

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imreplys 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 µg sargramostimu*.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml 250 µg sargramostimu.

*Sargramostim je lidský faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) vyráběný rekombinantní DNA technologií v kvasinkovém (*S. cerevisiae*) expresním systému.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Lyofilizovaný, bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Imreplys je indikován k léčbě pacientů všech věkových kategorií akutně vystavených myelosupresivním dávkám záření s hematopoetickým subsyndromem akutního radiačního syndromu (H-ARS, Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome).

Přípravek Imreplys má být používán v souladu s oficiálními radiologickými/nukleárními doporučeními pro mimořádné situace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Imreplys má být zahájena co nejdříve u každého dospělého, dospívajícího, dítěte nebo kojence, který byl akutně vystaven myelosupresivním dávkám (větším než 2 graye [Gy]) záření s podezřením na H-ARS na základě klinických známek a příznaků nebo s potvrzeným H-ARS na základě laboratorních testů. Pokud je to možné, má být proveden výchozí kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálem.

Je-li to možné, odhadněte pacientovu absorbovanou dávku záření (tj. úroveň expozice záření) na základě informací od veřejných zdravotnických orgánů, biodozimetrie, pokud je k dispozici, nebo klinických projevů a laboratorních nálezů, jako je kinetika deplece lymfocytů.

Léčba se nemá vysadit, pokud existuje podezření na H-ARS nebo je diagnostikována, i když je dávka absorbovaného záření odhadnuta na méně než 2 Gy. Podání přípravku Imreplys se nesmí odkládat, pokud není CBC snadno dostupný nebo nelze odhadnout dávku absorbovaného záření.

Dávkování

Přípravek Imreplis se má podávat jednou denně jako subkutánní injekce a dávkování je založeno na tělesné hmotnosti, a to následovně:

- 7 mikrogramů/kg u dětí a dospívajících s hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých
- 10 mikrogramů/kg u dětí a dospívajících s hmotností 15 kg až 40 kg
- 12 mikrogramů/kg u novorozenců, kojenců nebo dětí s hmotností nižší než 15 kg

Pokyny týkající se doby trvání léčby Imreplis viz *Léčebná odpověď*.

Úprava dávkování

V případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.8) je třeba dávku přípravku Imreplis snížit na 50 %, nebo se má podávání přerušit, dokud nežádoucí účinek neodezní, a poté se má obnovit s 50 % dávkou. Je třeba zavést další opatření ke zvládnutí nežádoucího účinku a v případě potřeby by se v nich mělo pokračovat. Pokud nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4 přetrvává nebo se znovu objeví po úpravě dávky/obnovení podávání, je třeba přípravek Imreplis trvale vysadit.

U nežádoucích účinků stupně 1 nebo 2 (viz bod 4.8) je třeba v podávání sargramostimu nadále pokračovat za pečlivého sledování pacienta a léčby nežádoucího účinku.

Zvláštní populace

Starší lidé

U starších osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Léčebná odpověď

Na začátku je třeba stanovit výchozí hodnotu krevního obrazu (CBC) s diferenciálním rozpočtem a poté sériová vyšetření CBC přibližně každý třetí den (pokud je to možné), dokud absolutní počet neutrofilů (ANC) nezůstane vyšší než $1\,000/\text{mm}^3$ ve 3 po sobě jdoucích vyšetřeních CBC. Po prvním dosažení ANC vyššího než $1\,000/\text{mm}^3$ je třeba sériová vyšetření CBC provádět denně (pokud je to možné), aby se zabránilo zbytečné léčbě a minimalizovalo se riziko leukocytózy (viz bod 4.4). Zahájení nebo pokračující podávání přípravku Imreplis se nesmí odkládat, pokud není k dispozici CBC.

Podávání přípravku Imreplis musí pokračovat, dokud ANC nezůstane vyšší než $1\,000/\text{mm}^3$ ve 3 po sobě jdoucích vyšetřeních CBC nebo nepřekročí $10\,000/\text{mm}^3$ po nadiru způsobeném ozáření. Pokud CBC není k dispozici nebo při absenci léčebné odpovědi, může být podávání přípravku Imreplis ukončeno po 23 po sobě jdoucích dnech dávkování.

Způsob podání

Přípravek Imreplis se podává subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže.

Přípravek Imreplis si může pacient podávat sám nebo jej může podávat pečovatel.

Přípravek Imreplis musí být rekonstituován v 1 ml vody pro injekci. Pokyny pro přípravu a podání rekonstituovaného prášku přípravku Imreplis jsou uvedeny v příbalové informaci, bod 3, „Jak se přípravek Imreplis používá“.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza závažných hypersenzitivních reakcí, včetně anafylaxe, na lidský GM-CSF nebo produkty odvozené z kvasínek nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Přípravek Imreplys lze použít v kombinaci s další podpůrnou péčí k léčbě H-ARS.

Vzhledem k tomu, že mechanismus radiační toxicity začíná v okamžiku expozice, je třeba léčbu přípravkem Imreplys zahájit co nejdříve po expozici záření. Studie účinnosti sargramostimu při podání dříve než 24 hodin po expozici myelosupresivním dávkám záření však nebyly provedeny na velkém zvířecím modelu H-ARS vyvolaného celotělovým ozářením.

Hypersenzitivita a anafylaxe

U sargramostimu byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů, u kterých se vyskytla anafylaxe po předchozí dávce sargramostimu, se léčba sargramostimem musí ukončit.

Hemodynamický edém, výpotky a přetížení tekutinami

Po podání sargramostimu při hematologických onemocněních byly u pacientů hlášeny edémy, syndrom kapilárního úniku a pleurální a/nebo perikardiální výpotky.

U pacientů s již existujícími pleurálními a perikardiálními výpotky může podávání sargramostimu zhoršit retenci tekutin. Retence tekutin související se sargramostimem nebo jím zhoršená byla reverzibilní po přerušení nebo snížení dávky sargramostimu s diuretickou léčbou nebo bez ní.

Přípravek Imreplys se má používat s opatrností u pacientů s již existující retencí tekutin, plicními infiltráty nebo městnavým srdečním selháním. Při podávání sargramostimu je třeba pečlivě sledovat tělesnou hmotnost a stav hydratace.

Supraventrikulární arytmie

V nekontrolovaných studiích byly během podávání sargramostimu při hematologických onemocněních hlášeny supraventrikulární arytmie, zejména u pacientů s předchozí anamnézou srdeční arytmie. Tyto arytmie byly po vysazení léčby reverzibilní. U pacientů s již existujícím srdečním onemocněním se přípravek Imreplys musí používat opatrně. V případě výskytu nové nebo zhoršující se arytmie je třeba se poradit s lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem.

Potenciální účinek na maligní buňky

Sargramostim je růstový faktor, který stimuluje normální myeloidní prekursor. Nelze však vyloučit možnost, že sargramostim může působit jako růstový faktor pro jakýkoli typ nádoru, zejména myeloidní malignity. Pacienti s již existujícím nádorovým onemocněním nebo s nádorovým onemocněním v anamnéze mají léčbu přípravkem Imreplys podstoupit co nejdříve po ozáření kvůli život ohrožující povaze expozice a co nejdříve se poradit s onkologem.

Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje možnost imunogenicity.

Léčba sargramostimem u osob, které nebyly vystaveny myelosupresivním dávkám záření, může vyvolat neutralizující protilátky proti léčivu, což může souviset s dobou expozice sargramostimu.

Riziko leukocytózy

U pacientů, kterým byl podáván sargramostim k léčbě hematologických onemocnění, byly pozorovány počty bílých krvinek $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Po vysazení léčby sargramostimem dochází k odeznění leukocytózy během 3 až 7 dnů. Pokud počet bílých krvinek u kteréhokoli pacienta překročí $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, je třeba podávání přípravku Imreplys okamžitě ukončit.

