

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imreplys 250 микрограма прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 250 µg сарграмостим (sargramostim)*.
След реконституиране всеки ml съдържа 250 µg сарграмостим.

*Сарграмостим е човешки гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ растежен фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor, GM-CSF), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресионна система от дрожди (*S. cerevisiae*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Лиофилизиран, бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Imreplys е показан за лечение на пациенти от всички възрасти с остра експозиция на миелосупресивни дози радиация с хемопоеитичен подсиндром на остър радиационен синдром (Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS).

Imreplys трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки при радиологична/ядрена аварийна ситуация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Imreplys трябва да започне възможно най-скоро при всеки възрастен, юноша, дете или кърмаче с остра експозиция на миелосупресивни радиационни дози (по-големи от 2 грея [Gy]) с подозиран H-ARS въз основа на клинични признаци и симптоми или потвърден H-ARS въз основа на лабораторни изследвания. Ако е възможно, трябва да се направи пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене на изходно ниво.

Ако е възможно, оценете абсорбираната от пациента доза радиация (т.е. ниво на радиационна експозиция) въз основа на информация от органите за общественото здравеопазване, биодозиметрия, ако е налична, или клинични характеристики и лабораторни находки, като кинетика на изчерпване на лимфоцитите.

Лечението не трябва да се отлага при съмнение или диагноза H-ARS, дори ако абсорбираната радиационна доза е оценена като по-ниска от 2 Gy. Приложението на Imreplys не трябва да се отлага, ако няма непосредствена възможност да се направи ПКК или не може да се изчисли абсорбираната радиационна доза.

Дозировка

Imreplys трябва да се прилага веднъж дневно като подкожна инжекция и определянето на дозата се базира на телесното тегло, както следва:

- 7 микрограма/kg при деца и юноши с тегло над 40 kg и при възрастни
- 10 микрограма/kg при деца и юноши с тегло 15 kg до 40 kg
- 12 микрограма/kg при новородени, кърмачета или деца с тегло под 15 kg

Вижте „Отговор на лечението“ за насоки относно продължителността на лечението с Imreplys.

Промяна на дозата

При нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. точка 4.8) дозата на Imreplys трябва да се намали на 50% или приложението му да се прекъсне до отслабване на нежеланата реакция и след това да се възобнови при 50% от дозата. Други мерки за овладяване на нежеланата реакция трябва да бъдат въведени и продължени, ако е необходимо. Ако нежеланата реакция от степен 3 или 4 персистира или рецидивира след коригиране на дозата/възобновяване, приложението на Imreplys трябва да бъде преустановено окончателно.

При нежелани реакции от степен 1 или 2 (вж. точка 4.8) приложението на сарграмостим трябва да продължи при внимателно наблюдение на пациента и овладяване на нежеланата реакция.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при лица на възраст ≥ 65 години.

Отговор на лечението

Трябва да се направи ПКК с диференциално броене на изходно ниво и след това периодически приблизително на всеки три дни (когато е възможно), докато абсолютният брой неутрофили (absolute neutrophil count, ANC) се задържи по-голям от $1\,000/\text{mm}^3$ при 3 последователни ПКК. След като за първи път се постигне ANC над $1\,000/\text{mm}^3$, тогава периодични ПКК трябва да се правят ежедневно (когато е възможно), за да се избегне прилагането на ненужно лечение и да се сведе до минимум всякакъв риск от левкоцитоза (вж. точка 4.4). Започването или продължаването на приложението на Imreplys не трябва да се отлага, ако няма налична ПКК.

Приложението на Imreplys трябва да продължи, докато ANC се задържи на нива от $1\,000/\text{mm}^3$ при 3 последователни ПКК или надвиши $10\,000/\text{mm}^3$ след радиационно индуцирана най-ниска стойност. Ако ПКК не са налични или при липса на отговор на лечението, приложението на Imreplys може да бъде преустановено след 23 последователни дни на прилагане.

Начин на приложение

Imreplys трябва да се прилага подкожно в корема, бедрото или горната част на ръката.

Imreplys може да се прилага самостоятелно или от обгрижващо лице.

Imreplys трябва да се реконституира в 1 ml вода за инжекции. Указания за приготвянето и приложението на реконституирания Imreplys прах са дадени в листовката, точка 3, „Как да използвате Imreplys“.

4.3 Противопоказания

Анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, към човешки GM-CSF или продукти, получени от дрожди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Imreplys може да се използва заедно с други поддържащи грижи за лечение на H-ARS.

Като се има предвид, че механизмът на радиационна токсичност започва от момента на експозицията, лечението с Imreplys трябва да започне възможно най-скоро след излагане на радиация. Проучвания за ефикасност на сарграмостим, приложен не по-късно от 24 часа след излагане на миелосупресивни дози радиация, обаче не са провеждани при голям животински модел на H-ARS, индуциран от цялостно облъчване на тялото (total body irradiation, TBI).

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, при приложение на сарграмостим. Приложението на сарграмостим трябва да се преустанови при получените тежка алергична реакция след предишна доза сарграмостим.

Хемодинамичен оток, изливи и претоварване с течности

Има съобщения за оток, синдром на капилярно изтичане и плеврален и/или перикарден излив при пациенти след приложение на сарграмостим при хематологични заболявания.

При пациенти с вече съществуващи плеврални и перикардни изливи, приложението на сарграмостим може да влоши задържането на течности. Задържането на течности, свързано със или влошено от сарграмостим, е обратимо след прекъсване или намаляване на дозата на сарграмостим, със или без диуретична терапия.

Imreplys трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вече съществуващо задържане на течности, белодробни инфилтрати или застойна сърдечна недостатъчност. Телесното тегло и хидратационният статус трябва да се наблюдават внимателно по време на приложението на сарграмостим.

Суправентрикуларни аритмии

Има съобщения за суправентрикуларна аритмия при неконтролирани проучвания по време на приложението на сарграмостим при хематологични заболявания, особено при пациенти с предишна анамнеза за сърдечна аритмия. Тези аритмии са обратими след преустановяване на лечението. Imreplys трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с вече съществуващо сърдечно заболяване. Трябва да се направи консултация с лекар или друг медицински специалист, ако се наблюдава нова или влошаваща се аритмия.

Потенциален ефект върху злокачествени клетки

Сарграмостим е растежен фактор, който стимулира нормалните миелоидни прекурсори. Въпреки това, възможността сарграмостим да действа като растежен фактор при всеки тип тумор, особено миелоидни злокачествени заболявания, не може да бъде изключена. Пациентите с вече съществуващо раково заболяване или с анамнеза за такова заболяване трябва да бъдат лекувани с Imreplys възможно най-скоро след излагане на радиация поради животозастрашаващия характер на експозицията и да се консултират с онколог възможно най-скоро.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, има потенциал за имуногенност.

Лечението със сарграмостим при лица, които не са били изложени на миелосупресивни дози радиация, може да индуцира производството на неутрализиращи антилекарствени антитела, което може да е свързано с продължителността на експозицията на сарграмостим.

Риск от левкоцитоза

При пациенти, получаващи сарграмостим при хематологични заболявания, е наблюдаван брой на белите кръвни клетки (WBC) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. След прекратяване на лечението със сарграмостим левкоцитозата отшумява в рамките на 3 до 7 дни. Ако броят WBC надвишава $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ при някой пациент, лечението с Imreplys трябва да бъде преустановено незабавно.

