

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 100 mg depemokimaba (*depemokimabum*).

Depemokimabs ir rekombinanta humanizēta (IgG1, kappa) monoklonāla antiViela, kas tiek iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*; CHO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 0,2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Bezkrāsains, dzeltens līdz brūns, dzidrs līdz opalescējošs šķīdums ar pH 6,0 un osmolalitāti 350 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Astma

EXDENSUR ir indicēts kā uzturošās terapijas papildlīdzeklis smagas astmas ar 2. tipa iekaisumu, ko raksturo eozinofilo leukocītu skaits asinīs, ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru stāvoklis nav pienācīgi kontrolēts, neraugoties uz lielu inhalējamo kortikosteroīdu (IKS) devu lietošanu kopā ar citu astmas norisi kontrolējošu līdzekli (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hronisks rinosinusīts ar deguna polīpiem (HRSarDP)

EXDENSUR ir indicēts kā papildlīdzeklis kopā ar intranazāli lietojamiem kortikosteroīdiem tādu pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuriem ir smags HRSarDP un kuriem ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem un/vai operācija nenodrošina pietiekamu slimības kontroli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst nozīmēt ārsti ar pieredzi astmas vai HRSarDP diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai. Lēmums turpināt terapiju jāpieņem vismaz vienreiz gadā, ņemot vērā pacienta slimības kontroles līmeni.

Astma

Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma

Depemokimaba ieteicamā deva ir 100 mg subkutāni ik pēc 6 mēnešiem.

HRSarDP

Pieaugušie

Depemokimaba ieteicamā deva ir 100 mg subkutāni ik pēc 6 mēnešiem.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jāievada, tiklīdz iespējams. Ja izlaistā deva tiek lietota 1 mēnesi vai vairāk pēc plānotās devas, zāļu injicēšana ik pēc 6 mēnešiem jāatsāk no datuma, kad ievadīta izlaistā deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem ≥ 65 gadus veciem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Astma

Depemokimaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

HRSarDP

Depemokimabs nav paredzēts lietošanai pediatriskiem pacientiem HRSarDP ārstēšanai.

Lietošanas veids

Pildspalvveida pilnšļirci un pilnšļirci drīkst izmantot tikai subkutānai injekcijai.

Šīs zāles pieauguši vai pusaudžu vecuma pacienti var ievadīt sev paši vai tās var ievadīt aprūpētājs, ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu un pacients vai aprūpētājs ir apmācīts, kā izdarīt injekciju.

Patstāvīgai ievadīšanai ieteicamās injekciju vietas ir vēders vai augšstilbs, izņemot 5 cm zonu ap nabu. Aprūpētājs šķīdumu var injicēt arī augšdelmā. Nedrīkst injicēt apvidos, kur ādā ir asinsizplūdums, āda ir jutīga, apsārtusi vai cieta.

Visaptveroši norādījumi par ievadīšanu ir sniegti lietošanas norādījumu sadaļā lietošanas instrukcijas beigās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc depemokimaba ievadīšanas var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, anafilakse un angioedēma (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas var rasties dažu stundu laikā pēc ievadīšanas, bet dažas var sākties vēlāk (t.i., pēc vairākām dienām). Paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā ieteicama piemērota ārstēšana atbilstoši klīniskām indikācijām. Lietojot depemokimabu atkārtoti, ieteicama kontrole, lai konstatētu atkārtotu paaugstinātas jutības reakciju pazīmes. Smagas vai atkārtotas paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā jāapsver depemokimaba lietošanas pilnīga pārtraukšana.

Akūti astmas paasinājumi

Depemokimabu nedrīkst lietot akūtu astmas simptomu vai akūtu paasinājumu ārstēšanai.

Ārstēšanas laikā ar depemokimabu var rasties ar astmu saistīti nevēlami simptomi vai paasinājumi. Pacienti ieteicams norādīt, ka jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības, ja pēc depemokimaba terapijas uzsākšanas astma joprojām netiek kontrolēta vai pasliktinās.

Kortikosteroīdi

Strauja fona terapijas līdzekļu (tai skaitā sistēmiski lietojamu un inhalējamu kortikosteroīdu) lietošanas pārtraukšana pēc depemokimaba terapijas uzsākšanas nav ieteicama. Nepieciešamības gadījumā fona terapijas līdzekļu deva jāsamazina pakāpeniski un ārsta uzraudzībā.

Parazītu (helmintu) invāzijas

Eozinofilie leukocīti var būt iesaistīti imunoloģiskā atbildes reakcijā pret dažām helmintu invāzijām. Pacienti ar esošām helmintu invāzijām tika izslēgti no klīniskās programmas. Pacienti ar esošām helmintu invāzijām pirms depemokimaba terapijas uzsākšanas jāveic invāzijas ārstēšana. Ja pacienti inficējas depemokimaba terapijas laikā un viņiem nav vērojama atbildes reakcija uz prethelminthu terapiju, jāapsver nākamās depemokimaba devas ievadīšanas atlikšana līdz invāzijas izzušanai.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Polisorbāti

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg devā (skatīt 2. punktu). Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tiek uzskatīts, ka zāļu mijiedarbības iespējamība ir zema, jo depemokimabu katabolizē visur esoši, ne tikai aknu audos sastopami, proteolītiskie enzīmi. Tiek

uzskatīts, ka arī zāļu un slimības mijiedarbības risks saistībā ar netiešu ietekmi uz citohroma P450 (CYP450) vai transportproteīna gēna ekspresiju ir mazs, jo depemokimaba iedarbības specifiskais mērķis ir citokīns interleikīns-5 (IL-5).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par depemokimaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi par līdzekļiem, kas iedarbojas uz IL-5 signālu pārvades ceļiem, neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Paredzams, ka monoklonālās antivielas, piemēram, depemokimabs, grūtniecības laikā tiks transportētas cauri placentai lineārā veidā.

Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no EXDENSUR lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai depemokimabs cilvēkam izdalās mātes pienā. Zināms, ka cilvēka IgG pirmajās dienās pēc dzemdībām izdalās mātes pienā, drīz pēc tam tā koncentrācija kļūst zema; līdz ar to šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Pēc tam klīniskas nepieciešamības gadījumā EXDENSUR var lietot krūts barošanas laikā.

Fertilitāte

Datu par cilvēku fertilitāti nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par anti-IL-5 terapijas nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EXDENSUR neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās depemokimaba nevēlamās blakusparādības ir lokālas reakcijas injekcijas vietā (2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā, ir norādītas turpmāk tabulā (1. tabula).

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma grupā, ja piemērojams, zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ar ievadīšanu saistītas sistēmiskas reakcijas (nealerģiskas)	Bieži
	Lokālas reakcijas injekcijas vietā	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sistēmiskas reakcijas (alerģiskas)

Lietojot citas monoklonālās antivielas, kas iedarbojas uz IL-5 vai tā receptoriem, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, piemēram, anafilaksi un angioedēmu. Ņemot vērā ar šīs grupas līdzekļiem iegūto pieredzi, šīs reakcijas ir iespējamās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sistēmiskas reakcijas (nealerģiskas)

Par nealerģiskām reakcijām, kas saistītas ar zāļu ievadīšanu (piemēram, galvassāpēm, nogurumu, izsitumiem), tika ziņots 1 % pacientu, kuri saņēma depemokimabu visas klīniskās izstrādes programmas laikā. 52 nedēļu placebo kontrolētos pētījumos par astmu un HRSarDP par sistēmiskām nealerģiskām reakcijām tika ziņots < 1 % pacientu, kuri saņēma depemokimabu.

Sistēmiskās reakcijas (nealerģiskas), par kurām ziņots, lietojot depemokimabu, bija nebūtiskas un vieglas vai vidēji smagas. Vairumā gadījumu notikumi bija īslaicīgi: 88 % notikumu izzuda ≤ 7 dienu laikā pēc rašanās, 67 % notikumu izzuda ≤ 2 dienu laikā pēc rašanās.

Lokālas reakcijas injekcijas vietā

Par lokālām reakcijām injekcijas vietā (piemēram, sāpēm, eritēmu, pietūkumu, niezi) tika ziņots 2 % pacientu, kuri saņēma depemokimabu visas klīniskās izstrādes programmas laikā. Reakcijas, par kurām tika ziņots depemokimaba lietošanas gadījumā, bija nebūtiskas, vieglas un īslaicīgas (79 % izzuda ≤ 7 dienu laikā, lielākā daļa notikumu (56 %) izzuda ≤ 2 dienu laikā pēc rašanās).

Placebo kontrolētos astmas un HRSarDP pētījumos par lokālām reakcijām injekcijas vietā tika ziņots 1 % pacientu, kuri saņēma depemokimabu, salīdzinot ar < 1 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Pediatriskā populācija

Piecpadsmit pusaudži (12-17 g.v.) saņēma depemokimabu divos placebo kontrolētos 52 nedēļas ilgos astmas pētījumos (SWIFT-1 un SWIFT-2). Drošuma profils kopumā bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Papildu nevēlamās blakusparādības netika konstatētas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējās devas līdz 300 mg ir ievadītas subkutāni bez pierādījumiem par devas izraisītu toksicitāti.

Specifiskas ārstēšanas depemokimaba pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic uzturoša terapija un atbilstoša kontrole, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citi sistēmiskie līdzekļi obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R03DX12

Darbības mehānisms

Depemokimabs iedarbojas uz cilvēka IL-5 ar saistīšanās afinitāti 10,5 pM, tādējādi *in vitro* bloķējot saistīšanos ar IL-5 alfa receptoriem uz šūnu virsmas ar pikomolāru spēku (IC₅₀ 4 pM). Depemokimabs satur trīskāršu aminoskābju substitūciju (YTE) fragmenta kristalizējamā (Fc) reģionā, kā rezultātā palielinās saistīšanās ar jaundzimušo Fc receptoriem un paildzinās pusperiods salīdzinājumā ar dabiskā tipa IgG1.

IL-5 ir pleiotropisks citokīns, kam pierādīta ietekme uz eozinofilo leukocītu skaitu un citām imūnsistēmas un strukturālajām šūnām. Pierādīts, ka smagas astmas gadījumā IL-5 inhibīcija uzlabo epitēlija veselumu, samazina gļotu aizsprostojumus un audu remodelēšanos. Tomēr darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskā farmakoloģijas pētījumā pacientiem, kuriem ir viegla vai vidēji smaga astma, viena subkutāni ievadīta depemokimaba 100 mg deva izraisīja strauju eozinofilo leukocītu skaita samazināšanos asinīs. Eozinofilo leukocītu skaits asinīs 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas, kad tika veikts pirmais novērtējums pēc zāļu lietošanas, bija samazinājies par 54 %, salīdzinot ar placebo.

Astmas un HRSarDP 3. fāzes pētījumos šis samazinājums bija noturīgs visā ārstēšanas periodā un eozinofilo leukocītu skaita samazinājums asinīs 52. nedēļā bija attiecīgi 79 % un 85 % salīdzinājumā ar placebo.

Imūngenitāte

No pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu depemokimaba 100 mg devu subkutāni ik pēc 6 mēnešiem, (ANCHOR-1 un ANCHOR-2) 52 nedēļu pētījumos tika konstatētas antivielas pret depemokimabu (APZ).

To pacientu procentuālais daudzums, kuriem tika konstatētas APZ, 52 nedēļu atklātā astmas pētījuma pagarinājumā (AGILE; n = 395, kad dati apkopoti 104 nedēļas) bija 9 % (55/622).