Omezení účinnosti

Účinnost sargramostimu může být omezena u imunokompromitovaných pacientů a u pacientů se základními onemocněními ovlivňujícími funkci kostní dřeně. Pacienti s již existující supresí kostní dřeně, jako jsou ti s hematologickými malignitami, autoimunitními poruchami nebo ti, kteří podstupují chemoterapii/radioterapii, mohou vykazovat suboptimální odpověď na sargramostim v důsledku snížených zásob progenitorových buněk nebo narušené hematopoézy. Kromě toho existuje nejistota ohledně účinnosti sargramostimu u jedinců akutně vystavených vysokým dávkám záření překračujícím 7,3 Gy (viz bod 5.1, neklinická účinnost). Expozice vysokým dávkám záření může způsobit nevratné selhání kostní dřeně, což omezuje potenciální přínos přípravku Imreplys při podpoře hematopoetické obnovy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

O interakcích mezi léky jsou k dispozici omezené údaje. U pacientů, kteří dostávají současně sargramostim a léčivé přípravky vyvolávající leukocytózu (např. kortikosteroidy, jiné faktory stimulující kolonie, lithium), může být zvýšené riziko leukocytózy (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Akutní expozice myelosupresivním dávkám záření má sama o sobě toxický účinek na fertilitu a embryonální/fetální vývoj. Toto je nutné zohlednit při klinickém posouzení použití přípravku Imreplys u těhotných a/nebo kojících žen.

Těhotenství

Údaje o podávání sargramostimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Imreplys lze použít u těhotných žen s H-ARS, pokud je to klinicky nutné.

Kojení

Není známo, zda se sargramostim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Během léčby přípravkem Imreplys lze zvážit kojení, přičemž je třeba mít na paměti, že novorozenci mohou také potřebovat léčbu.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o sargramostimu a lidské fertilitě. Studie na králících prokázaly nežádoucí účinky na samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Imreplys nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost sargramostimu byla hodnocena s využitím všech dostupných zdrojů, včetně klinických hodnocení u dospělých a dětí v různých indikacích, studií na zdravých dobrovolnících, vyžádaných i nevyžádaných hlášení a příhodách uváděných v literatuře.

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADR), které se vyskytly během léčby sargramostimem, byly:

- Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe
- Hemodynamický edém, výpotky a přetížení tekutinami
- Supraventrikulární arytmie

Nejčastější ADR pozorované u pacientů s hematologickým nádorovým onemocněním léčených intravenózně podávaným sargramostimem jsou: horečka (bez infekce; až 95 %), průjem (až 88 %), zvracení (až 84 %), kožní reakce (až 77 %), vyrážka (až 70 %), astenie (až 69 %), metabolické laboratorní abnormality (až 58 %), malátnost (až 58 %), vysoká hladina glukózy (až 49 %), bolest břicha (až 38 %), úbytek hmotnosti (až 37 %), nízký albumin (až 36 %), pruritus (až 23 %), GI krvácení (až 27 %), zimnice (až 25 %), faryngitida (až 23 %), bolest kostí (až 21 %), bolest na hrudi (až 15 %), hypomagnesémie (až 15 %), hematemeza (až 13 %), artralgie (bolest kloubů; až 11 %), úzkost (až 11 %), krvácení oka (až 11 %). U některých subjektů mohlo základní onemocnění k výskytu těchto ADR přispět.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka ADR je založena na 5 klinických studiích u 182 pacientů s hematologickým nádorovým onemocněním, kde jsou WBC ovlivněny podobně jako při akutní expozici myelosupresivním dávkám záření. V těchto studiích byl sargramostim podáván intravenózně.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u dospělých a dětí s hematologickými nádory léčených intravenózním sargramostimem v kontrolovaných klinických hodnoceních

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Úzkost				
Poruchy oka	Krvácení oka				
Cévní poruchy		Vasodilatace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida				
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha				
	Průjem				
	Gastrointestinální krvácení				
	Hematemeza				
	Zvracení				

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus				
	Vyrážka				
	Kožní reakce				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí				
	Artralgie				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie				
	Bolest na hrudi				
	Zimnice				
	Horečka (bez infekce)				
	Malátnost				
	Úbytek hmotnosti				
Vyšetření	Vysoká hladina glukózy				
	Nízký obsah albuminu				
	Hypomagnezémie				
	Abnormální testy metabolických funkcí NOS				

Pediatrická populace

Intravenózním sargramostimem bylo léčeno celkem 332 pediatrických subjektů v 15 klinických hodnoceních prováděných při hematologických onemocněních, u předčasně narozených novorozenců a při Crohnově chorobě, z nichž 5 bylo kontrolovaných. 190 pacientů bylo ve věku 0-1 měsíc, 6 pacientů bylo ve věku > 1 měsíc až < 2 roky, 1 pacient byl ve věku < 1 rok (bez další specifikace), 86 pacientů bylo ve věku 2 až < 12 let a 49 pacientů bylo ve věku 12 až < 18 let. Celkový bezpečnostní profil byl podobný tomu, který byl pozorován u dospělých.

Nežádoucí účinky léku hlášené při subkutánním podání sargramostimu

Další ADR byly pozorovány v klinických studiích u zdravých dospělých dobrovolníků a dětí s Crohnovou nemocí, kde většině pacientů byl sargramostim podáván subkutánní cestou. Z těchto studií, kromě tabulky 1, ADR zahrnují reakce v místě vpichu (až 91 %), bolest hlavy (až 50 %), bolest zad (až 47 %), nauzeu (až 23 %), břišní křeče (až 17 %), dušnost (až 12 %) a celkovou bolest těla (až 13 %).

Vyžádaná a nevyžádaná hlášení a příhody uváděné v literatuře u pacientů léčených sargramostimem (různými cestami podání)

Nejčastější ADR byly pyrexie, reakce v místě vpichu, dušnost, nauzea, bolest na hrudi, zvracení, průjem, zimnice, vyrážka, hypotenze, bolest břicha, febrilní neutropenie, sepse, pneumonie, závratě a synkopa.

Při použití sargramostimu při různých onemocněních byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, hemodynamického edému, výpotků a přetížení tekutinami a supraventrikulární arytmie.

Mezi hlášeními od dospělé a pediatrické populace nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnostním profilu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dávky až 100 µg/kg/den (4 000 µg/m²/den nebo přibližně 16násobek doporučené dávky) byly podávány 4 pacientům se solidními nádory v nekontrolované studii fáze 1 kontinuální intravenózní infuzí po dobu 7 až 18 dnů. Bylo pozorováno zvýšení WBC až na 200 000 buněk/mm³.

Byly hlášeny dušnost, malátnost, nauzea, horečka, vyrážka, tachykardie, respirační porucha, trombocytopenie, bolest hlavy a zimnice, které byly reverzibilní po vysazení sargramostimu.

V případě předávkování přerušete léčbu přípravkem Imreplys a sledujte pacienta kvůli zvýšení WBC a respiračním příznakům.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, faktory stimulující kolonie, ATC kód: L03AA09

Mechanismus účinku

Sargramostim je rekombinantní lidský GM-CSF. Vazba na receptory GM-CSF exprimované na povrchu cílových buněk (hematopoetické progenitory a zralé imunitní buňky) iniciuje intracelulární signální kaskádu, která vyvolává buněčné odpovědi (tj. dělení, zrání, aktivaci). GM-CSF je multiliniový faktor a kromě dávkově závislých účinků na myelomonocytární linii může podporovat proliferaci a zrání megakaryocytárních a erytroidních progenitorů.

