ili osip koji se javljaju približno u vrijeme primjene injekcije
- reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, oticanje ili svrbež

Nuspojave koje su zabilježene kod primjene sličnih lijekova:

- teške alergijske reakcije, kao što su anafilaksija i angioedem (osip, oticanje lica, grla ili usta, ubrzani otkucaji srca, znojenje, otežano disanje, kolaps ili gubitak svijesti)

➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati reakciju.

➔ **Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako neka od navedenih nuspojava postane teška ili zabrinjavajuća ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku.**

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 EXDENSUR

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.

Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati u neotvorenoj kutiji do 7 dana na sobnoj temperaturi (do 30°C), zaštićena od svjetlosti. Nakon 7 dana čuvanja izvan hladnjaka štrcaljku treba baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Napunjena štrcaljka mora se upotrijebiti unutar 8 sati nakon otvaranja pakiranja. Ako se ne upotrijebi unutar 8 sati, treba je baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EXDENSUR sadrži

- Djelatna tvar je depemokimab. Jedan ml otopine sadrži 100 mg depemokimaba.

- Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, argininklorid, dinatrijev edetat, polisorbit 80 (E 433) i voda za injekcije.

Kako EXDENSUR izgleda i sadržaj pakiranja

EXDENSUR dolazi u obliku 1 ml bezbojne, žute do smeđe, bistre do opalescentne otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu.

EXDENSUR je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu štrcaljku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irska

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana N. 90,
43056 Torrice
Italija

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

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

7. Upute za uporabu korak po korak

EXDENSUR 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki depemokimab za primjenu pod kožu

U ovim Uputama za uporabu opisuje se kako injicirati EXDENSUR.

Najprije pročitajte ove dijelove

Prije nego što upotrijebite EXDENSUR napunjenu štrcaljku, važno je da Vam zdravstveni radnik da upute za doziranje lijeka EXDENSUR i pokaže Vama (ili Vašem njegovatelju) kako pravilno koristiti štrcaljku.

Važne informacije

Pročitajte ove upute u cijelosti prije nego što upotrijebite štrcaljku. Ako se ne budete pridržavali ovih uputa, možda nećete primijeniti punu dozu lijeka.

Nemojte upotrijebiti EXDENSUR štrcaljku:

- ako je bila zamrznuta
- ako je pala ili je oštećena
- ako je zaštitna naljepnica na kutiji potrgana
- ako je istekao rok valjanosti (EXP)

Nemojte:

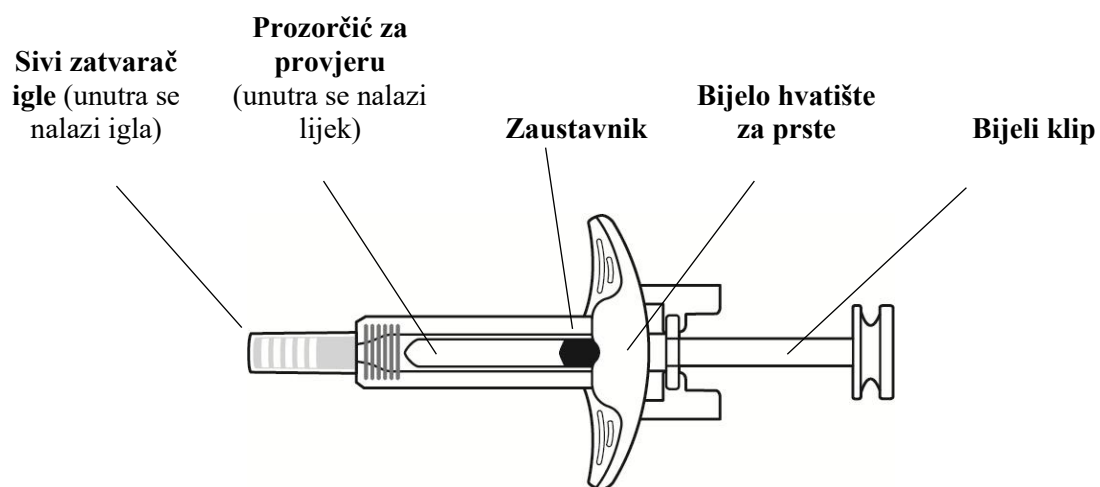
- tresti EXDENSUR štrcaljku
- dijeliti štrcaljku s drugima
- ponovno upotrijebiti istu štrcaljku
- izlagati štrcaljku toplini

Ako se dogodi bilo što od navedenoga, zbrinite EXDENSUR štrcaljku u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti te upotrijebite novu EXDENSUR štrcaljku.