Placebo kontrolētos astmas un HRSarDP indikāciju pētījumos un 52 nedēļu atklātajā astmas pētījuma pagarinājumā (AGILE) neitralizējošas antivielas tika konstatētas < 1 % pacientu (n = 7).

Antivielas pret zālēm (APZ) tika konstatētas bieži. Netika konstatēta APZ ietekme uz farmakokinētiku, farmakodinamiku, efektivitāti vai drošumu; taču dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Astma

Depemokimaba efektivitāte tika vērtēta 2 atkārtotos, randomizētos (attiecībā 2:1, depemokimabs salīdzinājumā ar placebo), dubultmaskētos, placebo kontrolētos paralēlu grupu daudzcentru klīniskos pētījumos ar 52 nedēļu ilgu terapiju (SWIFT-1 un SWIFT-2). Abos pētījumos bija iekļauti pacienti no

12 gadu vecuma ar astmu un 2. tipa iekaisumu, kam raksturīgs eozinofīlisks fenotips. Šajos pētījumos 100 mg depemokimaba ievadīja subkutāni ik pēc 6 mēnešiem - pavisam 2 devas papildus standarta terapijai (ST). Pacientiem pēdējo 12 mēnešu laikā, kamēr tiek lietota vidēji liela vai liela IKS deva ($\geq 440 \mu\text{g}$ flutikazona propionāta vai līdzvērtīgas zāles), bija jābūt 2 vai vairāk astmas paasinājumiem, kuru dēļ ir bijusi nepieciešama ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem (SKS). Pacientiem bija izvirzītas arī šādas prasības: eozinofilo leukocītu skaits asinīs ≥ 150 šūnas/ μl atlaides laikā vai arī rezultāts ≥ 300 šūnas/ μl dokumentēts gada laikā pirms iekļaušanas pētījumā un pavājināta plaušu darbība pētījuma sākumā (forsētas izelpas tilpums 1 sekundē [FEV_1] pirms bronhodilatatora lietošanas $< 80\%$ no prognozētās normālās vērtības pieaugušajiem un [FEV_1] $< 90\%$ vai $\text{FEV}_1:\text{FVC}$ attiecība $< 0,8$ pusaudžiem). Pacienti tika iekļauti bez specifiskām prasībām attiecībā uz minimālo punktu skaitu 5 jautājumu astmas kontroles anketā (ACQ-5). Depemokimabs tika lietots kā papildlīdzeklis astmas fona terapijai, kas tika lietota visu pētījumu laiku. Pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*; FAS) ietvēra 762 pacientus, kuri divos pētījumos (382 pētījumā SWIFT-1 un 380 pētījumā SWIFT-2) tika randomizēti un saņēma vismaz vienu depemokimaba vai placebo devu.

Pacientu demogrāfiskās un sākotnējās īpašības šajos 2 pētījumos ir norādītas 2. tabulā.

2. tabula. Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības (FAS populācija)

	SWIFT-1 (N = 382)	SWIFT-2 (N = 380)
Pacientu vecums (gadi), vidēji (SN)	54 (14,2)	53 (16,2)
Pacientu vecums ≥ 65 gadi, n (%)	98 (26)	96 (25)
Sievietes, n (%)	223 (58)	241 (63)
Baltās rases pārstāvji, n (%)	316 (83)	272 (72)
Astmas ilgums, gadi, vidēji (SN)	22 (16,2)	25 (18,5)
Vidējais FEV_1 pirms bronhodilatatora lietošanas % no prognozētās vērtības (SN)	62 (15,2)	62 (15,9)
Vidējā reverisibilitāte, % (SN)	17 (15,3)	18 (17,4)
Vidējais paasinājumu skaits iepriekšējā gadā (SN)	2,2 (0,69)	2,7 (1,92)
Eozinofilo leukocītu skaits, šūnas/ μl , mediāna (min, max)	310 (20, 2360)	340 (10, 4 440)
Kopējais IgE, V/ μl , Mediāna (min., maks.)	185 (1,9, 12 142)	180 (2,2, 16 198)
Vidējais SGRQ kopējais punktu skaits (SN), diapazons 0–100	44,3 (20,70)	44,5 (18,69)
Pacienti ar $\text{ACQ} \geq 1,5$ pētījuma sākumā, n (%)	280 (75)	279 (75)
Vidējas IKS devas lietotāji, n (%) ^a	179 (47)	154 (41)
Lielas IKS devas lietotāji, n (%) ^a	203 (53)	226 (59)
IKS + IDMA + IDBA lietotāji, n (%)	95 (25)	127 (33)
PKS uzturošās terapijas lietotāji, n (%)	21 (5)	19 (5)

FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*), FEV_1 – forsētas izelpas tilpums 1 sekundē (*Forced Expiratory Volume in 1 second*), IgE – imūnglobulīns E, SGRQ = Sv. Džordža respiratoro simptomu anketa (*St. George's Respiratory Questionnaire*), ACQ-5 – Astmas kontroles anketa (*Asthma Control Questionnaire*), IKS – inhalējams kortikosteroīds, PKS – perorāls kortikosteroīds.

^a Vidējas devas IKS – $440 \mu\text{g}$ FP dienā vai līdzvērtīgas zāles; lielas devas IKS $> 440 \mu\text{g}$ FP dienā vai līdzvērtīgas zāles.

Paasinājumi

SWIFT-1 un SWIFT-2 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīgu paasinājumu anuālais rādītājs 52 nedēļu terapijas periodā. Klīniski nozīmīgs paasinājums bija definēts kā astmas

pastiprināšanās, kuras dēļ jālieto SKS (steroīdi intravenozi vai perorāli vismaz 3 dienas vai viena kortikosteroīda deva intramuskulāri) un/vai nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējums. Pacienti, kuri lieto SKS uzturošo terapiju, nepieciešama lietotās uzturošās devas palielināšana vismaz divas reizes vismaz 3 dienas. Visi pacienti, kuriem radās paasinājums, tika ārstēti ar SKS. Lielākā daļa pacientu (attiecīgi 95 % un 92 % pētījumā SWIFT-1 un SWIFT-2) pabeidza pētījumus.

Pētījumos SWIFT-1 un SWIFT-2 anuālais astmas paasinājumu rādītājs pacientiem, kuri saņēma depemokimabu, bija nozīmīgi zemāks nekā placebo lietošanas gadījumā (3. tabula). Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem ir paasinājumi, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija un/vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējums, pētījumos SWIFT-1 un SWIFT-2 starp pacientiem, kuras ārstēja ar depemokimabu, bija mazāks (1 % un 4 %) nekā placebo lietošanas gadījumā (8 % un 10 %).

3. tabula. Primārā paasinājumu mērķa kritērija rezultāti (FAS populācija)

	SWIFT-1		SWIFT-2	
	Depemokimabs N = 250	Placebo N = 132	Depemokimabs N = 252	Placebo N = 128
Anuālais astmas paasinājumu rādītājs				
Pacienti ar paasinājumu (%)	32 %	46 %	32 %	50 %
Paasinājumu rādītājs gadā	0,46	1,11	0,56	1,08
Rādītāju attiecība (95 % TI)	0,42 (0,30, 0,59)		0,52 (0,36, 0,73)	
Procentuālais samazinājums (95 % TI)	58 % (41, 70)		48 % (27, 64)	
p vērtība	< 0,001		< 0,001	

FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*).

Sekundārie mērķa kritēriji

Papildu efektivitātes rādītāji ietvēra tādus rādītājus, kā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kas novērtēta ar Sv. Džordža respiratoro simptomu anketu (SGRQ), astmas kontrole, kas novērtēta ar astmas kontroles anketu (ACQ-5) un plaušu darbība (FEV₁ pirms bronhodilatatora lietošanas). 4. tabulā ir apkopoti šo sekundāro mērķa kritēriju rezultāti pētījumu SWIFT-1 un SWIFT-2 FAS populācijā.

4. tabula. Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti (FAS populācija)

SWIFT-1					SWIFT-2	
	Depemokimabs N = 250	Placebo N = 132	Depemokimabs N = 252	Placebo N = 128		
Sv. Džordža respiratoro simptomu anketas (SGRQ) kopējais punktu skaits 52. nedēļā						
n ^a	224	114	224	116		
LS vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (SK)	-13,0 (1,11)	-9,7 (1,55)	-14,8 (1,04)	-12,5 (1,46)		
Koriģētā terapijas atšķirība ^b	-3,4		-2,3			
(95 % TI)	(-7,1, 0,4)		(-5,8, 1,2)			
5 jautājumu astmas kontroles anketas (ACQ-5) punktu skaits 52. nedēļā						
n ^a	224	114	224	116		
LS vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar	-0,82 (0,066)	-0,77 (0,091)	-0,81 (0,065)	-0,70 (0,091)		

pētījuma sākumu (SK)				
Koriģētā terapijas atšķirība ^b	-0,04		-0,11	
(95 % TI)	(-0,27, 0,18)		(-0,33, 0,11)	
FEV ₁ (ml) pirms bronhodilatatora lietošanas 52. nedēļā				
n ^a	224	115	226	112
LS vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (SK)	160 (26,3)	160 (36,4)	240 (28,6)	184 (40,7)
Koriģētā terapijas atšķirība ^b	-1		56	
(95 % TI)	(-89, 88)		(-43, 154)	

FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*), LS – mazākie kvadrāti (*Least Squares*), FEV₁ – forsētas izelpas tilpums 1 sekundē (*Forced Expiratory Volume in 1 second*).

^a Tādu pacientu skaits, kuriem konkrētajā laika punktā ir analizējami dati.

^b Koriģētā terapijas atšķirība (depemokimabs salīdzinājumā ar placebo).

Atklāts astmas pētījuma pagarinājums (AGILE)

Pacientus, kuri pabeidza dalību pētījumā SWIFT-1 vai SWIFT-2, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā (AGILE), kura laikā viņi visi saņēma ne vairāk kā divas depemokimaba devas papildu 52 nedēļu laikā. AGILE (n = 629) analīze liecināja, ka anuālais paasinājumu rādītājs ir 0,56 (95 % TI: 0,49, 0,65).

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

Depemokimaba efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar HRSarDP tika vērtēta 2 atkārtotos, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu, daudzcentru klīniskos 52 nedēļu pētījumos (ANCHOR-1 un ANCHOR-2). Šajos pētījumos tika vērtēta depemokimaba efektivitāte, lietojot to pa 100 mg ik pēc 6 mēnešiem, pavisam 2 devas papildus standarta terapijai (ST). Pacienti jebkurā brīdī iepriekšējo 2 gadu laikā bija ārstēti ar sistēmiskiem kortikosteorīdiem (SKS); un/vai viņiem bija medicīniska kontrindikācija SKS lietošanai/to nepanesība un/vai viņiem anamnēzē bija dokumentēta deguna polipu (DP) operācija pirms atlases. Randomizētajiem pacientiem pētījuma sākumā endoskopiski noteiktajam bilaterālajam DP punktu skaitam bija jābūt vismaz 5 no 8 maksimāli iespējamajiem punktiem, ar minimālo punktu skaitu 2 katrā deguna dobumā un vidējo aizsprostojuma verbālo atbilžu skalas (VRS) punktu skaitu 2 vai vairāk. Izņemot deguna aizsprostojumu, citu iekļaušanas prasību attiecībā uz simptomiem vai dzīves kvalitāti randomizācijas laikā nebija. Pilnas analīzes kopas (FAS) populācijā bija iekļauti pavisam 528 pacienti (271 pētījumā ANCHOR-1 un 257 pētījumā ANCHOR-2).

Pacientu demogrāfiskās un sākotnējās īpašības šajos divos pētījumos ir norādītas turpmāk 5. tabulā.