Neklinická účinnost

Studie účinnosti sargramostimu pro indikaci H-ARS nemohly být provedeny u lidí, protože provádění takových studií je v rozporu s obecně přijímanými principy lékařské etiky a terénní studie po náhodné nebo úmyslné expozici život ohrožujícím dávkám ionizujícího záření nejsou proveditelné. Proto byly provedeny 3 adekvátní a kontrolované studie (tj. randomizované, zaslepené, placebem kontrolované) na dobře charakterizovaném modelu H-ARS vyvolaného celotělovým ozářením (TBI) u makaka rhesus.

Tyto studie poskytovaly minimální podpůrnou péči, napodobující prostředí s omezenými zdroji po radiologické a/nebo jaderné hromadné nehodě. Nebyla poskytnuta plná krev, krevní produkty ani individualizovaná antibiotika.

Ve všech studiích byl makakům rhesus podáván přípravek v dávce 7 µg/kg jako jedna denní subkutánní injekce, což je klinicky doporučená dávka pro dospělé vystavené myelosupresivním dávkám záření (viz bod 4.2).

Primární důkaz účinnosti sargramostimu je shrnut v níže uvedených tabulkách.

Tabulka 2: Randomizovaná, zaslepená, placebem kontrolovaná studie u makaka rhesus (Studie 1)

Design	Randomizovaná, zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti provedená u makaka rhesus
Počet zvířat	108 non-humánních primátů (NHP, 54 samců, 54 samic). Zvířata vystavená 6,55 Gy (36 samců:36 samic) nebo 7,13 Gy (18 samců:18 samic)
Randomizace	NHP randomizováni k podávání sargramostimu (7 µg/kg/den) nebo placebo (voda pro injekci). Léčba začala 48 ± 1 hodin po TBI a pokračovala denně až do ANC ≥ 1 000 buněk/µl po dobu 3 po sobě jdoucích dnů nebo ANC ≥ 10 000 buněk/µl
Dávka záření	6,55 a 7,13 Gy
Primární cílový parametr	60denní přežití po ozáření
Výsledky	
Výsledky primárního cílového parametru (6,55 Gy TBI)	Sargramostim významně zvýšil 60denní přežití: 28/36 (77,8 %) přežilo ve srovnání s 15/36 (41,7 %) v kontrolní skupině (p = 0,0018, Fisherův exaktní jednostranný test)
Výsledky primárního cílového parametru (7,13 Gy TBI)	Sargramostim zlepšil 60denní přežití: 11/18 (61,1 %) přežilo ve srovnání s 3/18 (16,7 %) v kontrolní skupině (p = 0,0076, Fisherův exaktní jednostranný test)
Výsledky sekundárního cílového parametru	Sargramostim zlepšil rychlost obnovy leukocytů, neutrofilů a krevních destiček při obou dávkách záření (6,55 a 7,13 Gy). Dále bylo zaznamenáno snížení incidence bakteriálních infekcí.
Průměrná doba expozice přípravku Imreplis	17,6 dnů (rozmezí 12 až 23) [skupina 6,55 Gy] 16,8 dnů (rozmezí 12 až 23*) [skupina 7,13 Gy]

Zkratky: ANC: absolutní počet neutrofilů; NHP: non-humánní primát; TBI: celotělové ozáření

*Tabulka 32 studie uvádí rozmezí trvání jako 12 až 24, nicméně 1 den byl vynechán 16. den u zvířete, které dostávalo léčbu ve dnech 2-25.

Tabulka 3: Doba do obnovy neutrofilů (ANC) a krevních destiček a incidence infekce u makaka rhesus (Studie 1)

Studie 1	Dávka TBI	Sargramostim (n = 36)	Vehikulum kontroly (n = 36)	Statistická významnost (log-rank test)
Doba do obnovy (dny), medián dnů (95% CI)				
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
Počet krevních destiček ≥ 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
Počet krevních destiček ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p = 0,0002
Incidence infekce				
Incidence bakteriálních infekcí v % (95% CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Incidence pozitivní hemokultury v %	6,55 Gy	18 %	45 %	NA

Zkratky: ANC: absolutní počet neutrofilů; CI: interval spolehlivosti; NE: není odhadnuto

Tabulka 4: Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie účinnosti na modelu H-ARS vyvolaného TBI u makaka rhesus (Studie 2)

Design	Studie účinnosti, konkrétně přínosu pro přežití a opožděné odpovědi (očekávaná hematopoetická odpověď na obnovu) sargramostimu 60 dnů po letálním TBI v dávce LD50/60 s minimální podpůrnou péčí (antibiotika a tekutiny) u makaka rhesus
Počet zvířat	105 samců NHP randomizovaných do 3 skupin (n = 35 na skupinu)
Léčba	Denně až do počtu ANC $\geq 1\,000$ buněk/ μ l
Dávka záření	6,80 Gy TBI
Primární cílový parametr	60denní přežití
Výsledky	
60denní přežití	Počet přeživších NHP léčených sargramostimem
24 hodin	17 z 35 (49 %) (p = 0,11, log-rank test)
48 hodin	21 z 35 (60 %) (p = 0,03, log-rank test)
60denní přežití	Počet přeživších kontrolních NHP
Kontrola	10 z 34 (29 %)
Průměrná doba expozice přípravku Imreplis	18 dnů nebo dokud se ANC nezvýšil nad 1 000 buněk/ μ l

Zkratky: ANC: absolutní počet neutrofilů; LD: smrtelná dávka; NHP: non-humánní primát; TBI: celotělové ozáření

Adekvátní a kontrolované (AWC) studie účinnosti a konfirmační AWC studie účinnosti u non-humánních primátů (NHP) jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie účinnosti na modelu H-ARS vyvolaného TBI u makaka rhesus (Studie 3)

Design	Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie účinnosti na modelu H-ARS vyvolaného TBI u NHP
Počet zvířat	308 NHP (154 samců: 154 samic)
Léčba	Denně počínaje 48, 72, 96 nebo 120 hodin po ozáření, dokud se ANC nevrátil na $\geq 1\,000$ / μ l po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. Léčba byla zastavena, pokud ANC byl $\geq 10\,000$ / μ l
Dávka záření	7,13 Gy TBI
Primární cíl	Vyhodnotit účinnost sargramostimu (7 μ g/kg/den) versus placebo při zahájení 48, 72, 96 nebo 120 hodin po TBI u NHP vystavených 7,13 Gy TBI
Primární cílový parametr	60denní přežití
Sekundární cíle	Posoudit účinnost na hematologické parametry a incidenci infekce
Výsledky	
60denní přežití	Počet NHP léčených sargramostimem, kteří přežili
48 hodin	30 ze 44 (68 %)
72 hodin	33 ze 44 (75 %)
96 hodin	30 ze 44 (68 %)
120 hodin	37 ze 44 (84 %)
60denní přežití	Počet přeživších kontrolních NHP
Kontrola	38 ze 44 (86 %)
Průměrná doba expozice přípravku Imreplis	Přibližně 16 dnů, dokud ANC $\geq 1\,000$ buněk/ μ l po dobu 3 po sobě jdoucích dnů nebo ANC $\geq 10\,000$ buněk/ μ l

* Výsledky 60denního přežití nebyly statisticky kontrolovány na multiplicitu. V důsledku toho je síla důkazů omezená a zjištění je třeba interpretovat opatrně.

Zkratky: ANC: absolutní počet neutrofilů; NHP: non-humánní primát; TBI: celotělové ozáření

Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje u sargramostimu potenciál pro imunogenicitu. U makaků rhesus vystavených záření nižšímu než 2 Gy a léčených 7 µg/kg/den sargramostimu subkutánní injekcí po dobu 14 dnů nebyly pozorovány žádné protilátky proti léku. Předpokládá se, že účinek záření zhoršuje schopnost lidského těla vytvářet protilátky proti léku.

