

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imreplys 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mcg σαργραμοστίμης*.

Μετά την ανασύσταση, κάθε mL περιέχει 250 mcg σαργραμοστίμης.

*Η σαργραμοστίμη είναι ένας ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης ζυμομυκήτων (*S. cerevisiae*).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Λυοφιλοποιημένη, λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imreplys ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών όλων των ηλικιών που υφίστανται οξεία έκθεση σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας με αιμοποιητικό υποσύνδρομο του οξέος συνδρόμου ακτινοβολίας (H-ARS).

Το Imreplys θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις για την αντιμετώπιση έκτακτων ακτινολογικών/πυρηνικών περιστατικών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Imreplys θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό σε οποιονδήποτε ενήλικα, έφηβο, παιδί ή βρέφος που έχει υποστεί οξεία έκθεση σε μυελοκατασταλτικές δόσεις (άνω των 2 gray [Gy]) ακτινοβολίας με πιθανολογούμενο H-ARS βάσει κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ή επιβεβαιωμένο H-ARS βάσει εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να ληφθεί γενική εξέταση αίματος (CBC) με διαφορική εξέταση κατά την έναρξη.

Εάν είναι δυνατόν, να εκτιμηθεί η δόση απορροφούμενης ακτινοβολίας σε έναν ασθενή (δηλ. επίπεδο έκθεσης σε ακτινοβολία) βάσει πληροφοριών από τις δημόσιες υγειονομικές αρχές, βιοδοσιμετρίας, εάν διατίθεται, ή κλινικών χαρακτηριστικών και εργαστηριακών ευρημάτων όπως η κινητική μείωσης των λεμφοκυττάρων.

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να αναστέλλεται εάν υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωστεί H-ARS, ακόμη και αν η δόση απορροφούμενης ακτινοβολίας εκτιμάται ότι είναι χαμηλότερη από 2 Gy. Το Imreplys δεν θα πρέπει να καθυστερεί εάν η CBC δεν είναι άμεσα διαθέσιμη ή εάν δεν μπορεί να εκτιμηθεί η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας.

Δοσολογία

Το Imreplys θα πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως ως υποδόρια ένεση και η δοσολογία βασίζεται στο σωματικό βάρος ως εξής:

- 7 μικρογραμμάρια/kg σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 40 kg και σε ενήλικες
- 10 μικρογραμμάρια/kg σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος από 15 kg έως 40 kg
- 12 μικρογραμμάρια/kg σε νεογνά, βρέφη ή παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg

Βλ. *Ανταπόκριση στη θεραπεία* για οδηγίες σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με το Imreplys.

Τροποποίηση δόσης

Για ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.8), η δόση του Imreplys θα πρέπει να μειωθεί στο 50% ή να διακοπεί μέχρι να υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια και κατόπιν να συνεχιστεί στο 50% της δόσης. Άλλα μέτρα διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να εφαρμόζονται και να συνεχίζονται όπως απαιτείται. Εάν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4 εμμένει ή επανεμφανίζεται μετά από προσαρμογή/συνέχιση της δόσης, το Imreplys θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Για ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1 ή 2 (βλ. παράγραφο 4.8), η σαργγραμοστίμη θα συνεχίζεται με στενή παρακολούθηση του ασθενούς και διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών.

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Θα πρέπει να λαμβάνεται μια CBC κατά την έναρξη με διαφορεική εξέταση και, στη συνέχεια, διαδοχικές CBC περίπου κάθε τρίτη ημέρα (όταν είναι δυνατόν) μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) να παραμείνει μεγαλύτερος από $1.000/\text{mm}^3$ για 3 διαδοχικές CBC. Μετά την πρώτη επίτευξη ANC μεγαλύτερου από $1.000/\text{mm}^3$, θα πρέπει να συλλέγονται καθημερινά (όταν είναι δυνατόν) διαδοχικές CBC για να αποφευχθεί η περιττή θεραπεία και να ελαχιστοποιηθεί οποιοσδήποτε κίνδυνος λευκοκυττάρωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Η έναρξη ή η συνέχιση της χορήγησης του Imreplys δεν θα πρέπει να καθυστερεί εάν δεν είναι διαθέσιμη CBC.

Η χορήγηση του Imreplys θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ANC παραμείνει μεγαλύτερος από $1.000/\text{mm}^3$ για 3 διαδοχικές CBC ή υπερβεί τα $10.000/\text{mm}^3$ μετά από πτώση στο ναδίρ λόγω ακτινοβολίας. Εάν δεν είναι διαθέσιμες οι CBC ή δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, το Imreplys μπορεί να διακοπεί μετά από 23 διαδοχικές ημέρες χορήγησης δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Το Imreplys θα πρέπει να χορηγείται με ένεση υποδοριώς στην κοιλιακή χώρα, στον μηρό ή στον άνω βραχίονα.