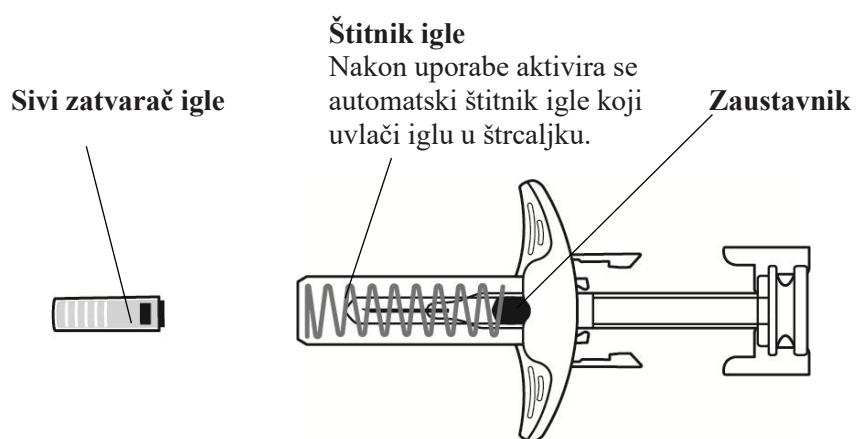
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece. Sadrži sitne dijelove.

Upoznajte se s EXDENSUR napunjenom štrcaljkom

Prije uporabe



Nakon uporabe



Čuvanje

Štrcaljku čuvajte u pripadajućem pakiranju

EXDENSUR čuvajte u hladnjaku (2°C - 8°C) u originalnom pakiranju sve dok ne budete spremni primijeniti lijek. **Nemojte** ga zamrzavati.

EXDENSUR štrcaljka u neotvorenom se pakiranju može čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C najviše 7 dana. Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, EXDENSUR se mora upotrijebiti unutar 7 dana. Nakon 7 dana štrcaljku treba baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Nakon što štrcaljku izvadite iz pakiranja

Nakon što se EXDENSUR štrcaljka izvadi iz pakiranja, mora se upotrijebiti unutar 8 sati ili baciti u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti. **Ne smije** se vraćati u hladnjak.

A. Priprema

A1



Pripremite potreban pribor

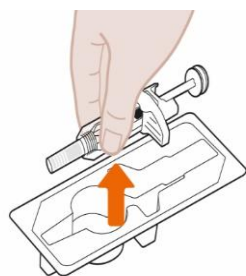
Uključeno u pakiranje

- EXDENSUR štrcaljka

Nije uključeno u pakiranje

- tupfer natopljen alkoholom
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za oštre predmete (pogledajte Dio C za upute za odlaganje)

A2

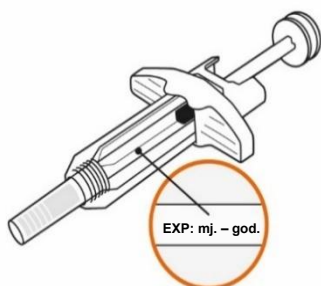


Izvadite **štrcaljku** iz podloška

Izvadite kutiju sa štrcaljkom iz hladnjaka

- Držeći štrcaljku za **središnji** dio (pokraj prozorčića za provjeru) pažljivo je izvadite iz podloška.
- U ovom koraku **nemojte** skidati sivi zatvarač igle.

A3



Provjerite **rok valjanosti** i izgled lijeka

Pregledajte napunjenu štrcaljku

- Provjerite rok valjanosti. **Nemojte** upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
- Kroz prozorčić za provjeru pregledajte lijek u napunjenoj štrcaljki. Lijek mora biti bistar i bezbojan do žute do smeđe boje.
- **Nemojte** injicirati lijek ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.
- Mjehurići zraka normalna su pojava. **Ne** morate ništa poduzimati ako ih vidite.
- **Nemojte** tresti štrcaljku.