Dosud nebyly s protilékovými nebo neutralizujícími protilékovými protilátkami u pacientů bez myelosuprese spojeny žádné klinické bezpečnostní signály.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imreplis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace léčba akutního radiačního syndromu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Výjimečných okolností

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, z vědeckých důvodů a z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika sargramostimu není k dispozici u pacientů akutně vystavených myelosupresivním dávkám záření.

Modelování a simulace farmakokinetických dat zdravých dospělých lidí naznačují, že expozice sargramostimu z hlediska $C_{\max}$ a plochy pod křivkou (AUC) při dávce 7 µg/kg u zdravých dospělých překročí expozice sargramostimu $C_{\max}$ (97,6 % pacientů) a AUC (100 % pacientů) při stejné dávce 7 µg/kg u makaka rhesus.

Farmakokinetika sargramostimu u zdravých pediatrických pacientů byla odhadnuta škálováním farmakokinetického modelu populace dospělých na pediatrickou populaci. Modelem předpovězené průměrné hodnoty AUC_{0-24} při dávkách sargramostimu 7, 10 a 12 µg/kg u pediatrických pacientů s hmotností větší než 40 kg (~dospívající), 15 až 40 kg (~malé děti) a 0 až méně než 15 kg (~novorozenci až batolata) byly podobné hodnotám AUC u dospělých po dávce 7 µg/kg.

Na základě farmakokinetické analýzy populace s použitím dat lyofilizovaného sargramostimu byla průměrná hodnota $C_{\max}$ po subkutánní dávce 7 µg/kg (ekvivalentní dávce 250 µg/m² u člověka o hmotnosti 70 kg s tělesným povrchem 1,96 m²) 3,03 ng/ml a průměrná hodnota AUC_{0-24} byla 21,3 ng•h/ml. Po opakovaném subkutánním podávání nedochází ke kumulaci sargramostimu a rovnovážného stavu je dosaženo po jediné subkutánní dávce.

Absorpce

Po subkutánním podání byl sargramostim detekován v séru časně (15 min) a maximálních sérových koncentrací dosáhl mezi 2,5 a 4 h.

Po jednorázovém subkutánním podání sargramostimu v rozmezí dávek 2 až 8 µg/kg zdravým mužským subjektům byl pozorován více než dávce úměrný nárůst AUC.

Distribuce

V jedné studii bylo zdravým subjektům podáno 250 µg sargramostimu intravenózní infuzí po dobu 2 hodin. Pozorovaný distribuční objem (V_z) po intravenózním podání byl 14 l.

Biotransformace

Specifické studie metabolismu nebyly provedeny, protože sargramostim je protein a předpokládá se, že se rozloží na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Když byl sargramostim podán subkutánně zdravým dospělým dobrovolníkům, měl terminální eliminační poločas 1,4 h. Pozorovaná celková tělesná clearance/subkutánní biologická dostupnost (CL/F) byla 23,9 l/h.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Ve studii toxicity po opakovaném podávání byl sargramostim podáván subkutánně denně makakům jávským v dávkách 20 a 200 µg/kg/den po dobu 30 dnů. Lymfo-hematopoetický systém byl identifikován jako primární cíl toxicity: při dávce ≥ 20 µg/kg/den bylo pozorováno zvýšení bílých krvinek a krevních destiček, stejně jako infiltrace sleziny zánětlivými a lymfoidními buňkami.

Mírná až středně závažná myeloidní hyperplazie kostní dřeně a infiltráty mononukleárních buněk v srdci a dalších orgánech byly pozorovány při dávce 200 µg/kg/den při terminálním usmrcení a mírná až středně závažná atrofie thymu byla pozorována při dávce 200 µg/kg/den jak v terminálním stavu zvířat, tak u zotavujících se zvířat. Všechna zjištění byla považována za související s farmakologií sargramostimu, a proto jsou potenciálně klinicky relevantní; nicméně většina nálezů byla pozorována při dávce, která je přibližně 17 až 29násobkem klinické expozice při doporučených lidských dávkách (7 až 12 µg/kg/den) na základě škálování tělesné hmotnosti.

Podobný vzorec toxicity, ale při nižší dávce (20 µg/kg/den), byl pozorován ve 42denní studii toxicity po opakovaném podávání, ve které byl makakům cynomolgus subkutánně podáván přípravek v dávkách 20, 63 a 200 µg/kg/den s formulací sargramostimu obsahující kyselinu ethylendiamintetraoctovou (EDTA), odlišnou od přípravku Imreplys. V této studii byla systémová expozice (AUC) při dávce 20 µg/kg/den přibližně 2násobkem klinické expozice při doporučených lidských dávkách (7 až 12 µg/kg/den).

Reprodukční a vývojová toxicita

Všechny studie reprodukční toxicity byly provedeny s formulací sargramostimu obsahující EDTA, odlišnou od přípravku Imreplys.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje byl sargramostim podáván subkutánně králíkům v dávkách 25, 70 a 200 µg/kg/den od 6 dnů před umělým oplodněním a pokračoval až do 7. dne gestace (GD). Maternální toxicita byla zřejmá při dávce ≥ 70 µg/kg/den. Pokles implantačních míst a zvýšení preimplantačních ztrát a snížení životaschopných embryí byly pozorovány při dávce 200 µg/kg/den. AUC při dávce bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) pro samiči reprodukční a časnou embryonální vývojovou toxicitu 70 µg/kg/den byla zpočátku (na začátku dávkovacího období) přibližně 7,2násobkem klinické expozice při doporučené dávce pro dospělé (7 µg/kg/den).

Ve studii embryofetálního vývoje byly březím králíkům subkutánně podávány dávky sargramostimu v období GD 6 až GD19 nebo GD19 až GD28 v dávkách 25, 70 a 200 µg/kg/den.

Maternální toxicita byla zřejmá při dávce ≥ 25 $\mu\text{g/kg/den}$. Zvýšení pozdních resorpcí a snížení fetální hmotnosti bylo pozorováno při dávce ≥ 70 $\mu\text{g/kg/den}$. Zvýšení spontánních potratů a postimplantačních ztrát, snížení životaschopných plodů a snížení hmotnosti gravidní dělohy a placenty bylo zřejmé při dávce 200 $\mu\text{g/kg/den}$. AUC při NOAEL pro embryofetální toxicitu 25 $\mu\text{g/kg/den}$ byla zpočátku (na začátku dávkovacího období) přibližně 2,9násobkem klinické expozice při doporučené klinické dávce pro dospělé (7 $\mu\text{g/kg/den}$).

Ve studii pre- a postnatálního vývoje byly králíkům subkutánně podávány dávky sargramostimu v období GD6 až GD19, GD19 až porod nebo od 1. dne laktace (LD) do LD14 v dávkách 25, 70 a 200 $\mu\text{g/kg/den}$. Maternální toxicita byla pozorována při dávce ≥ 25 $\mu\text{g/kg/den}$. Při dávkách ≥ 25 $\mu\text{g/kg/den}$ bylo pozorováno snížení postnatálního přežití potomstva, když byli králíci dávkováni během laktace. Vysoká dávka 200 $\mu\text{g/kg}$ způsobila snížení tělesné hmotnosti mláďat, když byli králíci dávkováni během laktace a od GD19 do porodu. Léčba od GD6-GD19 a GD19-porod při dávce 200 $\mu\text{g/kg/den}$ vedla k potratům, zatímco po léčbě GD6-GD19 s dávkou 200 $\mu\text{g/kg/den}$ byla rovněž pozorována úplná ztráta vrhu, časná resorpce, snížený počet narozených mláďat a snížená velikost živého vrhu 0. den po narození. Pro neonatální toxicitu neexistuje NOAEL. AUC při dávce 25 $\mu\text{g/kg/den}$ byla zpočátku (na začátku dávkovacího období) přibližně 2,6násobkem klinické expozice při doporučené klinické dávce pro dospělé (7 $\mu\text{g/kg/den}$).