5. tabula. Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības (FAS populācija)

	ANCHOR-1 N = 271	ANCHOR-2 N = 257
Pacientu vecums (gadi), vidēji (SN)	54 (13,4)	50 (12,9)
Pacientu vecums ≥ 65 gadi, n (%)	57 (21)	43 (17)
Sievietes, n (%)	83 (31)	80 (31)
Baltās rases pārstāvji, n (%)	185 (70)	197 (77)
HRSarDP ilgums (gadi), vidēji (SN)	13 (11,2)	11 (8,7)
Eozinofilo leukocītu skaits asinīs, šūnas/μl, mediāna (min, max)	360 (10, 10 550)	360 (30, 1 670)
Intranasāla kortikosteroīdu lietošana, n (%)	265 (98)	249 (97)
Pacienti, kuriem iepriekš veikta ≥ 1 DP operācija, n (%)	171 (63)	162 (63)
SKS lietošana DP ārstēšanai iepriekšējo 12 mēnešu laikā, n (%)	190 (70)	172 (67)
Medicīniska kontrindikācija SKS lietošanai/to nepanesība, n (%)	11 (4)	13 (5)
Astma, n (%)	161 (59)	131 (51)
AERD, n (%)	43 (16)	42 (16)
Kopējais endoskopiski noteiktas DP punktu skaits ^{a b} ^c , vidēji (SN), maksimālais punktu skaits = 8	6,0 (1,35)	5,9 (1,29)
Deguna aizsprostojuma VRS vidējais punktu skaits ^a ^d , vidēji (SN), maksimālais punktu skaits = 3	2,5 (0,48)	2,6 (0,42)
Ožas zuduma VRS vidējais punktu skaits ^{a d} , vidēji (SN), maksimālais punktu skaits = 3	2,7 (0,55)	2,8 (0,41)
SNOT-22 kopējais punktu skaits ^{a e} , vidēji (SN), maksimālais punktu skaits = 110	57,4 (22,15)	60,1 (19,95)
Pacienti, kuriem SNOT-22 kopējais punktu skaits ir ≥ 40, n (%)	204 (75)	207 (81)

FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*), HRSarDP – hronisks rinosinusīts ar deguna polīpiem, SKS – sistēmiski lietojams kortikosteroīds, DP – deguna polips, AERD – elpceļu slimība, kuras paasinājumu izraisa aspirīns (*aspirin-exacerbated respiratory disease*), VRS – verbālo atbilžu skala (*Verbal Response Scale*), SNOT-22 – sinonazālā iznākuma tests (*Sino-Nasal Outcome Test*).

^a Lielāks punktu skaits liecina par lielāku slimības smaguma pakāpi.

^b Neatkarīgu maskētu vērtētāju skatījumā.

^c DP punktu skaits ir abām nāsīm iegūto punktu skaita summa (skalā no 0 līdz 8), novērtējot katru nāsi (0 – polipu nav; 1 – mazi polipi vidējā ejā, kas nesniedzas zemāk par vidējās gliemežnīcas apakšējo malu; 2 – polipi, kas sniedzas zemāk par vidējās gliemežnīcas apakšējo malu; 3 – lieli polipi, kas sasniedz apakšējās gliemežnīcas apakšējo malu vai polipi mediāli no vidējās gliemežnīcas; 4 – lieli polipi, kas izraisa gandrīz pilnīgu apakšējās ejas aizlikumu/aizsprostojumu).

^d Informāciju pacienti apkopojuši katru dienu skalā no 0 līdz 3 ar šādiem apzīmējumiem 0 – nav simptomu, 1 – viegli simptomi, 2 – vidēji smagi simptomi, 3 – smagi simptomi.

^e SNOT-22 ir ar veselību saistītas dzīves kvalitātes vērtēšanas rīks, kas ietver 22 jautājumus 6 simptomu domēnos un informāciju par ietekmi, kas saistīta ar HRSarDP (ar degunu saistītas, ar degunu nesaistītas, ar ausīm/seju saistītas sekas, miegs, nogurums un emocionālas sekas). Lielāks punktu skaits liecina par sliktāku ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Kopējais endoskopiski noteiktais deguna polipu punktu skaits un deguna aizsprostojuma VRS punktu skaits

Primārie līdzvērtīgie efektivitātes mērķa kritēriji katrā pētījumā bija kopējā endoskopiski noteiktā DP punktu skaita (skalā no 0 līdz 8) izmaiņas no pētījuma sākuma 52. nedēļā centralizētu maskētu vērtētāju skatījumā un vidējā deguna aizsprostojuma VRS punktu skaita (skalā no 0 līdz 3 [0 – simptomu nav; 1 – viegli simptomi, 2 – vidēji smagi simptomi, 3 – smagi simptomi]) izmaiņas no

pētījuma sākuma līdz 49.-52. nedēļai, par kurām ziņojuši paši pacienti, izmantojot katru dienu aizpildāmu dienasgrāmatu. Līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju rezultāti pētījumos ANCHOR-1 un ANCHOR-2 ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Līdzvērtīgo primāro mērķa kritēriju rezultāti (FAS populācija)

	ANCHOR-1		ANCHOR-2	
	Depemokimabs N = 143	Placebo N = 128	Depemokimabs N = 129	Placebo N = 128
Kopējais endoskopiski noteiktais DP punktu skaits 52. nedēļā ^{a b}				
n ^c	128	120	120	115
LS vidējā vērtība (SK)	5,4 (0,14)	6,2 (0,15)	5,4 (0,14)	6,0 (0,15)
LS vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (SK)	-0,6 (0,14)	0,2 (0,15)	-0,5 (0,14)	0,1 (0,15)
Koriģētā terapijas atšķirība ^d (95 % TI)	-0,7 (-1,1, -0,3)		-0,6 (-1,0, -0,2)	
p vērtība	< 0,001		0,004	
Deguna aizsprostojuma VRS vidējais punktu skaits 49.-52. nedēļā ^{a b}				
n ^c	125	116	119	111
LS vidējā vērtība (SK)	1,77 (0,079)	2,00 (0,083)	1,83 (0,076)	2,07 (0,078)
LS vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (SK)	-0,76 (0,079)	-0,53 (0,083)	-0,77 (0,076)	-0,53 (0,078)
Koriģētā terapijas atšķirība ^d (95 % TI)	-0,23 (-0,46, 0,00 ^e)		-0,25 (-0,46, -0,03)	
p vērtība	0,047		0,025	

FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*), DP – deguna polipi, LS – mazākie kvadrāti (*Least Squares*), VRS – verbālo atbilžu skala (*Verbal Response Scale*).

^a Pacientiem, kuriem pirms attiecīgā laika punkta bija veikta deguna operācija vai kuri lietoja citu uzturošo terapiju, kas ietekmē 2. tipa iekaisumu (tai skaitā HRSarDP ārstēšanai indicētas bioloģiskas izcelsmes zāles, ilgstoši sistēmiskus kortikosteroīdus un intranazālos kortikosteroīdus), tika piešķirts sliktākais iespējamais attiecīgā rādītāja vērtējums visiem novērtējumiem pēc operācijas vai citas 2. tipa iekaisumu ietekmējošas uzturošās terapijas uzsākšanas.

^b Pamatojoties uz jaukto modeļu atkārtoto mērījumu (*Mixed Model Repeat Measures*; MMRM) analīzēm ar tādām kovariātēm kā terapija, sākotnējais punktu skaits, log(e) sākotnējais eozinofilo leukocītu skaits asinīs, reģions, iepriekš veikta deguna polipu operācija, vizīte un mīļiedarbības termiņi vizītei atbilstoši sākotnējam rezultātam un vizītei atbilstoši terapijai.

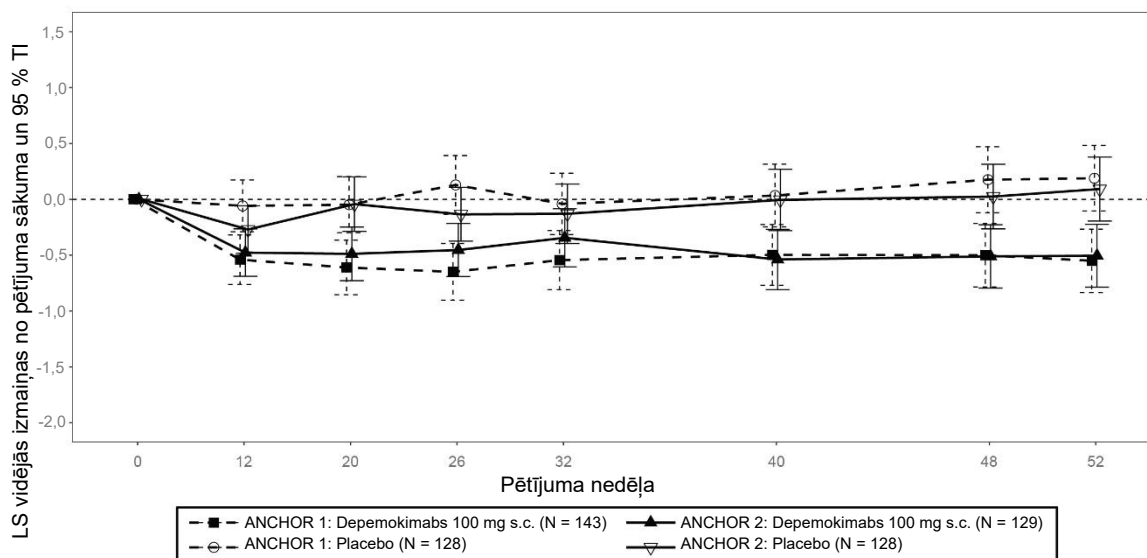
^c Tādu pacientu skaits, kuriem konkrētajā laika punktā ir analizējami dati.

^d Koriģētā terapijas atšķirība (depemokimabs salīdzinājumā ar placebo).

^e 95 % TI augšējā robeža ir noapaļots skaitlis -0,003.

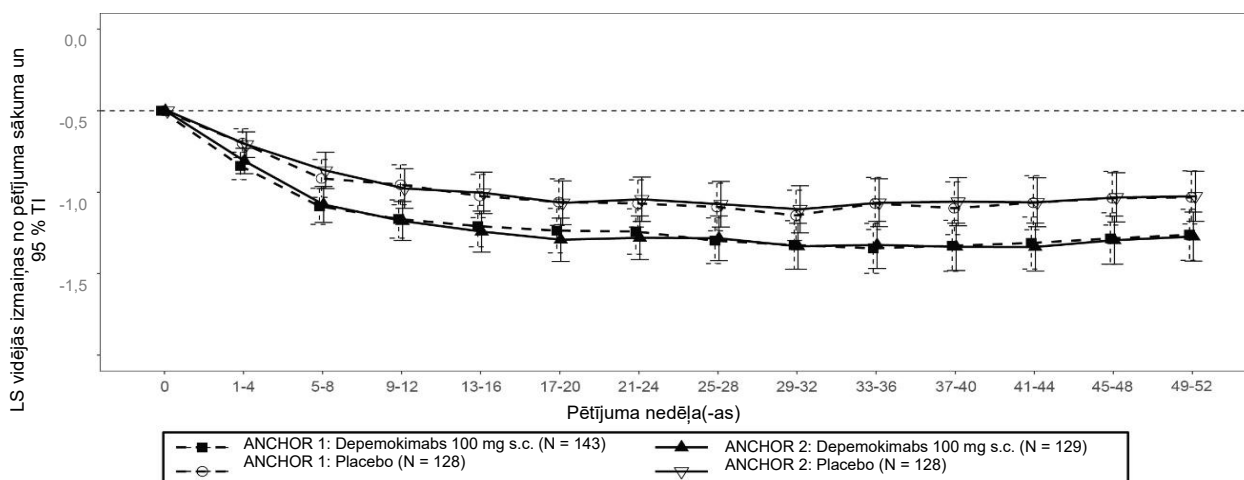
Atsevišķu pētījumu ANCHOR-1 un ANCHOR-2 analīzēs terapijas atšķirība par labu depemokimabam tika novērota 12. nedēļā (pirmajā vērtēšanas laika punktā) attiecībā uz kopējo endoskopiski noteikto DP punktu skaitu un 1.-4. nedēļā (pirmajā vērtēšanas laika punktā) attiecībā uz deguna aizsprostojuma VRS vidējo punktu skaitu, kas saglabājās līdz 52. nedēļai (1. un 2. attēls).