Ограничения на ефективността

Ефективността на сарграмостим може да бъде ограничена при имунокомпрометирани пациенти и пациенти с основни заболявания, засягащи костномозъчната функция. Пациенти с вече съществуваща костномозъчна супресия, като пациенти с хематологични злокачествени заболявания, автоимунни нарушения или пациенти, подложени на химиотерапия/лъчетерапия, може да покажат субоптимален отговор на лечението със сарграмостим поради намалени резерви на прогениторни клетки или нарушена хемопоеза. Освен това липсва яснота по отношение на ефикасността на сарграмостим при лица с остра експозиция на високодозово облъчване, надвишаваща 7,3 Gy (вж. точка 5.1 „Неклинична ефикасност“). Експозицията на високодозово облъчване може да причини необратима костномозъчна недостатъчност, ограничавайки потенциалната полза от Imreplys за подпомагане на хемопоетичното възстановяване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има ограничени данни за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Пациенти, получаващи както сарграмостим, така и лекарствени продукти, индуциращи левкоцитоза (напр. кортикостероиди, други колониостимулиращи фактори, литий), може да имат повишен риск от левкоцитоза (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Острата експозиция на миелосупресивни дози радиация сама по себе си има токсичен ефект върху фертилитета и ембриофеталното развитие. Това трябва да се има предвид при клинична преценка относно употребата на Imreplys при бременни и/или жени, които кърмят.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на сарграмостим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Сарграмостим може да се използва при бременни жени с H-ARS при клинична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали сарграмостим/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Може да се обмисли кърмене по време на лечение с Imgreplys, като се има предвид, че новородените също може да се нуждаят от лечение.

Фертилитет

Липсват данни за влиянието на сарграмостим върху фертилитета при хора. Проучванията при зайци показват нежелани ефекти върху фертилитета при женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Imgreplys не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на сарграмостим е оценена с помощта на всички налични източници, включително клинични проучвания при възрастни и деца при различни показания, проучвания при здрави доброволци, активно търсени и спонтанни съобщения, както и събития, съобщавани в литературата.

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции (НЛР), възникнали по време на лечението със сарграмостим, са:

- Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Хемодинамичен оток, изливи и претоварване с течности
- Суправентрикуларни аритмии

Най-честите НЛР, наблюдавани при пациенти с хематологично злокачествено заболяване, лекувани със сарграмостим, прилаган интравенозно, са: повишена температура (без инфекция; до 95%), диария (до 88%), повръщане (до 84%), кожни реакции (до 77%), обрив (до 70%), астения (до 69%), метаболитни отклонения при лабораторните изследвания (до 58%), неразположение (до 58%), високо ниво на глюкоза в кръвта (до 49%), коремна болка (до 38%), загуба на тегло (до 37%), ниско ниво на албумин (до 36%), пруритус (до 23%), стомашно-чревен кръвоизлив (до 27%), втрисане (до 25%), фарингит (до 23%), болка в костите (до 21%), болка в областта на гърдите (до 15%), хипомагнезиемия (до 15%), хематемеза (до 13%), артралгия (болка в ставите; до 11%), тревожност (до 11%), кръвоизлив в окото (до 11%). При някои участници основните заболявания може да имат принос за появата на тези НЛР.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата с НЛР е базирана на 5 клинични проучвания при 182 пациенти с хематологични злокачествени заболявания, при които WBC са засегнати по същия начин, както при остра

експозиция на миелосупресивни дози радиация. При тези проучвания сарграмошим е прилаган интравенозно.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас по MedDRA и категории по честота. Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при възрастни и деца с хематологични злокачествени заболявания, лекувани със сарграмошим, прилаган интравенозно, при контролирани клинични проучвания

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на нервната система	Тревожност				
Нарушения на очите	Кръвоизлив в окото				
Съдови нарушения		Вазодилатация			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фарингит				
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка				
	Диария				
	Стомашно-чревен кръвоизлив				
	Хематемеза				
	Повръщане				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус				
	Обрив				
	Кожни реакции				
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в костите				
	Артралгия				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				
	Болка в областта на гърдите				
	Втрисане				
	Повишена температура (без инфекция)				
	Неразположение				
	Загуба на тегло				
Изследвания	Високо ниво на глюкоза в кръвта				
	Ниско ниво на албумин				
	Хипомагнезиемия				
	Метаболитни отклонения при функционалните изследвания, неуточнени				

Педиатрична популация

Общо 332 педиатрични участници са лекувани със сарграмостим, прилаган интравенозно, в 15 клинични проучвания при хематологични заболявания, недоносени новородени и болест на Crohn, от които 5 са контролирани, 190 пациенти са на възраст 0-1 месец, 6 пациенти са на възраст > 1 месец до < 2 години, 1 пациент е на възраст < 1 година (неуточнено), 86 пациенти са на възраст от 2 до < 12 години и 49 пациенти са на възраст от 12 до < 18 години. Общият профил на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Нежелани лекарствени реакции, съобщени при подкожно приложение на сарграмостим

Допълнителни НЛР са наблюдавани при клинични проучвания при здрави възрастни доброволци и деца с болест на Crohn, при които на повечето пациенти е приложен сарграмостим подкожно. От тези проучвания, в допълнение към Таблица 1, НЛР включват реакции на мястото на инжектиране (до 91%), главоболие (до 50%) болка в гърба (до 47%), гадене (до 23%), коремни спазми (до 17%), диспнея (до 12%) и болки в цялото тяло (до 13%).

Активно търсени и спонтанни съобщения и съобщавани в литературата събития при пациенти, лекувани със сарграмостим (при различни пътища на въвеждане)

Най-честите НЛР са пирексия, реакция на мястото на инжектиране, диспнея, гадене, болка в областта на гърдите, повръщане, диария, втрисане, обрив, хипотония, коремна болка, фебрилна неутропения, сепсис, пневмония, замаяност и синкоп.

При употребата на сарграмостим при различни заболявания са съобщавани сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, хемодинамичен оток, изливи и претоварване с течности и суправентрикуларни аритмии.

Не се наблюдават общи различия в профила на безопасност между съобщенията при популациите на възрастните и педиатричните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози до 100 µg/kg/ден (4 000 µg/m²/ден или около 16 пъти препоръчителната доза) са приложени на 4 пациенти със солидни тумори при неконтролирано проучване фаза 1 чрез непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 7 до 18 дни. Наблюдавани са увеличения на броя на WBC до 200 000 клетки/mm³.

Има съобщения за диспнея, неразположение, гадене, повишена температура, обрив, тахикардия, респираторно нарушение, тромбоцитопения, главоболие и втрисане, които са били обратими след преустановяване на лечението със сарграмостим.

В случай на предозиране преустановете терапията с Imreplus и наблюдавайте пациента за увеличаване на броя на WBC и респираторни симптоми.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA09

Механизъм на действие

Сарграмостим е рекомбинантен човешки GM-CSF. Свързването с GM-CSF рецепторите, експресирани на повърхността на таргетните клетки (хемопоетични прогенитори и зрели имунни клетки), инициира вътреклетъчна сигнална каскада, която индуцира клетъчните отговори (т.е. делене, съзряване, активиране). GM-CSF е мултилинеен фактор и освен дозозависимите ефекти върху миеломоноцитната линия, той може да подпомогне разпространението и съзряването на мегакариоцитните и еритроидните прогенитори.