Na konci dávkovacích období se systémové expozice snížily v důsledku produkce protilátek proti sargramostimu, dosahujících 1násobku, 0,2násobku a 0,2násobku klinické expozice ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje, embryonálního/fetálního vývoje a pre- a postnatálního vývoje.

Genotoxicita a karcinogenita

Studie hodnotící mutagenní a karcinogenní potenciál sargramostimu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Sacharóza

Trometamol

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Další informace:

- Pokud neotevřené injekční lahvičky dosáhnou teploty až 25 °C, jsou stabilní až 1 rok, pokud jsou chráněny před světlem.
- Pokud neotevřené injekční lahvičky dosáhnou teploty až 40 °C, jsou stabilní až 1 měsíc, pokud jsou chráněny před světlem.
- Nevystavujte ionizujícímu záření vyššímu než 1 Gy. Pokud jsou neotevřené injekční lahvičky vystaveny až 1 Gy ionizujícího záření, jsou stabilní až 2 týdny při teplotách do 40 °C, pokud jsou chráněny před světlem.

Po rekonstituci

Po rekonstituci vodou pro injekci (která není součástí balení přípravku Imreplys) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení pět 8ml injekčních lahviček (čiré sklo třídy I).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Netřepejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Irsko.
D02NT28
Tel.: +353.1264.1754
e-mail: info@partnertx.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1924/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

MAH předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

MAH uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem další charakterizace účinnosti a bezpečnosti sargramostimu při léčbě akutní expozice myelosupresivním dávkám záření s hematopoetickým subsyndromem akutního radiačního syndromu (H-ARS) provede a předloží MAH výsledky studie PTX-01-001, retrospektivní observační studiek vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti sargramostimu u jedinců vystavených myelosupresivním dávkám záření po příhodě ionizujícího záření v souladu s dohodnutým protokolem.	Předložení protokolu: 30. června 2025 Termín: konečné výsledky studie do 6 měsíců po použití přípravku při incidentu.
Aby bylo zajištěno odpovídající sledování bezpečnosti a účinnosti sargramostimu při léčbě akutní expozice myelosupresivním dávkám záření s hematopoetickým subsyndromem akutního radiačního syndromu (H-ARS), poskytne MAH každoročně aktualizované informace o všech nových informacích týkajících se bezpečnosti a účinnosti sargramostimu.	Předložení protokolu: NA Termín: bude předloženo v rámci ročního přehodnocení.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imreplis 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok
sargramostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mikrogramů sargramostimu
Po rekonstituci obsahuje jeden ml 250 mikrogramů sargramostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol (E421), sacharózu, trometamol a kyselinu chlorovodíkovou. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1924/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imreplys 250 mcg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Imreplys 250 mikrogramů prášek pro injekci
sargramostim
s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Imreplys 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok sargramostim

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka, zdravotní sestry nebo poskytovatele zdravotní péče.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře nebo poskytovateli zdravotní péče. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Imreplys a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imreplys používat
3. Jak se Imreplys používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Imreplys uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Imreplys a k čemu se používá

Přípravek Imreplys obsahuje léčivou látku sargramostim, která je podobná přirozenému proteinu v těle nazývanému faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF). GM-CSF pomáhá kostní dřeni produkovat bílé krvinky a krevní destičky, které jsou zásadní pro boj s infekcemi a hojení zranění. Tento léčivý přípravek se používá k léčbě dospělých a dětí od narození, kteří byli náhle vystaveni vysokým dávkám záření. Tento stav se nazývá: Hematopoetický subsyndrom akutního radiačního syndromu (H-ARS). Záření může výrazně snížit počty bílých krvinek (zvyšující riziko infekce), počty krevních destiček (vedoucí ke krvácení) a červených krvinek, což způsobuje anémii a potenciální poškození orgánů.

Bylo také prokázáno, že sargramostim zlepšuje počty krevních buněk u pacientů s určitými typy rakoviny krve, kteří podstupují chemoterapii nebo po transplantaci kostní dřeni. Podobně jako pacienti s rakovinou, osoby, které byly vystaveny záření a vyvinul se u nich H-ARS, budou mít oslabený imunitní systém a snížené počty krvinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imreplys používat

Nepoužívejte přípravek Imreplys

- jestliže jste alergický(á) na sargramostim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci, včetně anafylaxe, na lidský GM-CSF (sargramostim) nebo jiné přípravky vyrobené z kvasinek.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Imreplys se poraďte se svým lékařem, lékárníkem, zdravotní sestrou nebo poskytovatelem zdravotní péče.

Generalizovaná alergie je méně častá, ale závažná reakce na přípravek Imreplys. Může zahrnovat vyrážku po celém těle, kopřivku, potíže s dýcháním, zrychlený tep, pocení a pocit na omdlení. V závažných případech může být generalizovaná alergie život ohrožující. Pokud si myslíte, že máte generalizovanou alergii na Imreplys, přestaňte jej užívat a okamžitě kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče.

Vystavení akutnímu nebo náhlému záření ve vysokých dávkách může být život ohrožující stav. Možný přínos přípravku Imreplys při snižování ohrožení života v důsledku vystavení vysokým dávkám záření je třeba zvážit v porovnání s možnými riziky užívání léčivého přípravku.

Některé nežádoucí účinky přípravku Imreplys mohou být také příznaky vystavení záření nebo jiných léčebných postupů, které jste absolvovali. Ihned kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče, pokud po užití přípravku Imreplys:

- Se u Vás rozvine horečka nad 38 °C
- Zaznamenáte jakékoli příznaky infekce včetně zimnice, bolesti v krku nebo překrvení (jako je ucpaný nos)
- Máte potíže s dýcháním nebo se u Vás objeví sípot, mdloby, rozsáhlá kožní vyrážka, kopřivka nebo máte pocit, že máte alergickou reakci
- Zaznamenáte náhlý nárůst hmotnosti nebo jiné známky hromadění tekutin, jako jsou oteklé nohy nebo chodidla
- Objeví se u Vás bolest na hrudi, nepříjemný pocit na hrudi nebo rychlý či nepravidelný tep

Pokud máte obavy z jakýchkoli jiných nežádoucích účinků nebo příznaků, které se u Vás mohou vyskytnout, kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče.

Během léčby sargramostimem má lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo poskytovatel zdravotní péče, pokud je to možné, sledovat Vaše počty krvinek buněk. Na základě testů může být Vaše dávka přípravku Imreplys upravena nebo může být léčba přípravkem Imreplys ukončena.

Pokud máte rakovinu, a zejména pokud jste v současné době léčen(a) na rakovinu, kontaktujte svého onkologa co nejdříve po vystavení záření, ať už jste zahájil(a) léčbu přípravkem Imreplys či nikoli.

Další léčivé přípravky a Imreplys

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Váš lékař zváží přínos a riziko užívání přípravku Imreplys pro Vás a Vaše dítě.

Není známo, zda sargramostim může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly hlášeny žádné účinky na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje během užívání přípravku Imreplys.

3. Jak se přípravek Imreplys používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka, zdravotní sestry nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s nimi.

K podání přípravku Imreplis má dojít **co nejdříve** po vystavení akutním vysokým dávkám záření.

Doporučená dávka přípravku Imreplis, která má být podána pod kůži (subkutánní injekce), je uvedena níže.

- 7 mikrogramů/kg u dětí a dospívajících s hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých
- 10 mikrogramů/kg u dětí a dospívajících s hmotností 15 kg až 40 kg
- 12 mikrogramů/kg u novorozenců, kojenců nebo dětí s hmotností nižší než 15 kg

Váš lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo poskytovatel zdravotní péče Vám sdělí správný objem, který má být Vám nebo Vašemu dítěti injekčně podán.