1. attēls. LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (95 % TI) attiecībā uz kopējo endoskopiski noteikto DP punktu skaitu līdz 52. nedēļai pētījumos ANCHOR-1 un ANCHOR-2 (FAS populācija)



LS – mazākie kvadrāti (*Least Squares*); DP – deguna polips; FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*).

2. attēls. LS vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma (95 % TI) attiecībā uz deguna aizsprostojuma VRS vidējo punktu skaitu līdz 49.–52. nedēļai pētījumos ANCHOR-1 un ANCHOR-2 (FAS populācija)



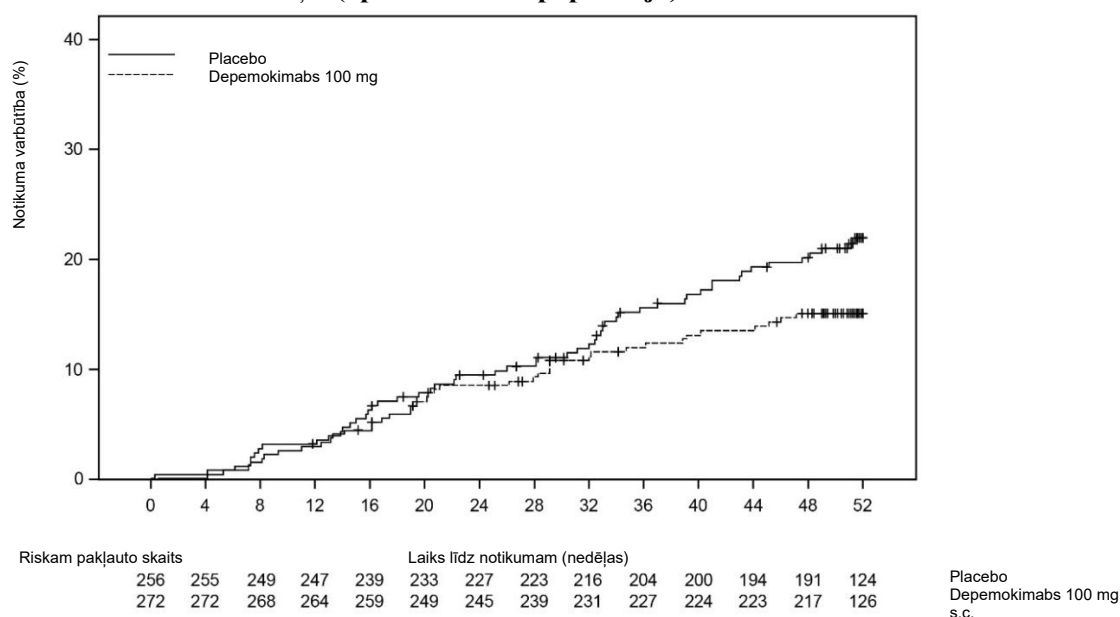
LS – mazākie kvadrāti (*Least Squares*); VRS – verbālo atbilžu skala (*Verbal Response Scale*); FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*).

Deguna operācija, sistēmiska kortikosteroīdu lietošana, citas 2. tipa iekaisumu ietekmējošas sistēmiskas terapijas uzsākšana HRSarDP gadījumā

Abos ANCHOR pētījumos galvenais sekundārais mērķa kritērijs, kas raksturoja tādu pacientu īpatsvaru, kuriem bija nepieciešama deguna operācija (faktiska vai plānota) vai kuri uzsāka citu uzturošo terapiju, kas ietekmē 2. tipa iekaisumu (tai skaitā HRSarDP ārstēšanai indicētu bioloģiskas izcelsmes zāļu lietošanu, sistēmisku kortikosteroīdu un intranazālo kortikosteroīdu ilgstošu lietošanu), bija 16 % (44/272) depemokimaba grupā un 22 % (56/256) placebo grupā (risks samazinājums par 27 %; RA: 0,735; 95 % TI: 0,495, 1,092, 3. attēls). Tādu pacientu īpatsvārs, kuriem ir bijusi deguna operācija vai uzsākta cita uzturoša terapija, kas ietekmē 2. tipa iekaisumu HRSarDP gadījumā, bija

12 % (33/272) depemokimaba grupā, salīdzinot ar 17 % (43/256) placebo grupā, kas atspoguļo riska samazinājumu par 29 % (RA: 0,713; 95 % TI: 0,453, 1,124).

3. attēls. Kaplan Meier līkne attiecībā uz laiku līdz pirmajai deguna polipu operācijai (faktiskai vai plānotai) vai citas 2. tipa iekaisumu ietekmējošas uzturošās terapijas uzsākšanai¹ HRSarDP ārstēšanai līdz 52. nedēļai (apvienotā FAS populācija)



HRSarDP – hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem; FAS – pilna analīzes kopa (*Full Analysis Set*)

¹Citi 2. tipa iekaisumu ietekmējoši uzturošās terapijas līdzekļi ietver bioloģiskas izcelsmes zāles HRSarDP ārstēšanai, sistēmisku kortikosteroīdu un intranazālu kortikosteroīdu hronisku lietošanu.

Abos ANCHOR pētījumos tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija nepieciešams vismaz 1 SKS kurss HRSarDP ārstēšanai vai cita 2. tipa iekaisumu ietekmējoša uzturošā terapija HRSarDP ārstēšanai vai deguna operācija, bija 26 % (72/272) depemokimaba grupā salīdzinājumā ar 36 % (92/256) placebo grupā (IA: 0,58; 95 % TI: 0,40, 0,86).

Pediatriskā populācija

Astma

Pētījumos SWIFT-1 un SWIFT-2 bija 30 pusaudži (12-17 gadus veci), no kuriem 15 saņēma placebo un 15 saņēma 100 mg depemokimaba subkutāni. Šo pētījumu kombinētajā analīzē pusaudžiem pēc depemokimaba terapijas tika novērots klīniski nozīmīgu paasinājumu samazinājums par 43 % salīdzinājumā ar placebo lietošanu (rādītāju attiecība 0,57; 95 % TI: 0,15, 2,13).

Hronisks rinosinusīts ar deguna polipiem (HRSarDP)

Klīniskie dati par bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pieejami.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus EXDENSUR visās pediatriskās populācijas apakšgrupās astmas un HRSarDP ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Devu diapazonā no 10 mg līdz 300 mg depemokimaba farmakokinētika pacientiem ar astmu pēc subkutānas ievadīšanas bija aptuveni proporcionāla devai. Pēc 100 mg depemokimaba subkutānas

ievadīšanas ik pēc 6 mēnešiem vidējā koncentrācija (% VK) līdzsvara koncentrācijā bija 5,9 µg/ml (28 %) un 5,2 µg/ml (27 %) attiecīgi pacientiem ar astmu un ar HRSarDP. 26. nedēļā minimālā koncentrācija pacientiem ar astmu un pacientiem ar HRSarDP bija attiecīgi 1,2 µg/ml (37 %) un 1,0 µg/ml (36 %).

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas (devas diapazonā no 2 līdz 300 mg) maksimālā novērotā koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta pēc laika mediānas diapazonā no 8 līdz 14 dienām. Pēc vienas depemokimaba 100 mg devas subkutānas ievadīšanas vidējā C_{max} (% VK) bija 12,2 µg/ml (16 %).

Pēc divām atkārtotām subkutānas ievadīšanas reizēm ik pēc 6 mēnešiem, sasniedzot līdzsvara koncentrācijas raksturīgus apstākļus, depemokimaba uzkrāšanās bija nenozīmīga (< 10 %).

Izkliede

Pēc depemokimaba vienreizējas subkutānas ievadīšanas vidējais šķietamais izklijes tilpums ir 6-9 l.

Biotransformācija

Depemokimabs ir monoklonāla antivielā, kuru katabolizē visur, ne tikai aknu audos esošie proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Pēc depemokimaba vienreizējas subkutānas ievadīšanas ģeometriski vidējais terminālais pusperiods bija diapazonā no 38 līdz 53 dienām, ģeometriski vidējā šķietamā klīrensa vērtības bija diapazonā no 0,081 līdz 0,16 l dienā.

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka, palielinoties ķermeņa masai, depemokimaba iedarbība samazinās. Ķermeņa masa bija galvenais faktors, kas ietekmēja depemokimaba iedarbību, un tas atbilda tradicionālajai alometrijai ar koeficientiem 0,841 CL/F un 0,887 V/F, kas ir tipiski mAv, piemēram, depemokimabam. Ķermeņa masas diapazonā no 54 līdz 108 kg (kas atbilst 5.-95. procentilei) visu iedarbības rādītāju atšķirība bija mazāka par 1,3 reizēm. Tādējādi ķermeņa masas radītās ietekmes uz depemokimaba iedarbību apjoms šajā ķermeņa masas diapazonā netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Ja ķermeņa masa ir liela (140-160 kg), iedarbība var būt 2 reizes mazāka. Šādiem pacientiem nevar izslēgt samazinātas efektivitātes iespējamību.

Dzimums, etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka nav bijusi klīniski nozīmīga dzimuma vai rases ietekme uz depemokimaba farmakokinētiku.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, no visiem klīniskajiem pētījumiem pieejami gados vecāku pacientu (≥ 65 g.v., $N = 176$) farmakokinētikas dati liecināja, ka depemokimaba farmakokinētika pieaugušiem pacientiem un pacientiem no 65 gadu vecuma (līdz 93 gadu vecumam) ir līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Lai pētītu nieru darbības traucējumu ietekmi uz depemokimaba farmakokinētiku, specifiski pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analizēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati ir pieejami tikai par ($n = 2$) pacientiem, kuriem aGF $\dot{A}$ ir $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bet CL/F vērtības šiem diviem pacientiem atbilst pacientiem ar normālu nieru darbību noteiktajam diapazonam.

Nav gaidāms, ka nieru darbības traucējumi būtiski ietekmēs klīrensu, jo depemokimabs netiek izvadīts caur nierēm.

Aknu darbības traucējumi

Lai pētītu aknu darbības traucējumu ietekmi uz depemokimaba farmakokinētiku, specifiski pētījumi nav veikti. Tā kā depemokimabu noārda plaši izplatīti, nevis tikai aknu audos sastopami protelītiskie enzīmi, maz ticams, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs depemokimaba elimināciju. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aknu darbības biomarkieru (alanīna aminotransferāzes [ALAT], aspartāta aminotransferāzes [ASAT] un bilirubīna) līmenis pētījuma sākumā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz depemokimaba šķīstamo klīrensu.