Неклинична ефикасност

Проучвания за ефикасност на сарграмостим при показанието H-ARS не могат да се провеждат при хора, тъй като провеждането на такива проучвания е в противоречие с общоприетите принципи на медицинската етика и теренни проучвания след случайно или умишлено излагане на животозастрашаващи дози йонизиращо лъчение са неосъществими. Поради това са проведени 3 адекватни и добре контролирани проучвания (т.е. рандомизирани, заслепени, плацебо-контролирани) в добре охарактеризиран модел на H-ARS, индуциран от цялостно облъчване на тялото (total body irradiation, TBI), при маймуни – макаци резус.

Тези проучвания осигуряват минимални поддържащи грижи, имитиращи ограничената ресурсна среда след радиологичен инцидент и/или ядрена авария с множество жертви. Не са предоставени цяла кръв, кръвни продукти или индивидуализирани антибиотици.

При всички проучвания, на маймуни макаци резус са прилагани 7 µg/kg като единична подкожна инжекция дневно, което е клиничната препоръчителна доза за възрастни, изложени на миелосупресивни дози радиация (вж. точка 4.2).

Основните доказателства за ефикасност на сарграмостим са обобщени в таблиците по-долу.

Таблица 2: Рандомизирано, заслепено, плацебо-контролирано проучване при макаци резус (Проучване 1)

Дизайн	Рандомизирано, заслепено, плацебо-контролирано проучване за ефикасност, проведено при макаци резус
Брой животни	108 нечовекоподобни примати (Non-Human Primates, NHP), 54 мъжки, 54 женски). Животни с експозиция на 6,55 Gy (36 мъжки:36 женски) или 7,13 Gy (18 мъжки:18 женски)
Рандомизация	NHP, рандомизирани да получават сарграмостим (7 µg/kg/ден) или плацебо (вода за инжекции). Лечението започва 48 ± 1 час след TBI и продължава ежедневно до ANC ≥ 1 000 клетки/µl за 3 последователни дни или ANC ≥ 10 000 клетки/µl
Радиационна доза	6,55 и 7,13 Gy
Първична крайна точка	60-дневна преживяемост след облъчване
Резултати	
Резултати по отношение на първичната крайна точка (6,55 Gy TBI)	Сарграмостим значително повишава 60-дневната преживяемост: 28/36 (77,8%) преживели в сравнение с 15/36 (41,7%) в контролната група (p = 0,0018; точна едностранна стойност по Fisher)

Резултати по отношение на първичната крайна точка (7,13 Gy TBI)	Сарграмостим подобрява 60-дневната преживяемост: 11/18 (61,1%) преживели в сравнение с 3/18 (16,7%) в контролната група (p = 0,0076; точна едностранна стойност по Фишер)
Резултати по отношение на вторичната крайна точка	Сарграмостим подобрява скоростта на възстановяване на левкоцитите, неутрофилите, и тромбоцитите и при двете радиационни дози (6,55 и 7,13 Gy). Забелязано е и намаление в честотата на поява на бактериални инфекции.
Средна продължителност на експозицията на Imreplis	17,6 дни (диапазон 12 до 23) [група с 6,55 Gy] 16,8 дни (диапазон 12 до 23*) [група със 7,13 Gy]

Съкращения: ANC: абсолютен брой неутрофили; NHP: нечовекоподобни примати; TBI: цялостно облъчване на тялото

*В Таблица 32 на доклада от проучването е посочен диапазон на продължителност от 12 до 24 дни, но е пропуснат 1 ден в ден 16 за животното, което е получило лечение в дни 2-25.

Таблица 3: Време до възстановяване за неутрофили (ANC) и тромбоцити, както и честота на инфекция при макаци резус (Проучване 1)

Проучване 1	Доза на TBI	Сарграмостим (N = 36)	Носител контрола (N = 36)	Статистическа значимост (логаритмично трансформиран рангов тест)
Време до възстановяване (дни), медиана (95% ДИ)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1 000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Брой тромбоцити ≥ 20 000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1 000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Брой тромбоцити ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p = 0,0002
Честота на инфекция				
Честота % на бактериални инфекции (95% ДИ)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Честота % на положителна хемокултура	6,55 Gy	18%	45%	Неприложимо

Съкращения: ANC: абсолютен брой неутрофили; ДИ: доверителен интервал; NE: not estimated (не е оценено)

Таблица 4: Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност при модела на индуциран от TBI H-ARS при макаци резус (Проучване 2)

Дизайн	Проучване за ефикасност, по-специално проучване на ползата по отношение на преживяемостта и на забавения отговор (очакван отговор с хемопоетично възстановяване) на сарграмостим 60 дни след летално TBI при LD _{50/60} доза с минимална поддържаща грижа (антибиотици и течности) при макаци резус
Брой животни	105 мъжки NHP, рандомизирани в 3 групи (n = 35 на група)
Лечение	Ежедневно до брой на ANC $\geq$ 1 000 клетки/ μ l
Радиационна доза	TBI 6,80 Gy

Първична крайна точка	60-дневна преживяемост
Резултати	
60-дневна преживяемост На 24-тия час На 48-ия час	Брой на преживелите NHP, лекувани със сарграмостим 17 от 35 (49%) (p = 0,11; логаритмично трансформиран рангов тест) 21 от 35 (60%) (p = 0,03, логаритмично трансформиран рангов тест)
60-дневна преживяемост Контрола	Брой на преживелите NHP в контролната група 10 от 34 (29%)
Средна продължителност на експозицията на Imreplys	18 дни или докато ANC се повиши над 1 000 клетки/ μ l

Съкращения: ANC: абсолютен брой неутрофили; LD: летална доза; NHP: нечовекоподобни примати; TBI: цялостно облъчване на тялото

Адекватните и добре контролирани (adequate and well-controlled, AWC) проучвания за ефикасност и AWC потвърждаващи проучвания за ефикасност при нечовекоподобни примати (NHP) са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност при модела на индуциран от TBI H-ARS при макаци резус (Проучване 3)

Дизайн	Рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност при NHP модела на индуциран от TBI H-ARS
Брой животни	308 NHP (154 мъжки: 154 женски)
Лечение	Започване на ежедневно лечение на 48-мия, 72-рия, 96-ия или 120-ия час след облъчването, докато ANC се върне до $\geq 1\,000/\mu\text{l}$ за 3 последователни дни. Лечението е спряно, ако ANC е $\geq 10\,000/\mu\text{l}$
Радиационна доза	TBI 7,13 Gy
Основна цел	Да се оцени ефикасността на сарграмостим (7 $\mu\text{g/kg/ден}$) спрямо плацебо, когато лечението се започне на 48-мия, 72-рия, 96-ия или 120-ия час след TBI при NHP с експозиция на TBI 7,13 Gy
Първична крайна точка	60-дневна преживяемост
Вторични цели	Оценка на ефикасността по отношение на хематологичните показатели и честотата на инфекции
Резултати	
60-дневна преживяемост На 48-мия час На 72-рия час На 96-тия час На 120-тия час	Брой на преживелите NHP, лекувани със сарграмостим 30 от 44 (68%) 33 от 44 (75%) 30 от 44 (68%) 37 от 44 (84%)
60-дневна преживяемост Контрола	Брой на преживелите NHP в контролната група 38 от 44 (86%)
Средна продължителност на експозицията на Imreplys	Приблизително 16 дни до ANC $\geq 1\,000$ клетки/ μl за 3 последователни дни или ANC $\geq 10\,000$ клетки/ μl

* Резултатите по отношение на 60-дневната преживяемост не са статистически контролирани за множественост. В резултат на това силата на доказателствата е ограничена и находките трябва да се тълкуват внимателно.