Váš lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo poskytovatel zdravotní péče Vám sdělí, jak dlouho budete Vy nebo Vaše dítě potřebovat léčbu přípravkem Imreplis, dokud se počty krvinek dostatečně nezlepší, jak bude stanoveno krevními testy. Pokud není možné provést krevní testy ke stanovení počtu krvinek, může být podávání přípravku Imreplis ukončeno po 23 po sobě jdoucích dnech podávání dávky.

Individuální dávka pro pacienta (µg)	Individuální dávka pro pacienta (µg) = hmotnost (kg) × dávka v µg/kg • Při výpočtu počáteční dávky je vždy nutné použít skutečnou tělesnou hmotnost při zahájení léčby. • Vydělte celkové množství v mikrogramech číslem 250 µg/ml, abyste určil(a) potřebný počet ml.
Příklad pro dospělého nebo dítě či dospívajícího > 40 kg (80 kg tělesné hmotnosti)	Individuální dávka pro pacienta (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Bude potřeba 560 µg přípravku Imreplis, tj. 2 plné injekční lahvičky přípravku Imreplis a část třetí injekční lahvičky (zbývající přípravek ve třetí injekční lahvičce je třeba zlikvidovat). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Proto může být zapotřebí 3ml injekční stříkačka.
Příklad pro dítě nebo dospívajícího 15–40 kg (tělesná hmotnost 20 kg)	Individuální dávka pro pacienta (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Bude zapotřebí 200 µg přípravku Imreplis, tj. 1 část injekční lahvičky přípravku Imreplis (zbylý lék v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Proto může být zapotřebí 1ml injekční stříkačka.
Příklad pro novorozence, kojence nebo dítě < 15 kg (tělesná hmotnost 5 kg)	Individuální dávka pro pacienta (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Bude zapotřebí 60 µg přípravku Imreplis, tj. 1 část injekční lahvičky přípravku Imreplis (zbylý lék v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Proto může být zapotřebí 1ml injekční stříkačka.
Vaše dávka	Individuální dávka pro pacienta (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg Bude zapotřebí ____ µg přípravku Imreplis (____ plných injekčních lahviček a [1 nebo žádná] část injekční lahvičky [pokud je zapotřebí část injekční lahvičky, zlikvidujte veškerý zbývající lék]). $\text{____} \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{____} \text{ ml}$. Proto může být zapotřebí ____ ml injekční stříkačka.

Pokud jste vstříkl(a) více přípravku Imreplis, než jste měl(a)

Kontaktujte co nejdříve lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče. Poskytovatel zdravotní péče Vás možná bude chtít sledovat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Imreplis

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých pacientů užívajících sargramostim se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, většina z nich je mírná až středně závažná a nejsou závažné.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je závažná alergická reakce (včetně anafylaxe); pokud se u Vás vyskytne, přestaňte přípravek Imreplys užívat a okamžitě kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče.

Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou vysoká horečka (nad 38 °C), známky infekce (jako je zimnice, bolest v krku, překrvení, rýma), potíže s dýcháním nebo sípání, pocit na omdlení, rozsáhlá kožní vyrážka nebo kopřivka nebo jiné známky alergické reakce, náhlý nárůst hmotnosti, otok nohou nebo chodidel nebo jiné známky nahromadění tekutiny, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi nebo rychlý či nepravidelný puls. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, kontaktujte ihned lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo poskytovatele zdravotní péče.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

zahrnují průjem, zvracení, pocit, že máte chřipku, pocit únavy nebo slabosti, bolesti svalů, abnormální výsledky krevních testů, bolest hlavy, bolest zad, úbytek hmotnosti, bolest žaludku, gastrointestinální krvácení, bolest kostí, žaludeční nevolnost, zvracení krve, bolest kloubů, celková bolest těla, bolest v krku, pocit napětí nebo úzkosti a krvácení do oka.

Asi jednu až 4 hodiny po injekci se u Vás může také vyskytnout mírná horečka (méně než 38 °C) nebo můžete mít otok, zarudnutí a/nebo nepříjemné pocity v místě vpichu přípravku Imreplys. Kůže může zarudnout, bolet nebo otékat. Může to naznačovat reakci v místě vpichu. To obvykle nevyžaduje, abyste přestal(a) sargramostim užívat. Pokud se objeví reakce v místě vpichu, kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. Aby se zabránilo dalším reakcím v místě vpichu, lze podniknout následující kroky:

- Nejméně 30 minut před plánovaným podáním injekce vyjměte injekční lahvičky přípravku Imreplys a vodu pro injekci z chladničky a nechte je před aplikací injekce zahřát na pokojovou teplotu
- Při každém podání injekce použijte jiné místo vpichu
- Před nebo po podání injekce si kůži netřete

Časté vedlejší účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Rozšíření krevních cév

Pokud máte obavy z těchto nebo jiných nežádoucích účinků, kontaktujte lékaře, lékárníka, zdravotní sestru nebo jiného poskytovatele zdravotní péče.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, včetně těch, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi, zdravotní sestře nebo jinému poskytovateli zdravotní péče. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Imreplys uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zvláštní opatření:

- Pokud neotevřené injekční lahvičky dosáhnou teploty až 25 °C, jsou stabilní až 1 rok, pokud jsou chráněny před světlem.
- Pokud neotevřené injekční lahvičky dosáhnou teploty až 40 °C, jsou stabilní až 1 měsíc, pokud jsou chráněny před světlem.
- Nevystavujte ionizujícímu záření vyššímu než 1 Gy. Pokud jsou neotevřené injekční lahvičky vystaveny až 1 Gy ionizujícího záření, jsou stabilní až 2 týdny při teplotách do 40 °C, pokud jsou chráněny před světlem.

Pokud nemáte k dispozici chladničku, můžete neotevřený přípravek uchovávat při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) po dobu až jednoho roku. Neotevřené lahvičky Imreplys, které byly vystaveny teplotám vyšším než 25 °C a nepřesahujícím 40 °C, lze uchovávat po dobu jednoho měsíce.

Po naředění vodou pro injekci lze roztok přípravku Imreplys uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Imreplys obsahuje

- Léčivou látkou je sargramostim. Jedna skleněná injekční lahvička obsahuje 250 mikrogramů sargramostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml 250 mikrogramů sargramostimu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou mannitol (E421), sacharóza, trometamol a kyselina chlorovodíková.

Jak přípravek Imreplys vypadá a co obsahuje toto balení

Imreplys prášek pro injekční roztok (prášek pro injekce) je bílý lyofilizovaný prášek dodávaný v krabičce obsahující pět skleněných jednorázových injekčních lahviček, každá s dávkou 250 mikrogramů.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Paesel + Lorei GmbH & Co KG
Nordring 11

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Jak připravit a aplikovat přípravek Imreplis

Přípravek Imreplis Vám bude injekčně podán pod kůži (subkutánní injekce). Váš lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo jiný poskytovatel zdravotní péče Vám sdělí objem (ml), který má být injekčně podán.

Dodržujte všechny pokyny lékaře, lékárníka, zdravotní sestry nebo jiného poskytovatele zdravotní péče. Neměňte dávku ani nepřestávejte přípravek Imreplis užívat, pokud Vám to lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo jiný poskytovatel zdravotní péče neřekne.

Injekční lahvičky přípravku Imreplis jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

V závislosti na hmotnosti pacienta může být na jednu dávku zapotřebí více než jedna injekční lahvička přípravku Imreplis. Pokud například dospělý pacient váží 80 kg, budou zapotřebí tři injekční lahvičky přípravku Imreplis a každá lahvička bude potřebovat vodu pro injekci k rozpuštění léčiva.