Pediātriskā populācija

Astma

Pieejamie dati par farmakokinētiku pediātriskajā populācijā (15 pusaudžiem ar astmu) ir ierobežoti. Depemokimaba farmakokinētika 12-17 gadus veciem pusaudžiem bija līdzīga kā pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), un galvenie farmakokinētikas rādītāji ir norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Atvasinātie sekundārie farmakokinētikas rādītāji pacientiem, kuri saņēma 100 mg depemokimaba subkutāni ik pēc 26 nedēļām apvienotos SWIFT-1 un SWIFT-2 pētījumos

Rādītājs - ģeometriskā vidējā vērtība (%VK)	Pusaudži N = 15	Pieaugušie N = 479	Kopā N = 494
AUC _{tau, ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{dienā/ml}$)	1051 (31)	1082 (28)	1081 (28)
C _{av, ss} ($\mu\text{g/ml}$)	5,8 (31)	5,9 (28)	5,9 (28)
C _{max, 26-52} ($\mu\text{g/ml}$)	14,6 (30)	13,6 (28)	13,6 (28)
T _{max, 26-52} (dienas)	10,8 (9)	13,7 (18)	13,6 (18)
C _{min, 52. nedēļa} ($\mu\text{g/ml}$)	1,1 (39)	1,3 (38)	1,3 (38)
t _{1/2} (dienas)	44,7 (9)	48,7 (10)	48,6 (10)

AUC_{tau,ss} ; laukums zem koncentrācijas-laika līknes līdzsvara koncentrācijā dozēšanas intervālā, C_{av,ss} ; vidējā koncentrācija dozēšanas intervālā, C_{max, 26-52} ; maksimālā koncentrācija otrā dozēšanas intervāla laikā, T_{max, 26-52} ; laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai otrajā dozēšanas intervālā, C_{trough, week 52} ; minimālā koncentrācija otrās lietošanas reizes beigās, t_{1/2} ; pusperiods.

Depemokimaba farmakokinētika pediātriskiem pacientiem ar astmu vecumā līdz 12 gadiem nav pierādīta.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pastāv skaidra saistība starp depemokimaba farmakokinētiku un eozinofilo leukocītu skaita samazināšanos asinīs (farmakodinamiku) ar maksimālo sasniedzamo samazinājumu aptuveni 85 % un pusmaksimālo efektīvo koncentrāciju (EC₅₀) 0,19 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrācija, kas saistīta ar 90 % no maksimālā efekta (EC₉₀), bija 0,75 $\mu\text{g/ml}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitātes, kancerogēnēzes vai reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi ar depemokimabu nav veikti.

Pētījumos ar dzīvniekiem par ietekmi uz IL-5 signālu pārvades ceļiem (piemēram, pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem ar izslēgtu gēnu un zāļu grupai raksturīgo iedarbību) netika novērota ietekme uz attīstību.

Pamatojoties uz to, ka makaka sugas pērtiķiem, kas tika pakļauti iedarbībai, kas ievērojami pārsniedz maksimālo iedarbību cilvēkiem, reproduktīvajos orgānos netika konstatētas nelabvēlīgas histopatoloģiskas izmaiņas, vīriešu un sieviešu auglība, visticamāk, netiks ietekmēta. CD-1 peļu tēviņiem un mātītēm, kuras saņēma analoģu antivielu, kas inhibē peļu IL-5 aktivitāti, netika novērota ietekme uz pārošanos un reproduktīvo funkciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Trehalozes dihidrāts
Arginīna hidrohlorīds
Dinātrija edetāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Nekratīt.
Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirci un pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un uzglabāt neatvērtā iepakojumā līdz 7 dienām istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja pildspalvveida pilnšļirce vai pilnšļirce ir atradusies ārpus ledusskapja ilgāk nekā 7 dienas, tā ir jāiznīcina.

Pildspalvveida pilnšļirce un pilnšļirce ir jāizlieto 8 stundu laikā pēc kastītes atvēršanas. Ja 8 stundu laikā pilnšļirce nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 ml šķīduma 1. klases stikla šļircē ar fiksētu (nerūsējošā tērauda) adatu pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojuma lielums:

1 pildspalvveida pilnšļirce

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma 1. klases stikla šļircē ar fiksētu (nerūsējošā tērauda) adatu un pasīvu adatas drošuma aizsargu.

Iepakojuma lielums:

1 pilnšļirce

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, to nedrīkst lietot.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja pirms šķīduma injicēšanas pildspalvveida pilnšļirce vai šļirce vismaz 30 minūtes jāatstāj, lai tā sasniegtu istabas temperatūru.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/25/2007/001

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/25/2007/002

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Building 40
Conshohocken
Pennsylvania (PA) 19428
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
depemokimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma satur 100 mg depemokimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, trehalozes dihidrātu, arginīna hidrochlorīdu, dinātrija edetātu, polisorbātu 80 (E 433), ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 pildspalvveida pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nelietojiet, ja kastītes drošuma plombējums ir bojāts.

SPIEST ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, sargājot no gaismas un uzglabājot temperatūrā līdz 30°C. Ja zāles ārpus ledusskapja bijušas ilgāk nekā 7 dienas, tās ir jāiznīcina.

Pildspalvveida pilnšļirce ir jāizlieto 8 stundu laikā pēc izņemšanas no kastītes. Ja 8 stundu laikā pildspalvveida pilnšļirce nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GlaxoSMithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/2007/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

exdensur pildspalvveida šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

EXDENSUR 100 mg injekcija
depemokimabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILNŠĪRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
depemokimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma satur 100 mg depemokimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī histidīnu, histidīna monohidrochlorīdu, trehalozes dihidrātu, arginīna hidrochlorīdu, dinātrija edetātu, polisorbātu 80 (E 433), ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nelietojiet, ja kastītes drošuma plombējums ir bojāts.

SPIEST ŠEIT, LAI ATVĒRTU

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 7 dienas, sargājot no gaismas un uzglabājot temperatūrā līdz 30°C. Ja zāles ārpus ledusskapja bijušas ilgāk nekā 7 dienas, tās ir jāiznīcina.

Pilnšļirce ir jāizlieto 8 stundu laikā pēc izņemšanas no kastītes. Ja 8 stundu laikā pilnšļirce nav izlietota, tā ir jāiznīcina.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

D24 YK11

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/2007/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

exdensur šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

EXDENSUR 100 mg injekcija
depemokimabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *depemokimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXDENSUR un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EXDENSUR lietošanas
3. Kā lietot EXDENSUR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXDENSUR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Secīgi norādījumi par lietošanu

1. Kas ir EXDENSUR un kādam nolūkam to lieto

EXDENSUR satur aktīvo vielu depemokimabu, kas ir monoklonāla antivielas (olbaltumvielas veids, kas veidots tā, lai organismā atpazītu specifisku mērķi un tam piesaistītos).

EXDENSUR kopā ar citiem astmas ārstēšanas līdzekļiem lieto smagas astmas uzturošai terapijai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. To lieto pacientiem, kuriem astma nav pienācīgi kontrolēta, lietojot lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas kopā ar citām astmas kontrolei lietotām zālēm, un kuriem ir elpceļu iekaisuma veids, ko sauc par 2. tipa iekaisumu.

EXDENSUR kopā ar citām zālēm lieto arī hroniska rinosinusīta ar deguna polīpiem (HRSarDP) ārstēšanai pieaugušajiem. HRSarDP ir ilgstošs deguna un deguna blakusdobumu iekaisums, kad mīksti, nesāpīgi izaugumi, ko sauc par polīpiem, nosprosto elpceļus un apgrūtina elpošanu.

Pacientiem, kuriem ir noteiktu veidu astma un HRSarDP, ir augsts olbaltumvielas, ko sauc par interleikīnu-5 (IL-5), līmenis. Tam ir nozīme imūnsistēmas (organisma aizsargspēku) darbībā. IL-5 palīdz veidot un aktivizēt eozinofilos leukocītus, kas ir balto asins šūnu veids, kas var izraisīt iekaisumu. EXDENSUR aktīvā viela depemokimabs bloķē IL-5. Tas mazina eozinofilo leukocītu skaitu organismā, kas palīdz mazināt iekaisumu un uzlabot slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms EXDENSUR lietošanas

Nelietojiet EXDENSUR šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret depemokimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasinājums

EXDENSUR nav glābšanas līdzeklis un to nedrīkst lietot, lai ārstētu pēkšņus elpošanas traucējumus, kas var rasties astmas gadījumā.

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar EXDENSUR rodas ar astmu saistītas blakusparādības vai arī ir iespējams astmas paasinājums.

- ➔ **Informējiet ārstu vai medmāsu**, ja pēc EXDENSUR terapijas uzsākšanas astma joprojām netiek kontrolēta vai pastiprinās.

Alerģiskas reakcijas

Šā veida zāles (monoklonālās antivielas) var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, anafilaksi un angioedēmu (izsitumus, sejas, rīkles vai mutes pietūkumu, ātru sirdsdarbību, svīšanu, apgrūtinātu elpošanu, kolapsu vai samaņas zudumu) (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Šīs reakcijas var rasties dažu stundu laikā pēc EXDENSUR ievadīšanas, bet dažos gadījumos tās var rasties pēc vairākām dienām.

- ➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt kāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**.

Ja Jums, iespējams, ir bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm:

- ➔ **informējiet ārstu** pirms EXDENSUR lietošanas.

Parazītu invāzijas

EXDENSUR var vājināt pretošanās spējas parazītu invāzijām. Ja Jums ir parazītu invāzija, tā ir jāārstē pirms EXDENSUR terapijas uzsākšanas. Ja dzīvojat reģionā, kur šīs invāzijas sastopamas bieži, vai ja dodaties uz šādu reģionu:

- ➔ ja domājat, ka kaut kas no minētā varētu attiekties uz Jums, **konsultējieties ar ārstu**.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai **bērniem līdz 12 gadu vecumam** astmas ārstēšanai vai **bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam** HRSarDP ārstēšanai.

Citas zāles un EXDENSUR

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas vai HRSarDP ārstēšanai

- ✗ Pēc EXDENSUR lietošanas uzsākšanas **nepārtrauciet** astmas vai HRSarDP zāļu lietošanu **pēkšņi**. Šo zāļu (īpaši par kortikosteroīdiem saukto zāļu) lietošana ir jāpārtrauc pakāpeniski, tiešā ārsta uzraudzībā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai EXDENSUR sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, Jums pirms EXDENSUR lietošanas jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka EXDENSUR ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

EXDENSUR satur polisorbātus

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

EXDENSUR satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EXDENSUR

EXDENSUR ievada injekcijas veidā zem ādas (*subkutāni*).

Ieteicamā deva

- **Astma** — pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicamā deva ir 100 mg. Jums tiks veikta **1 injekcija ik pēc 6 mēnešiem**.
- **HRSarDP** — pieaugušajiem ieteicamā deva ir 100 mg. Jums tiks veikta **1 injekcija ik pēc 6 mēnešiem**.

Kā lietot

Norādījumi par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu ir sniegti šīs instrukcijas otrā pusē.

Jūsu ārsts vai medmāsa nolems, vai Jūs varat vai arī Jūsu aprūpētājs var injicēt EXDENSUR. Ja šāds risinājums būs piemērots, viņi apmācīs Jūs vai Jūsu aprūpētāju, lai parādītu, kā pareizi jālieto EXDENSUR.

Jūs varat injicēt EXDENSUR zem ādas vēdera apvidū vai augšstilbā. Aprūpētājs Jums EXDENSUR var injicēt arī augšdelmā. Neveiciet injekciju apvidos, kur āda ir jutīga, sarkana vai cieta vai tajā ir asinsizplūdums.

- ➔ Sazinieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir grūti pašam izdarīt injekciju vai ja Jums ir kādas bažas par to, vai injekcija ir izdarīta pareizi un vai esat ievadījis pilnu devu.