Съкращения: ANC: абсолютен брой неутрофили; NHP: нечовекоподобни примати; TBI: цялостно облъчване на тялото

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, има потенциал за имуногенност при сарграмостим. При макаци резус с експозиция на радиация, по-ниска от 2 Gy, и лекувани със сарграмостим 7 µg/kg/ден чрез подкожна инжекция за 14 дни не са наблюдавани антилекарствени антитела. Очаква се ефектът от радиацията да наруши способността на човешкия организъм да развива антилекарствени антитела.

Към днешна дата няма сигнали относно клиничната безопасност, свързани с антилекарствени или неутрализиращи антилекарствени антитела, при пациенти без миелосупресия.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imgreplys в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остър радиационен синдром (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта, по научни съображения а по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Липсват фармакокинетични данни за сарграмостим при пациенти с остра експозиция на миелосупресивни дози радиация.

оделирането и симулацията на фармакокинетични данни при здрави възрастни хора показват, че експозициите на сарграмостим, изразени с C_{max} и площ под кривата концентрация-време (AUC), при доза 7 µg/kg при здрави възрастни се очаква да надвишават експозициите на сарграмостим, изразени с C_{max} (97,6% от пациентите) и AUC (100% от пациентите), при същата доза 7 µg/kg при макаци резус.

Фармакокинетиката на сарграмостим при здрави педиатрични пациенти е оценена чрез свеждане на фармакокинетичния модел при възрастната популация до педиатричната популация. Прогнозираните от модела средни стойности на AUC_{0-24} при дози 7, 10 и 12 µg/kg сарграмостим съответно при педиатрични пациенти с тегло над 40 kg (~ юноши), 15 до 40 kg (~ малки деца) и 0 до по-малко от 15 kg (~ новородени до малки деца) са подобни на стойностите на AUC при възрастни след приложение на доза 7 µg/kg.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни за лиофилизиран сарграмостим средната C_{max} след подкожно приложение на доза 7 µg/kg (еквивалентна на доза 250 µg/m² при човек с тегло 70 kg и телесна повърхност 1,96 m²) е 3,03 ng/ml, а средната AUC_{0-24} е 21,3 ng•h/ml. Няма кумулиране на сарграмостим след многократно подкожно приложение, а стационарно състояние се постига след подкожно приложение на единична доза.

Абсорбция

След подкожно приложение сарграмостим се открива в серума рано (на 15-тата минута) и достига максимални серумни концентрации в рамките на 2,5 и 4 часа.

Наблюдавано е повече от пропорционално на дозата увеличение на AUC след еднократно подкожно приложение на сарграмостим в дозовия диапазон от 2 до 8 µg/kg при здрави участници от мъжки пол.

Разпределение

В едно проучване здрави участници получават 250 µg сарграмостим чрез интравенозна инфузия в продължение на 2 часа. Наблюдаваният обем на разпределение (V_z) след интравенозно приложение е 14 l.

Биотрансформация

Не са провеждани специални проучвания за метаболизма, тъй като сарграмостим е протеин и се очаква да се разгражда до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Когато сарграмостим се прилага подкожно на здрави възрастни доброволци, той има терминален елиминационен полуживот 1,4 часа. Наблюдаваният общ телесен клирънс/подкожна бионаличност (CL/F) е 23,9 l/h.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

В проучване за токсичност при многократно прилагане сарграмостим се прилага подкожно ежедневно на дългоопашати макаци при дози 20 и 200 µg/kg/ден в продължение на 30 дни. Лимфопоетичните и хемopoетичните органи са определени като основен таргет на токсичност: увеличение на белите кръвни клетки и тромбоцитите, както и инфилтрация на далака с възпалителни и лимфоидни клетки са наблюдавани при доза ≥ 20 µg/kg/ден.

Умерена до умерено тежка костномозъчна миелоидна хиперплазия и моноклеарни клетъчни инфилтрати в сърцето и други органи са наблюдавани при доза 200 µg/kg/ден при евтаназирани животни, а умерена до умерено тежка тимусна атрофия е наблюдавана при доза 200 µg/kg/ден, както при животни в терминален стадий, така и при възстановяващи се животни. Всички находки се считат за свързани с фармакологията на сарграмостим и следователно са потенциално клинично значими; по-голямата част от находките обаче са наблюдавани при доза, приблизително 17 до 29 пъти по-голяма от клиничната експозиция при препоръчителните дози при хора (7 до 12 µg/kg/ден) въз основа на телесното тегло.

Подобен профил на токсичност, но при по-ниска доза (20 µg/kg/ден) е наблюдаван при 42-дневно проучване за токсичност при многократно прилагане, при което на дългоопашати макаци са прилагани подкожно 20, 63 и 200 µg/kg/ден със сарграмостим в състав, съдържащ етилендиаминтетраоцетна киселина (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA), различен от Imreplys. При това проучване системната експозиция (AUC) при 20 µg/kg/ден е приблизително 2 пъти по-голяма от клиничната експозиция при препоръчителните дози при хора (7 до 12 µg/kg/ден).

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Всички проучвания за репродуктивна токсичност са проведени със сарграмостим в състав, съдържащ EDTA, различен от този на Imreplys.

При проучването за фертилитета и ранното ембрионално развитие сарграмостим се прилага подкожно на зайци при дози 25, 70 и 200 µg/kg/ден от 6-тия ден преди изкуственото осеменяване и продължава до гестационен ден (ГД) 7. Токсичността за майката е доказана при

доза $\geq 70 \mu\text{g/kg/ден}$. Наблюдава се намаляване на местата на имплантиране и увеличаване на предимплантанционната загуба, както и намаляване на жизнеспособните ембриони при доза $200 \mu\text{g/kg/ден}$. AUC при нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) по отношение на репродуктивна токсичност и токсичност за ранното ембрионално развитие, $70 \mu\text{g/kg/ден}$, първоначално (в началото на периода на прилагане) е приблизително 7,2 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза за възрастни ($7 \mu\text{g/kg/ден}$).

В проучването за ембриофеталното развитие сарграмостим е прилаган подкожно на бременни зайци през периода от ГД6 до ГД19 или от ГД19 до ГД28 при дози 25, 70 и $200 \mu\text{g/kg/ден}$.

Токсичността за майката е доказана при дози $\geq 25 \mu\text{g/kg/ден}$. Наблюдавано е увеличение на късните резорбции и намалено тегло на фетуса при дози $\geq 70 \mu\text{g/kg/ден}$. Повишена честота на спонтанни аборти и постимплантационна загуба, намаляване на броя на жизнеспособните фетуси и намалено тегло на матката и плацентата по време на бременността са доказани при доза $200 \mu\text{g/kg/ден}$. AUC при NOAEL по отношение на ембриофеталната токсичност $25 \mu\text{g/kg/ден}$ първоначално (в началото на периода на прилагане) е приблизително 2,9 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза за възрастни ($7 \mu\text{g/kg/ден}$).