Το Imreplys μπορεί να αυτοχορηγηθεί ή να χορηγηθεί από φροντιστή.

Το Imreplys πρέπει να ανασυσταθεί σε 1 mL ύδατος για ενέσιμα. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση της ανασυσταθείσας κόνεως του Imreplys παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 3, «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imreplys».

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε ανθρώπινο GM-CSF ή προϊόντα που παράγονται από ζυμομύκητες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενικές συστάσεις

Το Imreplys μπορεί να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλη υποστηρικτική φροντίδα για τη θεραπεία του H-ARS.

Δεδομένου ότι ο μηχανισμός τοξικότητας ακτινοβολίας αρχίζει κατά τον χρόνο της έκθεσης, η θεραπεία με το Imreplys θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την έκθεση στην ακτινοβολία. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αποτελεσματικότητας για τη σαργραμοστίμη, όταν χορηγείται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από έκθεση σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας, σε μεγάλο ζωικό μοντέλο με H-ARS επαγόμενο από ολοσωματική ακτινοβολία.

Υπερευαισθησία και αναφυλαξία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων με τη σαργραμοστίμη. Η θεραπεία με τη σαργραμοστίμη θα πρέπει να διακόπτεται σε όσους έχουν παρουσιάσει αναφυλαξία μετά από προηγούμενη δόση σαργραμοστίμης.

Αιμοδυναμικό οίδημα, συλλογές και υπερφόρτωση με υγρά

Οίδημα, σύνδρομο αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων και πλευριτική ή/και περικαρδιακή συλλογή έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά τη χορήγηση σαργραμοστίμης σε αιματολογικές παθήσεις.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες πλευριτικές και περικαρδιακές συλλογές, η χορήγηση σαργραμοστίμης μπορεί να επιδεινώσει την κατακράτηση υγρών. Η κατακράτηση υγρών που σχετίστηκε ή επιδεινώθηκε με τη σαργραμοστίμη ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή ή μείωση της δόσης της σαργραμοστίμης με ή χωρίς διουρητική θεραπεία.

Το Imreplys θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κατακράτηση υγρών, πνευμονικά διηθήματα ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη χορήγηση της σαργραμοστίμης το σωματικό βάρος και η κατάσταση ενυδάτωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Υπερκοιλιακές αρρυθμίες

Υπερκοιλιακή αρρυθμία έχει αναφερθεί σε μη ελεγχόμενες μελέτες κατά τη χορήγηση σαργραμοστίμης σε αιματολογικές παθήσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής αρρυθμίας. Αυτές οι αρρυθμίες ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Το Imreplys θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Εάν παρατηρηθεί νέα ή επιδεινούμενη αρρυθμία, θα πρέπει να συμβουλευτείτε ιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας.

Δυνητική επίδραση σε κακοήγη κύτταρα

Η σαργγραμοστίμη είναι ένας αυξητικός παράγοντας που διεγείρει τις φυσιολογικές πρόδρομες μυελοειδείς ουσίες. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα η σαργγραμοστίμη να δράσει ως αυξητικός παράγοντας για οποιονδήποτε τύπο όγκου και ιδιαίτερα για τις μυελογενείς κακοήθειες. Οι ασθενείς με προϋπάρχοντα καρκίνο ή ιστορικό καρκίνου θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με το Imreplys το συντομότερο δυνατό μετά από την έκθεση σε ακτινοβολία λόγω της απειλητικής για τη ζωή φύσης της έκθεσης και να συμβουλευτούν ογκολόγο το συντομότερο δυνατό.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας.

Η θεραπεία με σαργγραμοστίμη σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του φαρμάκου, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με τη διάρκεια της έκθεσης στη σαργγραμοστίμη.