Ja esat aizmirsis lietot EXDENSUR

Ja EXDENSUR injekciju Jums parasti izdara ārsts vai veselības aprūpes speciālists:

- ➔ pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai vienotos par citu apmeklējumu.

Ja EXDENSUR injekciju parasti izdarāt Jūs vai Jūsu aprūpētājs, un Jūs esat izlaidis devu:

- ➔ injicējiet EXDENSUR devu pēc iespējas ātrāk. Pēc tam turpiniet EXDENSUR lietošanu ierastajā plānotajā injekcijas dienā.

Ja esat izlaidis devu 1 mēnesi vai ilgāk:

- ➔ injicējiet EXDENSUR devu, pēc tam, sākot ar izlaistās devas injicēšanas dienu, atsāciet zāļu injicēšanu ik pēc 6 mēnešiem.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nepārtrauciet EXDENSUR lietošanu bez konsultēšanās

Nepārtrauciet EXDENSUR injekcijas, ja ārsts Jums to neliek darīt. EXDENSUR lietošanas pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt simptomu atjaunošanos.

Ja laikā, kamēr saņemat EXDENSUR injekcijas, Jums simptomi pastiprinās:

- ➔ sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var rasties **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- nieze;
- galvassāpes, nogurums vai izsitumi ap injekcijas veikšanas laiku;
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, pietūkums vai nieze.

Blakusparādības, kas novērotas, lietojot līdzīgas zāles:

- smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, anafilakse un angioedēma (izsitumi, sejas, rīkles vai mutes pietūkums, ātra sirdsdarbība, svīšana, apgrūtināta elpošana, kolapss vai samaņas zudums).

➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt kāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no minētajām blakusparādībām kļūst smaga vai traucējoša vai ja pamanāt kādas šajā instrukcijā neminētas blakusparādības.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, **izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXDENSUR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē uzglabāt ne ilgāk kā 7 dienas istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir atradusies ārpus ledusskapja 7 dienas, iznīciniet to saskaņā ar vietējām prasībām.

Pildspalvveida pilnšļirce ir jāizlieto 8 stundu laikā pēc kastītes atvēršanas. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek izlietota 8 stundu laikā, iznīciniet to.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXDENSUR satur

- Aktīvā viela ir depemokimabs. Katrs ml šķīduma satur 100 mg depemokimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, arginīna hidrohlorīds, dinātrijs edetāts, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

EXDENSUR ārējais izskats un iepakojuma saturs

EXDENSUR ir 1 ml bezkrāsains, dzeltens līdz brūns, dzidrs līdz opalescējošs šķīdums vienreiz lietojamā pildspalvveida pilnšļircē.

EXDENSUR ir pieejams iepakojumos pa 1 pildspalvveida pilnšļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana N. 90,
43056 Torile,
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

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

7. Secīgi norādījumi par lietošanu

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *depemokimabum* subkutānai lietošanai

Šie norādījumi par lietošanu satur informāciju par EXDENSUR injicēšanu.

Vispirms izlasiet šīs sadaļas

Ir svarīgi, lai pirms EXDENSUR pildspalvveida pilnšļircē lietošanas veselības aprūpes speciālists Jums izskaidrotu, kā jālieto EXDENSUR, un parādītu Jums (vai Jūsu aprūpētājam), kā pareizi lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Svarīga informācija

Izlasiet visus šos norādījumus pirms pildspalvveida pilnšļircē lietošanas. Ja Jūs neievērosiet šos norādījumus, iespējams, nesaņemsiet visu zāļu devu.

Nelietojiet EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirci šādos gadījumos:

- ja tā ir bijusi sasalusi;
- ja tā ir bijusi nomesta vai bojāta;
- ja ir bojāts kastītes drošuma plombējums;
- ja ir beidzies derīguma termiņš (EXP).

Nekādā gadījumā:

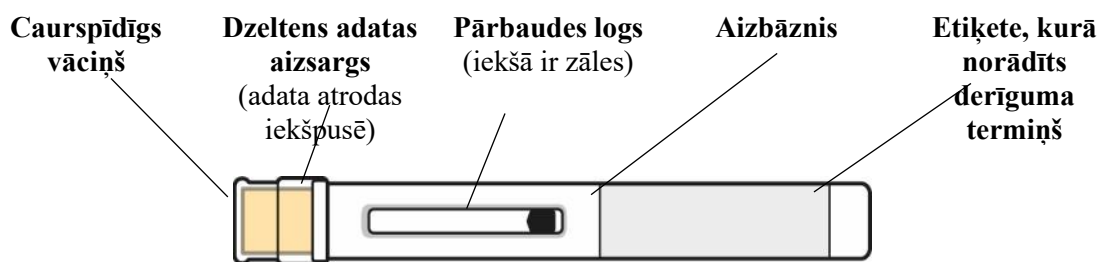
- nekratiet EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirci;
- nedodiet savu pildspalvveida pilnšļirci lietošanai citiem;
- nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti;
- nepakļaujiet pildspalvveida pilnšļirci siltuma iedarbībai.

Ja notiek kaut kas no minētā, iznīciniet EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirci saskaņā ar vietējām prasībām un lietojiet jaunu EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirci.

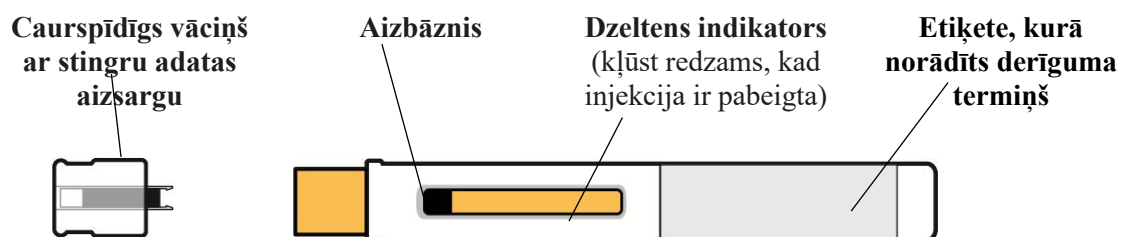
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Satur sīkas detaļas.

Iepazīstiet savu EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirci

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



Uzglabāšana

Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci kastītē

Uzglabājiet EXDENSUR ledusskapī (2°C - 8°C) oriģinālajā kastītē, līdz esat sagatavojies tā lietošanai. **Nesasaldēt.**

Neatvērtu EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirces kastīti drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk kā 7 dienas. Pēc sasilšanas līdz istabas temperatūrai EXDENSUR ir jāizlieto 7 dienu laikā. Pēc 7 dienām iznīciniet pildspalvveida pilnšļirci saskaņā ar vietējām prasībām. .

Kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no kastītes

Kad EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no kastītes, tā ir jāizlieto 8 stundu laikā vai jāiznīcina saskaņā ar vietējiem veselības un drošuma tiesību aktiem. **Nelieciet** to atpakaļ ledusskapī.

A. Sagatavošanās

A1



Nepieciešamie piederumi

Ir komplektācijā

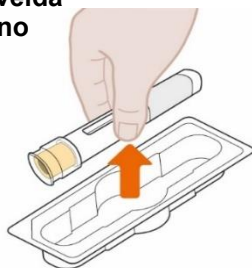
- EXDENSUR pildspalvveida pilnšļirce

Nav komplektācijā

- Spirta salvete
- Vates tampons vai marle
- Leikoplasts
- Asiem priekšmetiem paredzēta tvertne (norādījumus par iznīcināšanu skatīt C sadaļā)

A2

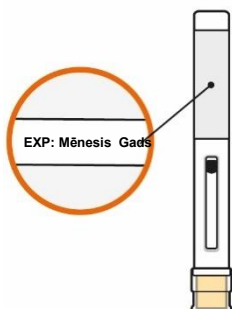
Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no paplātes



Izņemiet kastīti ar pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja

- Turot pildspalvveida pilnšļirci aiz vidusdaļas (netālu no pārbaudes lodziņa), uzmanīgi izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no paplātes.
- Šajā posmā **neņemiet nost** caurspīdīgo adatas vāciņu.

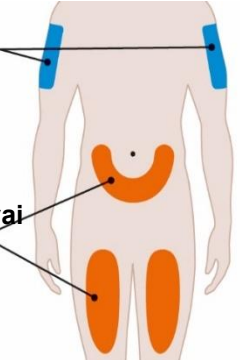
A3

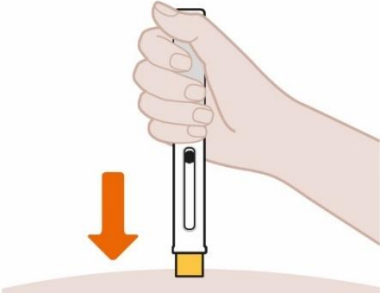
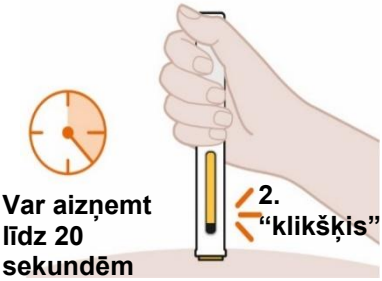


Pārbaudiet derīguma termiņu un zāles

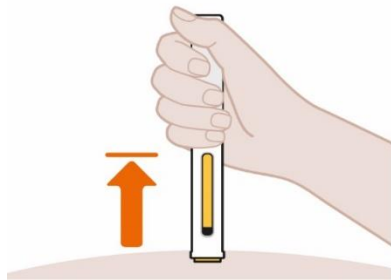
Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

- Pārbaudiet derīguma termiņu. **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies.
- Caur pārbaudes lodziņu apskatiet pildspalvveida pilnšļircē esošās zāles. Zālēm ir jābūt dzidrām un bezkrāsainām, dzeltenām vai brūnām.
- **Neveiciet** injekciju, ja zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

	- Gaisa burbuļi ir normāla parādība. Jums ar tiem nekas nav jādara. Nekratiet pildspalvveida pilnšļirci.
A4  Nogaidiet 30 minūtes	Nogaidiet 30 minūtes Neņemiet nost caurspīdīgo vāciņu. - Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz tīras, līdzenas virsmas, kur tā nav pakļauta tiešai saules gaismai un ir bērniem nepieejama. Nogaidiet 30 minūtes, lai pirms injekcijas pildspalvveida pilnšļirce varētu sasilt līdz istabas temperatūrai. Aukstu zāļu injekcija ir sāpīgāka. Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā. Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir atradusies ārpus kastītes ilgāk nekā 8 stundas.
A5 Tikai aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs Pacients, aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs 	Izvēlieties injekcijas vietu - Ja injekciju sev izdarāt pats, varat injicēt zāles augšstilbos vai vēderā. - Aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs var izdarīt injekciju augšdelmā, augšstilbā vai vēderā. Neinjicējiet pats sev zāles augšdelmā, jo tad ir grūtāk izvairīties no pildspalvveida pilnšļirces izkustēšanās injekcijas laikā. Neinjicējiet vietās, kur ādā ir asinsizplūdums, āda ir jutīga, sarkana vai cieta. Neinjicējiet 5 cm attālumā no nabas.
A6 	Notīriet injekcijas vietu - Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. - Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu. Ļaujiet ādai gaisā nožūt. Neradiet vēju vai nepūtiet gaisu uz notīrītās injekcijas vietas. Nepieskarieties vēlreiz notīrītajai injekcijas vietai, kamēr neesat pabeidzis injekciju.
B. Injicēšana	
B1	Noņemiet caurspīdīgo vāciņu - Noņemiet caurspīdīgo vāciņu, novelkot to ar taisnvirziena kustību virzienā prom no dzeltenā adatas aizsarga. Lai noņemtu caurspīdīgo vāciņu, var būt jāpielieto neliels spēks. Nespieties dzelteno adatas aizsargu.