При проучването за пре- и постнаталното развитие сарграмостим е прилаган подкожно на зайци през периода от ГД6 до ГД19, от ГД19 до раждането или от ден на кърмене (ДК) 1 до ДК14 при дози 25, 70 и $200 \mu\text{g/kg/ден}$. Наблюдавана е токсичност за майката при дози $\geq 25 \mu\text{g/kg/ден}$. При дози $\geq 25 \mu\text{g/kg/ден}$ се наблюдава намаляване на постнаталната преживяемост на поколението при приложение в периода на лактация. Високата доза $200 \mu\text{g/kg}$ причинява намаляване на телесното тегло на малките при приложение при зайци в периода на лактация от ГД19 до раждането. Третиране от ГД6 до ГД19 и от ГД19 до раждането при доза $200 \mu\text{g/kg/ден}$ води до аборти, а след третиране от ГД6 до ГД19 с $200 \mu\text{g/kg/ден}$ са наблюдавани също и пълна загуба на потомството, ранни резорбции, намален брой на родените малки и намален размер на живото потомство в постнатален ден 0. Няма NOAEL по отношение на неонаталната токсичност. Системната експозиция (AUC) при доза $25 \mu\text{g/kg/ден}$ първоначално (в началото на периода на прилагане) е приблизително 2,6 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза за възрастни ($7 \mu\text{g/kg/ден}$).

До края на периодите на прилагане системните експозиции намаляват поради производството на анти-сарграмостим антитела, достигащи съответно 1 път, 0,2 пъти и 0,2 пъти клиничната експозиция при проучванията за фертилитета и ранното ембрионално развитие, ембриофеталното развитие и пре- и постнаталното развитие.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на сарграмостим.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Захароза

Трометамол

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Допълнителна информация:

- Ако неотворените флакони достигнат температура до 25 °C, те са стабилни в продължение на до 1 година, когато са защитени от светлина.
- Ако неотворените флакони достигнат температура до 40 °C, те са стабилни до 1 месец, когато са защитени от светлина.
- Да не се излагат на йонизираща радиация повече от 1 Gy. Ако неотворените флакони са изложени на йонизираща радиация до 1 Gy, те са стабилни до 2 седмици при температури до 40 °C, когато са защитени от светлина.

След реконституиране

След реконституиране с вода за инжекции (не е включена в опаковката Imreplis), химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 24 часа при 2 °C – 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение в периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2 °C – 8 °C, освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка от пет флакона 8 ml (прозрачно стъкло тип I).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не разклащайте.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Ирландия.
D02NT28
тел.: +353.1264.1754
имейл: info@partnertx.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1924/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Partner Therapeutics, Inc.
2625 162nd St SW
Lynnwood, WA 98087
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Paesel + Lorei GmbH & Co KG
Nordring 11
D-47495 Rheinberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се характеризира допълнително ефикасността и безопасността на сарграмостим при лечение на остра експозиция на миелосупресивни дози радиация с хемопетичен синдром на остър радиационен синдром (H-ARS), ПРУ трябва да проведе и да предостави резултатите от проучване РТХ-01-001, ретроспективно наблюдателно проучване за оценка на ефикасността и безопасността на сарграмостим при лица с експозиция на миелосупресивни дози радиация след събитие с йонизираща радиация, съгласно съгласуван протокол.	Подаване на протокол: 30 юни 2025 г. Срок: окончателните резултати от проучването се предоставят в рамките на 6 месеца след употребата на продукта при инцидент.
За да се осигури подходящо проследяване на безопасността и ефикасността на сарграмостим при лечение на остра експозиция на миелосупресивни дози радиация с хемопетичен синдром на остър радиационен синдром (H-ARS), ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации с всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на сарграмостим.	Подаване на протокол: не е приложимо Срок: да се предостави като част от годишната преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imreplys 250 микрограма прах за инжекционен разтвор
сарграмостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 250 µg сарграмостим
След реконституиране всеки ml съдържа 250 µg сарграмостим.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа манитол (E421), захароза, трометамол и хлороводородна киселина. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разклащайте.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Ирландия.
D02NT28

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1924/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imreplis 250 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Imreplys 250 микрограма прах за инжекция
сарграмостим
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Imreplys 250 микрограма прах за инжекционен разтвор сарграмостим (sargramostim)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Imreplys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Imreplys
3. Как да използвате Imreplys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imreplys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Imreplys и за какво се използва

Imreplys съдържа активното вещество сарграмостим, което е подобно на естествен протеин в организма, наречен гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ фактор. Той помага на костния мозък да произвежда бели кръвни клетки и тромбоцити, които са от решаващо значение за борбата с инфекциите и заздравяването на наранявания. Това лекарство се използва за лечение на възрастни и деца от раждането, внезапно изложени на големи количества радиация. Това състояние се нарича: хемопоеичен подсиндром на остър радиационен синдром. Радиацията може силно да намали броя на белите кръвни клетки (което увеличава риска от инфекция), броя на тромбоцитите (което води до кръвене) и червените кръвни клетки, като причинява анемия и потенциално увреждане на органите.

Доказано е също, че сарграмостим подобрява броя на кръвните клетки при пациенти с определени видове рак на кръвта, подложени на химиотерапия или след трансплантация на костен мозък. Подобно на пациентите с рак, хората, които са били изложени на радиация и развиват хемопоеичен подсиндром на остър радиационен синдром, ще имат отслабена имунна система и намален брой кръвни клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Imreplys

Не използвайте Imreplys

- ако сте алергични към сарграмостим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако сте имали сериозна алергична реакция, включително тежка алергична реакция към човешки гранулоцит-макрофаг колониостимулиращ фактор (сарграмостим) или други продукти, произведени от дрожди.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Imreplys.

Генерализираната алергична реакция е нечеста, но сериозна реакция към Imreplys. Това може да включва обрив по цялото тяло, уртикария, затруднено дишане, ускорен пулс, изпотяване и усещане за слабост. При тежки случаи генерализираната алергична реакция може да бъде животозастрашаваща. Ако смятате, че имате генерализирана алергична реакция към Imreplys, спрете приема на Imreplys и се свържете незабавно с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Острото или внезапно излагане на висока доза радиация може да бъде животозастрашаващо състояние. Вероятната полза от Imreplys за намаляване на заплахата за живота от излагане на високи дози радиация трябва да се обмисли в сравнение с възможните рискове от прилагането на лекарството.

Някои нежелани реакции на Imreplys могат да бъдат и симптоми на излагането на радиация или на други лечения, които сте получавали. Свържете се незабавно с лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако след прилагане на Imreplys:

- вдигнете температура над 38 °C;
- забележите признаци на инфекция, включително втрисане, възпалено гърло или запушване поради оток на лигавицата (като запушен нос);
- имате затруднено дишане или получите хрипове, припадък, обширен кожен обрив, уртикария или чувствате, че имате алергична реакция;
- имате внезапно наддаване на тегло или други признаци на задържане на течности, като подути крака или стъпала;
- получите болка в областта на гърдите, дискомфорт в областта на гърдите или учестен или неравномерен пулс.

Ако се притеснявате за други нежелани реакции или симптоми, които може да имате, свържете се с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

По време на лечението със сарграмостим, когато е възможно, лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да наблюдава броя на кръвните Ви клетки. В резултат на изследването Вашата доза Imreplys може да бъде коригирана или лечението Ви с Imreplys да бъде спряно.