A4



Pričekajte 30 minuta

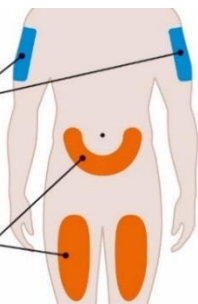
Pričekajte 30 minuta

- **Nemojte** skidati sivi zatvarač igle.
- Stavite štrcaljku na čistu, ravnu površinu, podalje od izravne sunčeve svjetlosti i izvan pogleda i dohvata djece.
- **Pričekajte 30 minuta** da se lijek ugrije na sobnu temperaturu prije injiciranja. Ako je lijek hladan, injekcija će biti bolnija.
- **Nemojte** zagrijavati štrcaljku u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je bila izvan kutije dulje od 8 sati.

A5

**Samo
njegovatelj ili
zdravstveni
radnik**

**Bolesnik,
njegovatelj ili
zdravstveni
radnik**



Odaberite mjesto injiciranja

- Ako lijek primjenjujete sami, možete ga injicirati u bedra ili trbuh (abdomen).
- Njegovatelj ili zdravstveni radnik Vam ga može injicirati u nadlakticu, bedro ili abdomen.
- **Nemojte** sami injicirati lijek u nadlakticu jer ćete teže izbjeći pomicanje štrcaljke tijekom injekcije.
- **Nemojte** injicirati lijek u područja na kojima je koža prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda.
- **Nemojte** injicirati lijek unutar 5 cm od pupka.

A6



Očistite mjesto injiciranja

- Operite ruke sapunom i vodom.
- Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pričekajte da se koža osuši na zraku.
- **Nemojte** mahati iznad očišćenog mjesta injiciranja ni puhati na njega.
- **Nemojte** ponovno dodirivati očišćeno mjesto injiciranja dok ne završite s primjenom lijeka.

B. Injiciranje

B1



Skinite sivi zatvarač igle

- Skinite sivi zatvarač igle sa štrcaljke tako da ga povučete ravno s igle (kako je prikazano na slici). Možda ćete ga morati prilično snažno povući.
- **Nemojte** držati štrcaljku za bijeli klip dok skidate sivi zatvarač igle.
- **Nemojte** dozvoliti da igla dotakne bilo kakvu površinu.
- **Nemojte** dodirivati iglu.
- **Nemojte** pokušavati istisnuti mjehuriće zraka iz štrcaljke.
- **Nemojte** vraćati sivi zatvarač igle na štrcaljku kako se ne biste ozlijedili iglom.

- Lijek injicirajte unutar 5 minuta nakon što skinete sivi zatvarač.

B2



Postavite štrcaljku na mjesto injiciranja

- Slobodnom rukom nježno uhvatite kožni nabor oko očišćenog mjesta injiciranja.
- Držite kožni nabor sve do završetka injekcije.
- **Nemojte** držati štrcaljku za bijeli klip dok uvodite iglu u kožni nabor.
- Držeći štrcaljku za **središnji** dio ubodite iglu cijelom dužinom u kožni nabor pod kutom od 45 stupnjeva, kako je prikazano na slici.

B3



Započnite injekciju

- Stavite palac na bijeli klip, a ostale prste na bijelo hvatište za prste, kako je prikazano na slici.
- Polagano potiskujte bijeli klip da biste injicirali cijelu dozu.

B4



Uvjerite se da je **bijeli klip** potisnut do kraja

Potisnite bijeli klip skroz do kraja

- Pobrinite se da potisnete bijeli klip skroz do kraja, sve dok zaustavnik ne dođe do kraja štrcaljke i dok se ne injicira sav lijek.

B5



Nakon dovršetka injekcije polagano podignite palac

- Polagano podignite palac kako bi se bijeli klip vratio natrag, a igla automatski uvukla u štitnik igle.
- Nakon što podignete štrcaljku s mjesta injiciranja, otpustite kožni nabor.
- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- **Nemojte** vraćati sivi zatvarač igle na štrcaljku.
- Možda ćete primijetiti kapljicu krvi na mjestu injiciranja. To je normalno. Pritisnite to područje pamučnom vatom ili gazom i po potrebi stavite flaster.

C. Odlaganje



- Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku i sivi zatvarač igle u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti. Po potrebi se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.
- **Upotrijebljene štrcaljke i zatvarače igle čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**