	• Nelieciet atpakaļ vāciņu uz pildspalvveida pilnšļirces. Tas var nejauši izraisīt injekcijas sākšanos. • Adata galā var būt redzams zāļu piliens. Tas ir normāli. • Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc caurspīdīgā vāciņa noņemšanas.
B2 	Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci injekcijas vietā • Novietojiet dzelteno adatas aizsargu tieši uz ādas. • Pārliecinieties, ka redzat pārbaudes lodziņu.
B3 	Stingri piespiediet, lai sāktu injekciju • Dzeltens adatas aizsargs ieslīdēs pildspalvveida pilnšļircē. • Iespējams, Jūs dzirdēsiet “klikšķi”, kas liecina, ka injekcija ir sākusies. • Turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu pie ādas. Injekcijas laikā neatceliet un nekustiniet pildspalvveida pilnšļirci. • Injekcijas laikā dzeltens indikators pārvietosies uz leju pa pārbaudes lodziņu. • Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja dzeltens adatas aizsargs neieslīd pildspalvveida pilnšļircē. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci un caurspīdīgo vāciņu saskaņā ar vietējām prasībām.
B4  Var aizņemt līdz 20 sekundēm	Turpiniet turēt piespiestu Injekcija ir pabeigta, kad dzirdat otro “klikšķi”. Injekcijas veikšana var prasīt līdz 20 sekundēm. Ja neesat dzirdējis otro “klikšķi”, pārbaudiet, vai: • pārbaudes lodziņš ir aizpildīts ar dzelteni indikatoru; • melnais aizbāznis vairs nepārvietojas.

B5



Atceliet pildspalvveida pilnšļirci, kad injekcija ir pabeigta

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- **Nelieciet** atpakaļ caurspīdīgo vāciņu uz pildspalvveida pilnšļirces.
- Injekcijas vietā var būt neliels asins piliens. Tas ir normāli. Piespiediet vates tamponu vai marli šim apvidum un nepieciešamības gadījumā uzlīmējiet leikoplastu.

C. Izmešana



Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un caurspīdīgo vāciņu saskaņā ar vietējām prasībām. Nepieciešamības gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Uzglabāriet izlietotās pildspalvveida pilnšļirces un adatu vāciņus bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *depemokimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXDENSUR un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EXDENSUR lietošanas
3. Kā lietot EXDENSUR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXDENSUR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Secīgi norādījumi par lietošanu

1. Kas ir EXDENSUR un kādam nolūkam to lieto

EXDENSUR satur aktīvo vielu depemokimabu, kas ir monoklonāla antivielas (olbaltumvielas veids, kas veidots tā, lai organismā atpazītu specifisku mērķi un tam piesaistītos).

EXDENSUR kopā ar citiem astmas ārstēšanas līdzekļiem lieto smagas astmas uzturošai terapijai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. To lieto pacientiem, kuriem astma nav pienācīgi kontrolēta, lietojot lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas kopā ar citām astmas kontrolei lietotām zālēm, un kuriem ir elpceļu iekaisuma veids, ko sauc par 2. tipa iekaisumu.

EXDENSUR kopā ar citām zālēm lieto arī, lai pieaugušajiem ārstētu hronisku rinosinusītu ar deguna polīpiem (HRSarDP). HRSarDP ir ilgstošs deguna un deguna blakusdobumu iekaisums, kad mīksti, nesāpīgi izaugumi, ko sauc par polīpiem, nosprosto elpceļus un apgrūtina elpošanu.

Pacientiem, kuriem ir noteiktu veidu astma un HRSarDP, ir augsts olbaltumvielas, ko sauc par interleikīnu-5 (IL-5), līmenis. Tam ir nozīme imūnsistēmas (organisma aizsargspēku) darbībā. IL-5 palīdz veidot un aktivizēt eozinofilos leukocītus, kas ir balto asins šūnu veids, kas var izraisīt iekaisumu. EXDENSUR aktīvā viela depemokimabs bloķē IL-5. Tas mazina eozinofilo leukocītu skaitu organismā, kas palīdz mazināt iekaisumu un uzlabot slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms EXDENSUR lietošanas

Nelietojiet EXDENSUR šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret depemokimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Astmas paasinājums

EXDENSUR nav glābšanas līdzeklis un to nedrīkst lietot, lai ārstētu pēkšņus elpošanas traucējumus, kas var rasties astmas gadījumā.

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar EXDENSUR rodas ar astmu saistītas blakusparādības vai arī ir iespējams astmas paasinājums.

- ➔ **Informējiet ārstu vai medmāsu**, ja pēc EXDENSUR terapijas uzsākšanas astma joprojām netiek kontrolēta vai pastiprinās.

Alerģiskas reakcijas

Šā veida zāles (monoklonālās antivielas) var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, anafilaksi un angioedēmu (izsitumus, sejas, rīkles vai mutes pietūkumu, ātru sirdsdarbību, svīšanu, apgrūtinātu elpošanu, kolapsu vai samaņas zudumu) (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Šīs reakcijas var rasties dažu stundu laikā pēc EXDENSUR ievadīšanas, bet dažos gadījumos tās var rasties pēc vairākām dienām.

- ➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt kāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**.

Ja Jums, iespējams, ir bijusi līdzīga reakcija pret kādu injekciju vai zālēm:

- ➔ **informējiet ārstu** pirms EXDENSUR lietošanas.

Parazītu invāzijas

EXDENSUR var vājināt pretošanās spējas parazītu invāzijām. Ja Jums ir parazītu invāzija, tā ir jāārstē pirms EXDENSUR terapijas uzsākšanas. Ja dzīvojat reģionā, kur šīs invāzijas sastopamas bieži, vai ja dodaties uz šādu reģionu:

- ➔ ja domājat, ka kaut kas no minētā varētu attiekties uz Jums, **konsultējieties ar ārstu**.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai **bērniem līdz 12 gadu vecumam** astmas ārstēšanai vai **bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam** HRSarDP ārstēšanai.

Citas zāles un EXDENSUR

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Citas zāles astmas vai HRSarDP ārstēšanai

- ✗ Pēc EXDENSUR lietošanas uzsākšanas **nepārtrauciet** astmas vai HRSarDP zāļu lietošanu **pēkšņi**. Šo zāļu (īpaši par kortikosteroīdiem saukto zāļu) lietošana ir jāpārtrauc pakāpeniski, tiešā ārsta uzraudzībā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai EXDENSUR sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, Jums pirms EXDENSUR lietošanas jākonsultējas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka EXDENSUR ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

EXDENSUR satur polisorbātus

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

EXDENSUR satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā 100 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EXDENSUR

EXDENSUR ievada injekcijas veidā zem ādas (*subkutāni*).

Ieteicamā deva

- **Astma** — pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ieteicamā deva ir 100 mg. Jums tiks veikta **1 injekcija ik pēc 6 mēnešiem**.
- **HRSarDP** — pieaugušajiem ieteicamā deva ir 100 mg. Jums tiks veikta **1 injekcija ik pēc 6 mēnešiem**.

Kā lietot

Norādījumi par pilnšļirces lietošanu ir sniegti šīs instrukcijas otrā pusē.

Jūsu ārsts vai medmāsa nolems, vai Jūs varat vai arī Jūsu aprūpētājs var injicēt EXDENSUR. Ja šāds risinājums būs piemērots, viņi apmācīs Jūs vai Jūsu aprūpētāju, lai parādītu, kā pareizi jālieto EXDENSUR.

Jūs varat injicēt EXDENSUR zem ādas vēdera apvidū vai augšstilbā. Aprūpētājs Jums EXDENSUR var injicēt arī augšdelmā. Neveiciet injekciju apvidos, kur ādā ir asinsizplūdums, āda ir jutīga, sarkana vai cieta.

- ➔ Sazinieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir grūti pašam izdarīt injekciju vai ja Jums ir kādas bažas par to, vai injekcija ir izdarīta pareizi un vai esat ievadījis pilnu devu.

Ja esat aizmirsis lietot EXDENSUR

Ja EXDENSUR injekciju Jums parasti izdara ārsts vai veselības aprūpes speciālists:

- ➔ pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimmīcu, lai vienotos par citu apmeklējumu.

Ja EXDENSUR injekciju parasti izdarāt Jūs vai Jūsu aprūpētājs, un Jūs esat izlaidis devu:

- ➔ injicējiet EXDENSUR devu pēc iespējas ātrāk. Pēc tam turpiniet EXDENSUR lietošanu ierastajā plānotajā injekcijas dienā.

Ja esat izlaidis devu 1 mēnesi vai ilgāk:

- ➔ injicējiet EXDENSUR devu, pēc tam, sākot ar izlaistās devas injicēšanas dienu, atsāciet zāļu injicēšanu ik pēc 6 mēnešiem.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nepārtrauciet EXDENSUR lietošanu bez konsultēšanās

Nepārtrauciet EXDENSUR injekcijas, ja ārsts Jums to neliek darīt. EXDENSUR lietošanas pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt simptomu atjaunošanos.

Ja laikā, kad tiek ievadītas EXDENSUR injekcijas, Jums simptomi pastiprinās:

- ➔ sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var rasties **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem):

- nieze;
- galvassāpes, nogurums vai izsitumi ap injekcijas veikšanas laiku;
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, pietūkums vai nieze.

Blakusparādības, kas novērotas, lietojot līdzīgas zāles:

- smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, anafilakse un angioedēma (izsitumi, sejas, rīkles vai mutes pietūkums, ātra sirdsdarbība, svīšana, apgrūtināta elpošana, kolapss vai samaņas zudums).

➔ Ja domājat, ka Jums varētu būt kāda reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.**

➔ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no minētajām blakusparādībām kļūst smaga vai traucējoša vai ja pamanāt kādas šajā instrukcijā neminētas blakusparādības.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXDENSUR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un neatvērtā kastītē uzglabāt ne ilgāk kā 7 dienas istabas temperatūrā (līdz 30°C), sargājot no gaismas. Kad šļirce ir atradusies ārpus ledusskapja 7 dienas, iznīciniet to saskaņā ar vietējām prasībām.

Pilnšļirce ir jāizlieto 8 stundu laikā pēc kastītes atvēršanas. Ja pilnšļirce netiek izlietota 8 stundu laikā, iznīciniet to.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXDENSUR satur

- Aktīvā viela ir depemokimabs. Viens ml šķīduma satur 100 mg depemokimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, arginīna hidrohlorīds, dinātrijs edetāts, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

EXDENSUR ārējais izskats un iepakojuma saturs

EXDENSUR ir 1 ml bezkrāsains, dzeltens līdz brūns, dzidrs līdz opalescējošs šķīdums vienreiz lietojamā pilnšļircē.

EXDENSUR ir pieejams iepakojumos pa 1 pilnšļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana N. 90,
43056 Torile,
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

7. Secīgi norādījumi par lietošanu

EXDENSUR 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *depemokimabum* subkutānai lietošanai

Šie norādījumi par lietošanu satur informāciju par EXDENSUR injicēšanu.

Vispirms izlasiet šīs sadaļas

Ir svarīgi, lai pirms EXDENSUR pilnšīrces lietošanas veselības aprūpes speciālists Jums izskaidrotu, kā jālieto EXDENSUR, un parādītu Jums (vai Jūsu aprūpētājam), kā pareizi lietot šīrci.