Ако имате рак и по-специално ако в момента се лекувате от рак, свържете се с Вашия лекар, който лекува раковото Ви заболяване, възможно най-скоро след излагане на радиация, независимо дали сте започнали прилагането на Imreplys или не.

Други лекарства и Imreplys

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди употребата на това лекарство.

Вашият лекар ще прецени ползата и риска от употребата на Imreplys за Вас и Вашето бебе. Не е известно дали сарграмостим ще навреди на плода.

Шофиране и работа с машини

Няма съобщения за ефекти върху способността за шофиране или работа с машини по време на прилагане на Imreplys.

3. Как да използвате Imreplys

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, ги попитайте.

Приложението на Imreplys трябва да се извърши **възможно най-скоро** след остро излагане на високи дози радиация.

Препоръчителната доза Imreplys, която трябва да се инжектира под кожата (подкожна инжекция), е показана по-долу.

- 7 микрограма/kg при деца и юноши с тегло над 40 kg и при възрастни
- 10 микрограма/kg при деца и юноши с тегло 15 kg до 40 kg
- 12 микрограма/kg при новородени, кърмачета или деца с тегло под 15 kg

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви каже точния обем, който да трябва да бъде инжектиран на Вас или на Вашето дете.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви каже колко дълго Вие или Вашето дете трябва да бъдете лекувани с Imreplys, докато броят на кръвните клетки се подобри достатъчно, което се определя с кръвни изследвания. Ако не е възможно да се направят кръвни изследвания за определяне на броя на кръвните клетки, Imreplys може да бъде спрял след 23 последователни дни на прилагане.

Индивидуална доза на пациента (µg)	Индивидуална доза на пациента (µg) = тегло (kg) × доза в µg/kg • При изчисляване на първоначалната доза винаги трябва да се използва действителното телесно тегло при започване на лечението. • Разделете общите µg на 250 µg/ml, за да определите броя на необходимите ml.
Пример за възрастен, дете или юноша > 40 kg (телесно тегло 80 kg)	Индивидуална доза на пациента (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Ще са необходими 560 µg Imreplys, т.е. 2 пълни флакона Imreplys и част от трети флакон (останалото лекарство в третия флакон трябва да се изхвърли). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Следователно ще е необходима спринцовка 3 ml.
Пример за деца или юноши с тегло 15 до 40 kg (телесно тегло 20 kg)	Индивидуална доза на пациента (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Ще са необходими 200 µg Imreplys, т.е. част от 1 флакон Imreplys (останалото лекарство във флакона трябва да се изхвърли). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Следователно ще е необходима спринцовка 1 ml.
Пример за новородено, кърмаче или дете < 15 kg (телесно тегло 5 kg)	Индивидуална доза на пациента (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Ще са необходими 60 µg Imreplys, т.е. част от 1 флакон Imreplys (останалото лекарство във флакона трябва да се изхвърли). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Следователно ще е необходима спринцовка 1 ml.

Вашата доза	Индивидуална доза на пациента (μg) = $\text{___ kg} \times \text{___ } \mu\text{g/kg} = \text{___ } \mu\text{g}$ Ще са необходими $\text{___ } \mu\text{g}$ Imreplys (___ пълни флакона и [1 или ниито един] и част от него [изхвърлете останалото лекарство, ако се изисква част от флакон]). $\text{___ } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{___ ml}$. Следователно ще е необходима спринцовка ___ ml .
-------------	--

Ако инжектирате повече от необходимата доза Imreplys

Свържете се с лекар, фармацевт или медицинска сестра възможно най-скоро. Медицинският специалист може да иска да Ви наблюдава.

Ако сте пропуснали доза Imreplys

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои пациенти, които използват сарграмостим, може да получат нежелани реакции, повечето от които са леки до умерени по тежест и не сериозни.

Най-сериозната нежелана реакция е сериозна алергична реакция (включително анафилаксия); ако това Ви се случи, спрете приема на Imreplys и незабавно се свържете с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Други важни нежелани реакции са висока температура (над 38°C), признаци на инфекция (като втрисане, възпалено гърло, запушване поради оток на лигавицата, хрема), затруднено дишане или хрипове, усещане за слабост, развитие на обширен кожен обрив или уртикария, или други признаци на алергична реакция, внезапно наддаване на тегло, подуване на краката или стъпалата или други признаци на задържане на течности, болка в областта гърдите, дискомфорт в областта на гърдите или учестен или неравномерен пулс. Ако получите някоя от тези нежелани реакции, незабавно се свържете с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

Диария, повръщане, чувство, че сякаш имате грип, чувство на умора или слабост, мускулни болки, отклонения в резултатите от кръвните изследвания, главоболие, болка в гърба, загуба на тегло, стомашна болка, стомашно-чревен кръвоизлив, болка в костите, стомашно разстройство, повръщане на кръв, болка в ставите, болки в цялото тяло, болка в гърлото, чувство на напрегнатост или безпокойство и кръвоизлив в окото.

Може също да получите леко повишена температура (по-малко от 38°C) около един до 4 часа след инжектиране или може да имате подуване, зачервяване и/или дискомфорт на мястото, където е инжектиран Imreplys. Кожата може да се зачерви, да стане болезнена или да се подуе. Това може да подсказва, че има реакция на мястото на инжектиране. Това обикновено не изисква да спрете приема на сарграмостим. Ако възникне реакция на мястото на инжектиране, свържете се с лекар, фармацевт или медицинска сестра. Може да се предприемат следните стъпки за предотвратяване на по-нататъшни реакции на мястото на инжектиране:

- Най-малко 30 минути преди планираната инжекция извадете Imreplys и флаконите с вода за инжекции от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура, преди да инжектирате.
- Използвайте различно място на инжектиране всеки път, когато инжектирате.
- Избягвайте триене на кожата преди или след инжектиране.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Разширяване на кръвоносните съдове

Ако имате притеснения относно тези или други нежелани реакции, свържете се с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, включително такива, които не са описани в тази листовка, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Imreplys

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Специални условия:

- Ако неотворените флакони достигнат температури до 25 °C, те са стабилни до 1 година, когато са предпазени от светлина.
- Ако неотворените флакони достигнат температури до 40 °C, те са стабилни до 1 месец, когато са предпазени от светлина.
- Да не се излагат на йонизираща радиация повече от 1 Gy. Ако неотворените флакони са изложени на йонизираща радиация до 1 Gy, те са стабилни до 2 седмици при температури до 40°C, когато са предпазени от светлина.

Ако нямате хладилник, можете да съхранявате запечатания продукт при стайна температура (15 °C – 25 °C) до една година. Запечатаните флакони с Imreplys, които са били изложени на температури над 25°C и не повече от 40 °C, може да се съхраняват в продължение на един месец.

След разреждане с вода за инжекции разтворът Imreplys може да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) до 24 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Imreplys

- Активно вещество: сарграмостим. Всеки стъклен флакон съдържа 250 µg сарграмостим. След разреждане всеки 1 ml съдържа 250 µg сарграмостим.
- Другите помощни вещества са манитол (E421), захароза, трометамол и хлороводородна киселина.

Как изглежда Imreplys и какво съдържа опаковката

Imreplys прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция) е бял лиофилизиран прах, доставян в картонена опаковка, съдържаща пет еднодозови стъклени флакона от 250 µg.