Níže je uveden seznam položek, které **nejsou součástí** balení Imreplis, ale jsou nezbytné pro správné podání:

- Voda pro injekci v injekční lahvičce nebo ampulce (jedná se o speciální typ vody, který se vyrábí speciálně pro přípravu léků pro injekce).
- Jednorázová, odměrná injekční stříkačka a jehla k přidání vody pro injekci k rozpuštění Imreplis v injekční lahvičce. Při použití skleněné ampulky s vodou pro injekci je třeba použít filtrační jehlu.
- Jednorázová injekční stříkačka a jehla pro injekci dávky roztoku Imreplis po rozpuštění vodou pro injekci. Upozorňujeme, že při výběru správné injekční stříkačky je důležité zajistit, aby velikost stříkačky byla dostatečná pro vstříknutí požadovaného objemu léčiva. Typické velikosti injekčních stříkaček (celkový objem) jsou 2 ml, 3 ml a 5 ml.
- Alkoholové tampony k očištění kůže v místě vpichu a k očištění vršků injekčních lahviček a/nebo ampulky/ampulí
- Vatový tampón nebo gázový polštářek
- Náplast
- Nádoba na likvidaci jehel a injekčních stříkaček

Podání pečovatelem/samostatné podání

Přípravek Imreplis si může pacient podávat sám nebo jej může podávat pečovatel.

Podrobné pokyny pro přípravu a podání rekonstituovaného přípravku Imreplis v injekční lahvičce jsou uvedeny v příbalové informaci, bod 3, „Jak se přípravek Imreplis používá“.

Injekční lahvičku/y přípravku Imreplis a pomůcky pro správné podání je třeba uchovávat mimo dosah dětí.

Krok 1: Příprava

Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou. Osušte je čistým ručníkem.

Zkontrolujte datum použitelnosti na injekční lahvičce přípravku Imreplys a dalších pomůckách, abyste se ujistili, že přípravky nejsou prošlé.

Pro každou dávku položte potřebný přípravek Imreplys a vodu pro injekci na čistý, dobře osvětlený povrch a před přípravou injekce je nechte dosáhnout pokojové teploty.

- **Nepokoušejte se** přípravky ohřívat pomocí tepelného zdroje, jako je horká voda nebo mikrovlnná trouba.
- **Nenechávejte** injekční lahvičku/y přípravku Imreplys na přímém světle. Injekční lahvičku/y uchovávejte v krabičce až do doby použití.
- **Netřepujte** přípravkem Imreplys.

Sejměte tmavě modré plastové víčko(a) z injekční lahvičky s přípravkem Imreplys a víčko(a)/horní víčko z injekčních lahviček s vodou pro injekci. Neodstraňujte zátky injekčních lahviček. Neodstraňujte stříbrný kovový kroužek kolem horní části lahviček.

Obrázek znázorňuje krok pro injekční lahvičku přípravku Imreplys.



Pokud používáte ampulku (ampulky) s vodou pro injekci, před otevřením ji/je očistěte tampónem napuštěným alkoholem. Při otvírání držte skleněnou ampulku ve svislé poloze. Zkontrolujte, zda v hrdle ampulky nezůstala žádná tekutina. Pokud ano, lehce poklepejte na vršek ampulky, dokud tekutina nestече zpět dolů. Pokud je na ampulce vyznačená tečka, dbejte na to, abyste ampulku držel(a) tečkou od sebe. Při uchopení vršku ampulky si chraňte prsty gázovým tamponem nebo papírovým ubrouskem. Jednou rukou uchopte ampulku a druhou rukou odlomte hrdlo ampulky směrem od sebe. Při použití plastové ampulky otáčejte jejím vrškem, dokud nedojde k jeho sejmutí.

Očistěte každou zátku injekční lahvičky novým alkoholovým tamponem pro každou lahvičku. Nechte lahvičku samovolně uschnout (nefoukejte na ni).

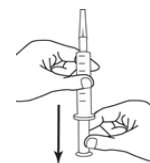


Krok 2. Natáhněte vodu pro injekci do injekční stříkačky

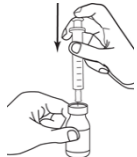
Opakujte kroky 2 a 3 pro každou injekční lahvičku přípravku Imreplys potřebnou pro Vaši dávku, jak Vám předepsal lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo jiný poskytovatel zdravotní péče.

Připravte si jehlu a injekční stříkačku k natažení vody pro injekci. Je-li použita skleněná ampulka, použijte filtrační jehlu. Pokud jehla není připojena k injekční stříkačce, připojte ji na stříkačku se stále nasazenou krytkou jehly.

Pokud se používá injekční lahvička s vodou pro injekci: Zatahněte za krytku jehly rovně a směrem od těla. Nedovolte, aby se jehla čehokoli dotkla. Zatahněte za píst injekční stříkačky, abyste do stříkačky nasál(a) 1 ml vzduchu.



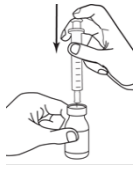
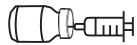
Vpíchněte jehlu přímo dolů do středu pryžové zátky na injekční lahvičce s vodou pro injekci.

Zatlačte na píst injekční stříkačky směrem dolů, abyste vytlačil(a) veškerý vzduch ze stříkačky do lahvičky. Držte prst na pístu, aby se vzduch nedostal zpět do stříkačky. Ponechte jehlu v lahvičce a otočte lahvičku dnem vzhůru. Ujistěte se, že tekutina zakrývá hrot jehly.	
Držte lahvičku dnem vzhůru a pomalu zatáhněte za píst stříkačky, dokud není ve válci stříkačky 1 ml vody pro injekci, než stříkačku s jehlou z lahvičky vyjmete. Pokud jsou v injekční stříkačce vzduchové bubliny, jemně poklepejte na válec stříkačky prstem, dokud vzduchové bubliny nevystoupají ke konci stříkačky, kde je jehla. Jemně zatlačte na píst, abyste vytlačil(a) vzduchové bubliny ze stříkačky. Opakujte tyto kroky podle potřeby, dokud nemáte v injekční stříkačce 1 ml vody pro injekci bez vzduchových bublin. Vyjměte stříkačku s připojenou jehlou z lahvičky, lahvičku zlikvidujte a přejděte ke kroku 3. <u>Pokud se používá ampulka s vodou pro injekci:</u> Krytku filtrační jehly sejměte rovně a směrem od těla. Nedovolte, aby se jehla čehokoli dotkla.	
Zasuňte filtrační jehlu přímo dolů do ampulky s vodou pro injekci. Ujistěte se, že kapalina pokrývá hrot filtrační jehly. Pomalu zatáhněte za píst stříkačky, dokud není ve válci stříkačky 1 ml vody pro injekci. Pokud jsou v injekční stříkačce vzduchové bubliny, vyjměte stříkačku s připojenou filtrační jehlou z ampulky a namířte ji směrem vzhůru. Jemně poklepejte na válec stříkačky prstem, dokud vzduchové bubliny nevystoupají ke konci stříkačky, kde je jehla. Jemně zatlačte na píst, abyste vytlačil(a) vzduchové bubliny ze stříkačky. Opakujte tyto kroky podle potřeby, dokud nemáte v injekční stříkačce 1 ml vody pro injekci bez vzduchových bublin. Vyjměte filtrační jehlu ze stříkačky. Připojte novou jehlu (filtr není potřeba) pro další krok. Ampulku zlikvidujte a přejděte ke kroku 3.	

Krok 3. Rozpusťte prášek přípravku Imreplis vodou pro injekci, kterou jste natáhl(a) v kroku 2.