Κίνδυνος λευκοκυττάρωσης

Παρατηρήθηκαν αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) $\geq 50.000/\text{mm}^3$ σε ασθενείς που έλαβαν σαργγραμοστίμη για αιματολογικές παθήσεις. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σαργγραμοστίμη, η λευκοκυττάρωση έχει υποχωρήσει εντός 3 έως 7 ημερών. Εάν ο αριθμός των WBC υπερβαίνει τα $\geq 50.000/\text{mm}^3$ σε οποιονδήποτε ασθενή, το Imreplys πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Περιορισμοί της αποτελεσματικότητας

Η αποτελεσματικότητα της σαργγραμοστίμης μπορεί να είναι περιορισμένη σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και σε όσους έχουν υποκείμενες παθήσεις οι οποίες επηρεάζουν τη λειτουργία του μυελού των οστών. Ασθενείς με προϋπάρχουσα καταστολή μυελού των οστών, όπως εκείνοι με αιματολογικές κακοήθειες, αυτοάνοσες διαταραχές ή όσοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία, μπορεί να εμφανίσουν υποβέλτιστη ανταπόκριση στη σαργγραμοστίμη λόγω μειωμένων αποθεμάτων προγονικών κυττάρων ή μειωμένης αιμοποίησης. Επιπλέον, υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της σαργγραμοστίμης σε άτομα που υφίστανται οξεία έκθεση σε ακτινοβολία υψηλής δόσης που υπερβαίνει τα 7,3 Gy (βλ. παράγραφο 5.1, μη κλινική αποτελεσματικότητα). Η έκθεση σε ακτινοβολία υψηλής δόσης μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια του μυελού των οστών, περιορίζοντας το δυνητικό όφελος του Imreplys στην προώθηση της αιμοποιητικής αποκατάστασης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν τόσο σαργγραμοστίμη όσο και φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν λευκοκυττάρωση (π.χ. κορτικοστεροειδή, άλλοι παράγοντες διέγερσης αποικιών, λίθιο) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λευκοκυττάρωσης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η οξεία έκθεση σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας έχει από μόνη της τοξική επίδραση στη γονιμότητα και την ανάπτυξη του εμβρύου. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την κλινική κρίση σχετικά με τη χρήση του Imreplys σε έγκυες ή/και θηλάζουσες γυναίκες.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σαργγραμοστίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Imreplys μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εγκύους με H-ARS, εάν απαιτείται κλινικά.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σαργραμοστίμη/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Imreplys, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα νεογέννητα μπορεί επίσης να χρειαστούν θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σαργραμοστίμη και την ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε κουνέλια έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Imreplys δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της σαργραμοστίμης αξιολογήθηκε με χρήση όλων των διαθέσιμων πηγών, συμπεριλαμβανομένων κλινικών μελετών σε ενήλικες και παιδιά για διάφορες ενδείξεις, μελετών σε υγιείς εθελοντές ανθρώπους, εκμαιευμένων και μη εκμαιευμένων αναφορών, καθώς και αναφερόμενων στη βιβλιογραφία συμβάντων.

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σαργραμοστίμη ήταν:

- Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας
- Αιμοδυναμικό οίδημα, συλλογές και υπερφόρτωση με υγρά
- Υπερκοιλιακές αρρυθμίες

Οι πιο συχνές ADR που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αιματολογικούς καρκίνους που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια χορηγούμενη σαργραμοστίμη είναι: πυρετός (χωρίς λοίμωξη, έως και 95%), διάρροια (έως και 88%), έμετος (έως και 84%), δερματικές αντιδράσεις (έως και 77%), εξάνθημα (έως και 70%), εξασθένιση (έως και 69%), παθολογικές εργαστηριακές τιμές μεταβολισμού (έως και 58%), κακουχία (έως και 58%), υψηλή γλυκόζη (έως και 49%), κοιλιακό άλγος (έως και 38%), απώλεια βάρους (έως και 37%), χαμηλή λευκωματίνη (έως και 36%), κνησμός (έως και 23%), γαστρεντερική αιμορραγία (έως και 27%), ρίγη (έως και 25%), φαρυγγίτιδα (έως και 23%), οστικό άλγος (έως και 21%), θωρακικό άλγος (έως και 15%), υπομαγνησισαμία (έως και 15%), αιματέμεση (έως και 13%), αρθραλγία (άλγος στις αρθρώσεις, έως και 11%), άγχος (έως και 11%), αιμορραγία του οφθαλμού (έως και 11%). Σε κάποιους ασθενείς, οι υποκείμενες νόσοι μπορεί να συνέβαλαν στην εκδήλωση αυτών των ADR.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας ADR βασίζεται σε 5 κλινικές μελέτες 182 ασθενών με αιματολογικούς καρκίνους, όπου τα WBC επηρεάζονται κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της οξείας έκθεσης σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας. Σε αυτές τις μελέτες, η σαργραμοστίμη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορίες συχνότητας σύμφωνα με τη MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες και παιδιά με αιματολογικούς καρκίνους που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια σαργραμοστίμη σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Άγχος				
Διαταραχές του οφθαλμού	Αιμορραγία του οφθαλμού				
Αγγειακές διαταραχές		Αγγειοδιαστολή			
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Φαρυγγίτιδα				
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος				
	Διάρροια				
	Γαστρεντερική αιμορραγία				
	Αιματέμεση				
	Έμετος				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός				
	Εξάνθημα				
	Δερματικές αντιδράσεις				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικό άλγος				
	Αρθραλγία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένηση				
	Θωρακικό άλγος				
	Ρίγη				
	Πυρετός (χωρίς λοίμωξη)				
	Κακουχία				
	Απώλεια βάρους				
Παρακλινικές εξετάσεις	Υψηλή γλυκόζη				
	Χαμηλή λευκωματίνη				
	Υπομαγνησισαιμία				
	Μη φυσιολογική δοκιμασία μεταβολικής λειτουργίας ΜΚΑ				