Притежател на разрешението за употреба

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Ирландия
D02NT28
Ирландия
+353.1264.1754
info@partnertx.com

Производител

Paesel + Lorei GmbH & Co KG
Nordring 11
D-47495 Rheinberg
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Как да пригответе и инжектирате Imreplys

Imreplys ще се инжектира подкожно (подкожна инжекция). Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви каже какъв обем (ml) трябва да бъде инжектиран.

Следвайте всички указания, предоставени от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не променяйте дозата си и не спирайте прилагането на Imreplys, освен ако лекар, фармацевт или медицинска сестра не Ви каже да го направите.

Флаконите Imreplys са само за еднократна употреба.

В зависимост от теглото на пациента за всяка доза може да са необходими повече от един флакон Imreplys. Например ако теглото на възрастен пациент е 80 kg, ще са необходими три флакона Imreplys и за всеки флакон ще има нужда от вода за инжекции, за да се разтвори лекарството.

По-долу е даден списък на всичко необходимо, което **не е включено** в опаковката Imreplys, но е от съществено значение за правилното приложение:

- Вода за инжекции във флакон или ампула (това е специален вид вода, която се произвежда специално за приготвяне на лекарства за инжектиране).
- Разграфена спринцовка и игла за еднократна употреба за добавяне на вода за инжекции, за да се разтвори Imreplys във флакона. Трябва да се използва филтърна игла, ако се използва стъклена ампула с вода за инжекции.
- Спринцовка и игла за еднократна употреба за инжектиране на дозата от разтвора Imreplys след разтварянето му с вода за инжекции. Моля, имайте предвид, че когато избирате правилната спринцовка, е важно да се уверите, че обемът на спринцовката е

достатъчен за инжектиране на необходимия обем от лекарството. Обичайно спринцовките имат обем (общ обем) 2 ml, 3 ml и 5 ml.

- Тампони, напоени с алкохол, за почистване на кожата на мястото на инжектиране и за почистване на горната част на флакона(ите) и/или ампулата(ите)
- Памучен тампон или марля
- Лепенка
- Контейнер за изхвърляне на игли и спринцовки

Приложение от обгрижващо лице/самостоятелно приложение

Imreplys може да се прилага самостоятелно или от обгрижващо лице.

Подробни указания за приготвянето и приложението на приготвения Imreplys във флакона са дадени в листовката, точка 3, „Как да използвате Imreplys“.

Флаконът(ите) с Imreplys и всичко необходимо за правилното приложение трябва да съхраняват на място, недостъпно за деца.

Стъпка 1: Подготовка

Измийте добре ръцете си със сапун и вода. Подсушете ги с чиста кърпа.

Моля, вижте датата на изтичане на срока на годност на флакона Imreplys и другите консумативи, за да се уверите, че продуктът(ите) не са с изтекъл срок на годност.

За всяка доза поставете върху чиста, добре осветена повърхност необходимите флакони Imreplys и вода за инжекции и ги оставете да достигнат стайна температура, преди да пригответе инжекцията.

- Не се опитвайте да затопляте продукти, като използвате топлинен източник, като топла вода или микровълнова фурна.
- Не оставяйте флакона(ите) Imreplys на пряка светлина. Съхранявайте флакона(ите) в кутията до момента на употреба.
- Не разклащайте Imreplys.

Отстранете тъмносинята(ите) пластмасова(и) капачка(и) от флакона Imreplys и капачката(ите)/горната част на флакона(ите) с вода за инжекции. Не отстранявайте запушалките на флаконите. Не отстранявайте сребърно оцветения метален пръстен около горната(ите) част(и) на флакона(ите).

На фигурата е показана стъпка за флакон Imreplys.

Ако използвате ампула(и) с вода за инжекции, почистете с тампон със спирт преди отваряне. За да отворите стъклената ампула трябва да я държите в изправено положение. Проверете дали е изведена цялата течност от гърлото на ампулата. Ако не е, внимателно и леко ударете горната част на ампулата, докато течността се върне в нея. Ако има точка на ампулата, уверете се, че тя сочи встрани от Вас. Използвайте марля или салфетка, за да хванете горната част на ампулата, като предпазвате пръстите си. Хванете ампулата в едната ръка, а с другата ръка отчупете гърлото на ампулата с движение, насочено встрани от Вас. Ако използвате пластмасова ампула, завъртете горната част на ампулата, докато я махнете.



Почистете всяка запушалка на флакон с нов тампон, напоен със спирт, за всеки флакон. Оставете флакона да изсъхне сам (без да духате).

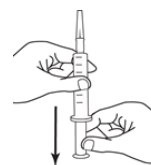


Стъпка 2. Изтеглете водата за инжекции в спринцовка

Повторете стъпки 2 и 3 за всеки флакон с Imreplys, необходим за Вашата доза, както е предписано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Използвайте иглата и спринцовката, за да изтеглите водата за инжекции. Ако се използва стъклена ампула, трябва да се използва филтърна игла. Ако иглата не е прикрепена към спринцовката, направете го, без да сваляте капачката на иглата.

Ако се използва флакон с вода за инжекции: Издърпайте капачката на иглата на право и встрани от тялото Ви. Иглата не трябва да се докосва до нищо. Изтеглете буталото на спринцовката, за да добавите 1 ml въздух в спринцовката.



Вкарайте иглата право надолу в центъра на гумената запушалка на флакона с водата за инжекции.

Натиснете буталото на спринцовката, за да вкарате всичкия въздух от спринцовката във флакона. Дръжте пръста си върху буталото, така че въздухът да не се върне в спринцовката.

Дръжте иглата във флакона и обърнете флакона с гърлото надолу. Уверете се, че течността покрива върха на иглата.



Дръжте флакона с гърлото надолу и бавно изтеглете буталото на спринцовката, докато цилиндърът на спринцовката се напълни с 1 ml вода за инжекции, преди да отстраните спринцовката и иглата от флакона. Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, леко потупайте цилиндъра на спринцовката с пръст, докато въздушните мехурчета се издигнат до края на иглата на спринцовката. Внимателно натиснете буталото, за да изтласкате въздушните мехурчета от спринцовката. Повторете тези стъпки, ако е необходимо, докато в спринцовката вече има 1 ml вода за инжекции без въздушни мехурчета.

Отстранете спринцовката с прикрепената игла от флакона, изхвърлете флакона и преминете към стъпка 3.

Ако се използва ампула с вода за инжекции: Издърпайте капачката на филтърната игла на право и встрани от тялото Ви. Иглата не трябва да се докосва до нищо.

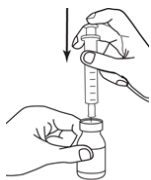


Вкарайте филтърната игла право надолу в ампулата с вода за инжекции. Уверете се, че течността покрива върха на филтърната игла. Бавно изтеглете буталото на спринцовката, докато цилиндърът на спринцовката се напълни с 1 ml вода за инжекции. Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, отстранете спринцовката с прикрепената филтърна игла от ампулата и я насочете нагоре. Внимателно потупайте цилиндъра на спринцовката с пръст, докато

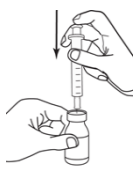


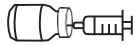
въздушните мехурчета се издигнат до края на иглата на спринцовката. Внимателно натиснете буталото, за да изтласкате въздушните мехурчета от спринцовката. Повторете тези стъпки, ако е необходимо, докато в спринцовката вече има 1 ml вода за инжекции без въздушни мехурчета. Отстранете филтърната игла от спринцовката. Прикрепете нова игла (не е необходим филтър) за следващата стъпка. Изхвърлете ампулата и преминете към стъпка 3.	
---	---

Стъпка 3. Разтворете праха Imreplys с водата за инжекции, която сте изтеглили в стъпка 2.