Vpíchněte jehlu na injekční stříkačce obsahující vodu pro injekci středem gumové zátky na uzávěru injekční lahvičky Imreplis. Pomalu stlačujte píst stříkačky dolů, dokud se do injekční lahvičky Imreplis nedostane veškerá voda pro injekci ze stříkačky. Vytáhněte stříkačku a jehlu úplně z injekční lahvičky přípravku Imreplis a zlikvidujte je do nádoby na likvidaci jehel a injekčních stříkaček.	
Držte injekční lahvičku přípravku Imreplis ve svislé poloze na rovném povrchu a jemně ji otáčejte krouživým pohybem, dokud se prášek zcela nerozpustí a roztok není čirý a bezbarvý. Lahvičkou netřepte. Po rekonstituci musí být přípravek uchováván v chladničce při teplotě 2 až 8 °C a použit do 24 hodin. Neuchovávejte při teplotě nad 8 °C. Chraňte před mrazem. Opakujte kroky 2 a 3 pro každou injekční lahvičku přípravku Imreplis potřebnou pro Vaši dávku, jak Vám předepsal lékař, lékárník, zdravotní sestra nebo jiný poskytovatel zdravotní péče.	

Krok 4. Natáhněte roztok přípravku Imreplys do injekční stříkačky

Zkontrolujte svůj předpis, abyste si potvrdili, jaký objem (ml) roztoku přípravku Imreplys máte aplikovat pod kůži.	
Položte injekční lahvičku s roztokem přípravku Imreplys na rovný povrch. Pokud je lahvička studená, nechte ji zahřát na pokojovou teplotu po dobu nejméně 30 minut. Očistěte zátku injekční lahvičky přípravku Imreplys novým alkoholovým tamponem. Nechte uschnout na vzduchu.	
Připravte si jehlu a injekční stříkačku k natažení roztoku přípravku Imreplys. Pokud jehla není připojena k injekční stříkačce, připojte ji na stříkačku se stále nasazenou krytkou jehly. Krytku jehly sejměte rovně a směrem od těla s jehlou směřující nahoru. Nedovolte, aby se jehla čehokoli dotkla.	
Udržujte injekční lahvičku s roztokem přípravku Imreplys ve svislé poloze na rovném povrchu a vpíchněte jehlu přímo dolů středem zátky.	
Ponechte jehlu v lahvičce a otočte lahvičku dnem vzhůru (je-li třeba). Ujistěte se, že roztok přípravku Imreplys pokrývá hrot jehly. Pomalou zatahněte za píst stříkačky, abyste do válce stříkačky naplnil(a) správné množství (ml), která odpovídá dávce uvedené na Vašem předpisu. Může být zapotřebí více injekčních lahviček s roztokem přípravku Imreplys.	
Ponechte jehlu v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda v injekční stříkačce nejsou vzduchové bubliny. Pokud jsou v injekční stříkačce vzduchové bubliny, jemně poklepejte na válec stříkačky prstem, dokud vzduchové bubliny nevystoupají k hornímu konci stříkačky. Jemně zatlačte na píst, abyste vytlačil(a) vzduchové bubliny ze stříkačky. Hrot jehly ponechte v tekutině a zatahněte píst zpět na číslo na válci stříkačky, které odpovídá Vaší dávce (ml). Podle potřeby tyto kroky opakujte.	
Znovu zkontrolujte, zda máte ve stříkačce správnou dávku. Je důležité, abyste použil(a) přesnou dávku předepsanou lékařem, lékárníkem, zdravotní sestrou nebo jiným poskytovatelem zdravotní péče. NEVYJÍMEJTE jehlu z injekční lahvičky. Lahvičku položte na bok a jehlu přitom ponechte v lahvičce.	

Krok 5: Vyberte a připravte místo vpichu

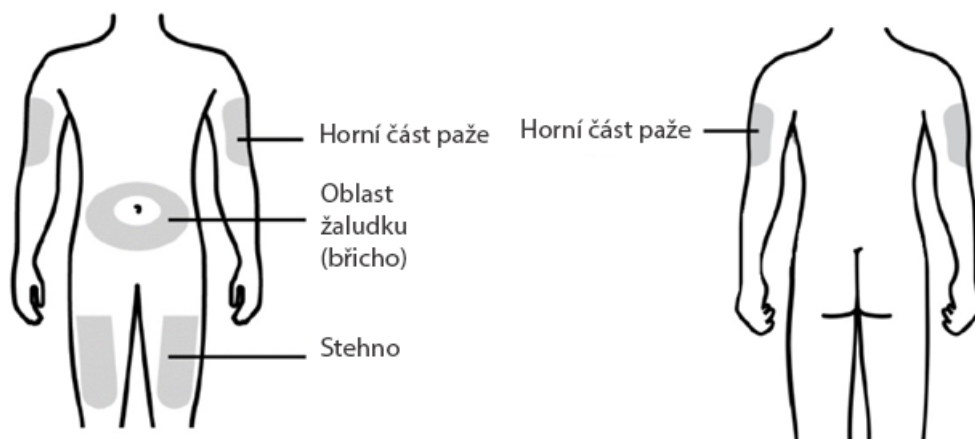
Očistěte oblast kolem místa vpichu, které chcete použít, tamponem napuštěným alkoholem. Nechte kůži oschnout. Před podáním injekce se této oblasti znovu **nedotýkejte**.

Nepoužívejte stejné místo vpichu, které jste použil(a) při předchozí injekci. **Nepodávejte** injekci do míst, kde je kůže spálená nebo poškozená (tvoří se vředy), bolestivá, pohmožděná, zarudlá nebo ztvrdlá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.

K podání injekce můžete použít kterékoli z následujících míst:

- Stehno
- Oblast žaludku kromě oblasti 5 cm kolem pupku
- Vnější oblast horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný)

Preferovaným místem podání pro kojence a pediatrické pacienty je stehno.



Krok 6: Aplikujte roztok přípravku Imreplis pod kůži (subkutánně)

Vyjměte stříkačku a jehlu, která obsahuje předepsanou dávku přípravku Imreplis z injekční lahvičky.

Stiskněte místo vpichu mezi palcem a ukazováčkem. Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) samotného místa vpichu. Při aplikaci injekce udržujte kůži stisknutou.

Druhou rukou držte injekční stříkačku. Jehlu rychle zaveďte do kůže pod úhlem 45 až 90 stupňů. Čím rychleji zavedete jehlu do sevřené kůže, tím menší budou nepříjemné pocity nebo bolest.

Pomalým a stálým tlakem stlačujte píst stříkačky, dokud nebude vstříknut celý roztok přípravku Imreplis.

Po dokončení opatrně vytáhněte jehlu z kůže.

Pokud je v místě vpichu krev, zakryjte místo vatovým tampónem nebo gázou. V případě potřeby přiložte na vatový tampón nebo gázu náplast. Místo vpichu netřete.

Krok 7: Správná likvidace

Postupujte následovně:

Veškerý materiál vhodným způsobem zlikvidujte, jak je popsáno níže.

Po jednom použití

- Injekční stříkačku s jehlou ihned vyhod'te do nádoby na likvidaci jehel a injekčních stříkaček.
- Použitou lahvičku přípravku Imreplis ihned zlikvidujte do vhodné nádoby na odpad.
- Ujistěte se, že všechny ostatní materiály jsou vyhozeny do správných nádob.

Injekční stříkačka, jehla, injekční lahvička přípravku Imreplis a vody pro injekci se NIKDY nesmějí používat opakovaně.

Pokud nemáte nádobu na likvidaci jehel a injekčních stříkaček, můžete použít domácí nádobu, která je odolná proti propíchnutí a nepropouští tekutiny.

Důležité: Nádobu na likvidaci jehel a injekčních stříkaček vždy uchovávejte mimo dosah dětí.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.