Svarīga informācija

Izlasiet visus šos norādījumus pirms šīrces lietošanas. Ja Jūs neievērosiet šos norādījumus, iespējams, nesaņemsiet visu zāļu devu.

Nelietojiet EXDENSUR šīrci šādos gadījumos:

- ja tā ir bijusi sasalusi;
- ja tā ir bijusi nomesta vai bojāta;
- ja ir bojāts kastītes drošuma plombējums;
- ja ir beidzies derīguma termiņš (EXP).

Nekādā gadījumā:

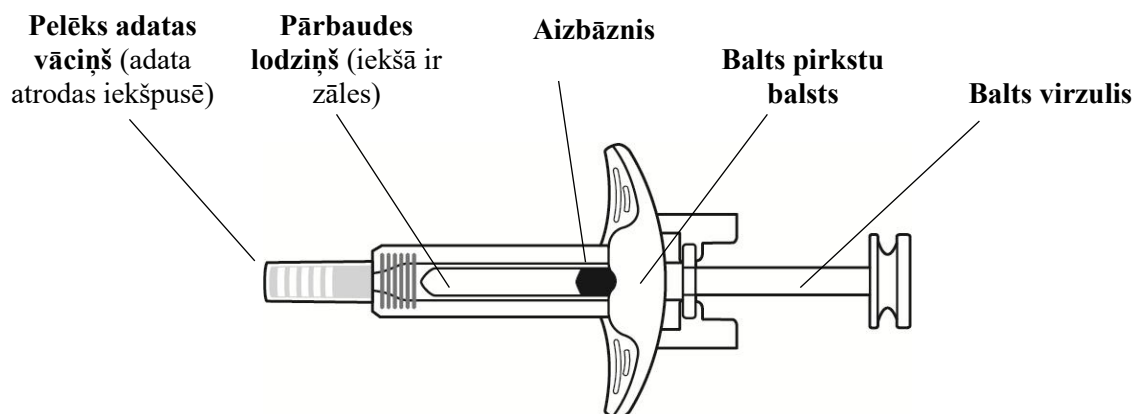
- nekratiet EXDENSUR šīrci;
- nedodiet savu šīrci lietošanai citiem;
- nelietojiet šīrci atkārtoti;
- nepakļaujiet šīrci siltuma iedarbībai.

Ja notiek kaut kas no minētā, iznīciniet EXDENSUR šīrci saskaņā ar vietējiem veselības un drošuma tiesību aktiem un lietojiet jaunu EXDENSUR šīrci.

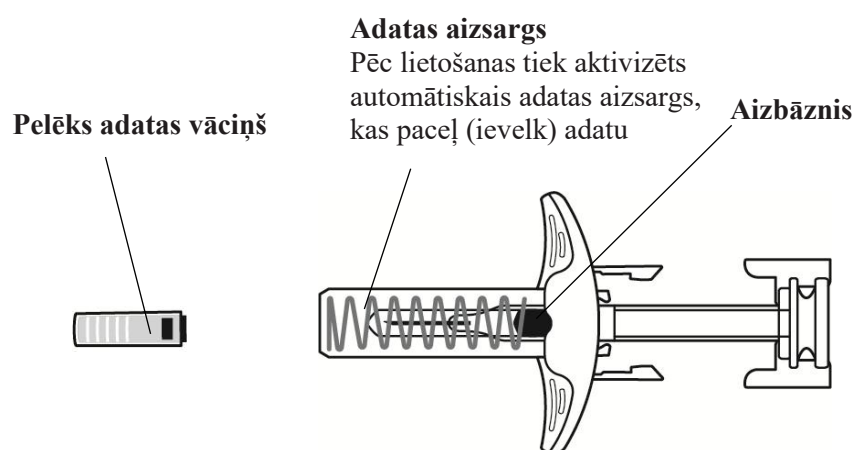
Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Satur sīkas detaļas.

Iepazīstiet savu EXDENSUR pilnšļirci

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



Uzglabāšana

Uzglabājiet šļirci kastītē

Uzglabājiet EXDENSUR ledusskapī (2°C - 8°C) oriģinālajā kastītē, līdz esat sagatavojies tā lietošanai. **Nesasaldēt.**

Neatvērtu EXDENSUR kastīti drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C ne ilgāk kā 7 dienas. Pēc sasilšanas līdz istabas temperatūrai EXDENSUR ir jāizlieto 7 dienu laikā. Pēc 7 dienām iznīciniet šļirci saskaņā ar vietējām prasībām.

Kad šļirce ir izņemta no kastītes

Kad EXDENSUR šļirce ir izņemta no kastītes, tā ir jāizlieto 8 stundu laikā vai jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām. **Nelieciet** to atpakaļ ledusskapī.

A. Sagatavošanās

A1



Nepieciešamie piederumi

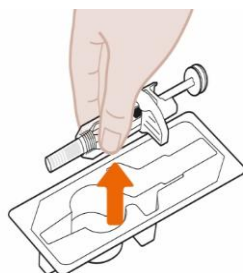
Ir komplektācijā

- EXDENSUR šļirce

Nav komplektācijā

- Spirta salvete
- Vates tampons vai marle
- Leikoplasts
- Asiem priekšmetiem paredzēta tvertne (norādījumus par iznīcināšanu skatīt C sadaļā)

A2

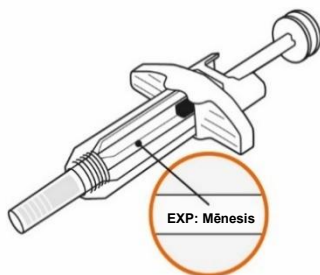


Izņemiet šļirci no
paplātes

Izņemiet kastīti ar šļirci no ledusskapja

- Turot šļirci aiz **vidusdaļas** (netālu no pārbaudes lodziņa), uzmanīgi izņemiet šļirci no paplātes.
- Šajā posmā **neņemiet nost** pelēko adatas vāciņu.

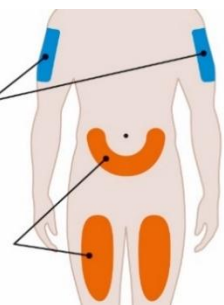
A3

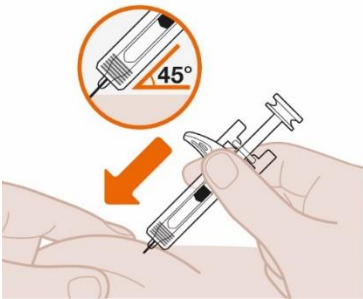
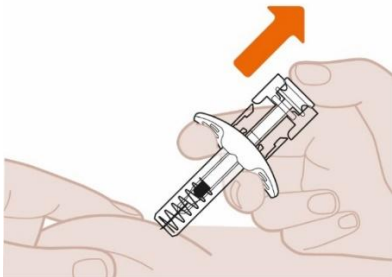


Pārbaudiet **derīguma
termiņu un zāles**

Pārbaudiet pilnšļirci

- Pārbaudiet derīguma termiņu. **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies.
- Caur pārbaudes lodziņu apskatiet pilnšļircē esošās zāles. Zālēm ir jābūt dzidrām un bezkrāsainām, dzeltenām vai brūnām.
- **Neveiciet** injekciju, ja zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

	- Gaisa burbuļi ir normāla parādība. Jums ar tiem nekas nav jādara. Nekratiet šļirci.
A4  Nogaidiet 30 minūtes	Nogaidiet 30 minūtes Neņemiet nost pelēko adatas vāciņu. - Novietojiet šļirci uz tīras, līdzenas virsmas, kur tā nav pakļauta tiešai saules gaismai un ir bērniem nepieejama. Nogaidiet 30 minūtes, lai pirms injekcijas pilnšļirce varētu sasilt līdz istabas temperatūrai. Aukstu zāļu injekcija ir sāpīgāka. Nesildiet šļirci mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā. Nelietojiet šļirci, ja tā ir atradusies ārpus kastītes ilgāk nekā 8 stundas.
A5 Tikai aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs Pacients, aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs 	Izvēlieties injekcijas vietu - Ja injekciju sev izdarāt pats, varat injicēt zāles augšstilbos vai vēderā. - Aprūpētājs vai veselības aprūpes sniedzējs var izdarīt injekciju augšdelmā, augšstilbā vai vēderā. Neinjicējiet pats sev zāles augšdelmā, jo tad ir grūtāk izvairīties no šļirces izkustēšanās injekcijas laikā. Neinjicējiet vietās, kur ādā ir asinsizplūdums, āda ir jutīga, sarkana vai cieta. Neinjicējiet 5 cm attālumā no nabas.
A6 	Notīriet injekcijas vietu - Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. - Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu. Ļaujiet ādai gaisā nožūt. Neradiet vēju vai nepūtiet gaisu uz notīrītās injekcijas vietas. Nepieskarieties vēlreiz notīrītajai injekcijas vietai, kamēr neesat pabeidzis injekciju.
B. Injicēšana	
B1 	Noņemiet pelēko adatas vāciņu - Noņemiet pelēko adatas vāciņu no šļirces, velkot to taisni, prom no adatas (kā parādīts attēlā). Lai noņemtu pelēko adatas vāciņu, var būt jāpielieto neliels spēks. - Kad ņemat nost pelēko adatas vāciņu, neturiet šļirci aiz baltā virzuļa. Nelaujiet adатаi pieskarties nevienai virsmai. Nepieskarieties adатаi. Necentieties izvadīt no šļirces gaisa burbuļus.

	• Nelieciet atpakaļ pelēko adatas vāciņu uz šļirces. Tā var notikt saduršanās ar adatu. • Veiciet injekciju 5 minūšu laikā pēc pelēkā adatas vāciņa noņemšanas.
B2 	Novietojiet šļirci injekcijas vietā • Ar brīvo roku notīrītajā injekcijas vietā uzmanīgi satveriet ādas kroku. • Turiet ādu satvertu krokā visu injekcijas laiku. • Kad durat adatu satvertajā ādas krokā, neturiet šļirci aiz baltā virzuļa. • Turiet šļirci vidusdaļā un ieduriet adatu visā garumā satvertajā ādas krokā 45 leņķī, kā parādīts attēlā.
B3 	Sāciet injekciju • Pārvietojiet īkšķi uz balto virzuli un ar pārējiem pirkstiem turiet balto pirkstu balstu, kā parādīts attēlā. • Lēnām spiediet uz leju balto virzuli, lai injicētu visu devu.
B4  Pārliecinieties, vai baltais virzulis ir nospiests līdz galam.	Nospiediet balto virzuli līdz galam • Pārliecinieties, ka baltais virzulis ir nospiests līdz galam, līdz aizbāznis sasniedz šļirces apakšu un visas zāles ir injicētas.
B5 	Kad injekcija ir pabeigta, lēnām paceliet īkšķi • Lēnām paceliet īkšķi. Tas ļaus baltajam virzulim pacelties, un adata automātiski ievilksies (tiks ievilkta) adatas aizsargā. • Kad šļirce ir noņemta no injekcijas vietas, atlaidiet ādas kroku. • Neberzējiet injekcijas vietu. • Nelieciet atpakaļ pelēko adatas vāciņu uz šļirces. • Injekcijas vietā var būt neliels asins piliens. Tas ir normāli. Piespiediet vates tamponu vai marli

šim apvidum un nepieciešamības gadījumā uzlīmējiet leikoplastu.
C. Izmešana

• Izmetiet izlietoto šļirci un pelēko adatas vāciņu saskaņā ar vietējiem veselības un drošuma tiesību aktiem. Nepieciešamības gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. • Uzglabāriet izlietotās šļirces un adatu vāciņus bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.