Като използвате спринцовката, съдържаща вода за инжекции, въведете иглата през центъра на гумената запушалка на флакона Imreplys. Бавно натиснете буталото на спринцовката, докато цялото количество вода за инжекции от спринцовката премине във флакона Imreplys. Отстранете спринцовката и иглата от флакона Imreplys и ги изхвърлете в контейнера за изхвърляне на игли и спринцовки.	
Като държите флакона Imreplys изправен върху равна повърхност, внимателно го завъртете с кръгово движение, докато прахът се разтвори напълно и разтворът стане бистър и безцветен. Не разклащайте флакона. След разтваряне трябва да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C и да се използва в рамките на 24 часа. Да не се съхранява над 8°C. Да не се замразява. Повторете стъпки 2 и 3 за всеки флакон Imreplys, необходим за Вашата доза, както е предписано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.	

Стъпка 4. Изтеглете разтвора Imreplys в спринцовка

Проверете в рецептата, за да сте сигурни какъв обем (ml) разтвор Imreplys трябва да инжектирате под кожата.	
Поставете флакона(ите) с разтвора Imreplys върху равна повърхност. Ако флаконът(ите) е(са) студен(и), оставете го(ги) да се затопли(ят) до стайна температура за поне 30 минути. Почистете запушалката(ите) на флакона(ите) Imreplys с нов тампон, напоен със спирт. Оставете я(ги) да изсъхне(ат) на въздух.	
Използвайте иглата и спринцовката, за да изтеглите разтвора Imreplys. Ако иглата не е прикрепена към спринцовката, направете го, без да сваляте капачката на иглата. Издърпайте капачката на иглата направо и встрани от тялото Ви, насочена нагоре. Иглата не трябва да се докосва до нищо.	
Дръжте флакона(ите) с разтвора Imreplys изправен(и) върху равна повърхност и вкарайте иглата право надолу през центъра на запушалката.	

Дръжте иглата във флакона и обърнете флакона с гърлото надолу (ако е необходимо). Уверете се, че разтворът Imreplus покрива върха на иглата. Бавно изтеглете буталото на спринцовката, за да напълните цилиндъра на спринцовката с правилното количество (ml), което съответства на дозата, посочена във Вашата рецепта. Може да са необходими няколко флакона с разтвор Imreplus.	
Дръжте иглата във флакона и проверете за въздушни мехурчета в спринцовката. Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, леко потупайте цилиндъра на спринцовката с пръст, докато въздушните мехурчета се издигнат до горната част на спринцовката. Внимателно натиснете буталото, за да изтласкате въздушните мехурчета от спринцовката. Дръжте върха на иглата в течността и изтеглете буталото до делението върху цилиндъра на спринцовката, което съответства на Вашата доза (ml). Повторете тези стъпки, ако е необходимо.	
Проверете отново, за да се уверите, че имате правилната доза в спринцовката. Важно е да използвате точната доза, предписана от лекар, фармацевт или медицинска сестра. НЕ изваждайте иглата от флакона. Поставете флакона легнал настрани, като иглата все още е във флакона.	

Стъпка 5: Изберете и пригответе място на инжектиране

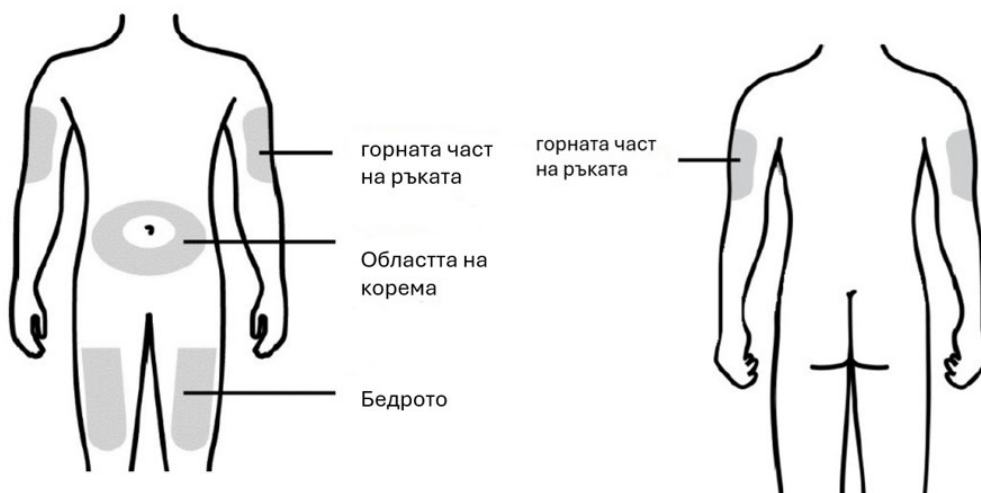
Почистете зоната непосредствено около мястото на инжектиране, което планирате да използвате, с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата си да изсъхне. Не докосвайте тази област отново, преди да инжектирате.

Не използвайте същото място на инжектиране, което сте използвали при предишната инжекция. **Избягвайте** инжектиране в области, където кожата е изгорена или с нарушена цялост (разранена), болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.

Можете да използвате всяко от следните места на инжектиране:

- Бедрото
- Областта на корема, с изключение на зоната на разстояние от 5 cm около пъпа.
- Външната област в горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията)

Предпочитаното място на приложение при кърмачета и педиатрични пациенти е бедрото.



Стъпка 6: Инжектирайте разтвора Imreplys под кожата (подкожно)

Отстранете иглата и спринцовката, която съдържа предписаната Ви доза Imreplys, от флакона. Захванете кожата на мястото на инжектиране между палеца и показалеца си. Внимавайте да не докосвате самото място на инжектиране. Дръжте кожата захваната, докато инжектирате. Дръжте спринцовката с другата си ръка. Въведете бързо иглата в кожата под ъгъл 45 до 90 градуса. Колкото по-бързо въведете иглата в захванатата кожа, толкова по-малък дискомфорт или болка ще изпитате. Натиснете буталото на спринцовката бавно и с постоянен натиск, докато се инжектира цялото количество разтвор Imreplys. Когато приключите, внимателно изтеглете иглата от кожата. Покрийте мястото с памучен тампон или марля, ако има кръв. Поставете лепенка върху памучния тампон или марлята, ако е необходимо. Не разтърквайте мястото на инжектиране.	
--	--

Стъпка 7: Правилно изхвърляне

Направете следното: Изхвърлете по подходящ начин всички консумативи, както е описано по-долу. След като ги използвате веднъж • изхвърлете спринцовката с иглата в контейнер за изхвърляне на игли и спринцовки • незабавно изхвърлете използвания флакон Imreplys в подходящ контейнер за отпадъци • уверете се, че всички други материали са изхвърлени в подходящи контейнери. Спринцовката, иглата, флаконът Imreplys и водата за инжекции НИКОГА не трябва да се използват повторно. Ако нямате контейнер за изхвърляне на игли или спринцовки, можете да	
--	--

използвате домакински контейнер, който е устойчив на пробиване и изтичане.	
--	--

Важно: Винаги дръжте контейнера за изхвърляне на игли и спринцовки на място, недостъпно за деца.	
---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.