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 332 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια σαργραμοστίμη σε 15 κλινικές μελέτες για αιματολογικές παθήσεις, πρόωρα νεογνά και νόσο του Crohn από τις οποίες οι 5 ήταν ελεγχόμενες. 190 ασθενείς ήταν ηλικίας 0-1 μηνός, 6 ασθενείς ήταν ηλικίας > 1 μηνός έως < 2 ετών, 1 ασθενής ήταν ηλικίας < 1 έτους (μη άλλως καθοριζόμενη), 86 ασθενείς ήταν ηλικίας 2 έως < 12 ετών και 49 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως < 18 ετών. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν με την υποδότη χορήγηση σαργραμοστίμης

Πρόσθετες ADR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και παιδιά με νόσο του Crohn, όπου στην πλειονότητα των ασθενών χορηγήθηκε σαργραμοστίμη μέσω της υποδόριας οδού. Από αυτές τις μελέτες, εκτός από τον Πίνακα 1, οι ADR περιλαμβάνουν αντιδράσεις στη θέση ένεσης (έως και 91%), κεφαλαλγία (έως και 50%) πόνος σε ράχη, (έως και 47%), ναυτία (έως και 23%), κοιλιακές κράμπες (έως και 17%), δύσπνοια (έως και 12%) και γενικευμένο σωματικό άλγος (έως και 13%).

Εκμαιευμένα, μη εκμαιευμένα και αναφερόμενα στη βιβλιογραφία συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαργραμοστίμη (μέσω διάφορων οδών χορήγησης)

Οι πιο συχνές ADR ήταν πυρεξία, αντίδραση στη θέση ένεσης, δύσπνοια, ναυτία, θωρακικό άλγος, έμετος, διάρροια, ρίγη, εξάνθημα, υπόταση, κοιλιακό άλγος, εμπύρετη ουδετεροπενία, σηψαιμία, πνευμονία, ζάλη και συγκοπή.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αιμοδυναμικού οιδήματος, συλλογών και υπερφόρτωσης με υγρά, και υπερκοιλιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση της σαργραμοστίμης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των αναφορών από ενήλικους και παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις έως και 100 mcg/kg/ημέρα (4.000 mcg/m²/ημέρα ή περίπου 16 φορές τη συνιστώμενη δόση) χορηγήθηκαν σε 4 ασθενείς με συμπαγείς όγκους σε μη ελεγχόμενη μελέτη Φάσης 1 με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για 7 έως 18 ημέρες. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των WBC έως και 200.000 κύτταρα/mm³.

Αναφέρθηκαν δύσπνοια, κακουχία, ναυτία, πυρετός, εξάνθημα, ταχυκαρδία, αναπνευστικές διαταραχές, θρομβοπενία, κεφαλαλγία και ρίγη τα οποία ήταν αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της σαργραμοστίμης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, διακόψτε τη θεραπεία με το Imreplys και παρακολουθήστε τον ασθενή για αύξηση των WBC και αναπνευστικά συμπτώματα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, παράγοντες διέγερσης αποικιών, κωδικός ATC: L03AA09

Μηχανισμός δράσης

Η σαργραμοστίμη είναι ανασυνδυασμένος ανθρώπινος GM-CSF. Η πρόσδεση στους υποδοχείς GM-CSF που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων (αιματοποιητικά προγονικά κύτταρα και ώριμα ανοσοκύτταρα), ξεκινά έναν ενδοκυττάριο καταρράκτη σηματοδότησης που επάγει τις κυτταρικές αποκρίσεις (δηλ. διαίρεση, ωρίμανση, ενεργοποίηση). Ο GM-CSF είναι ένας παράγοντας πολλαπλών σειρών και, εκτός από τις δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στη μυελομονοκυτταρική σειρά, μπορεί να προωθήσει τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυτταρικών και ερυθροειδών προγονικών κυττάρων.

Μη κλινική αποτελεσματικότητα

Δεν ήταν δυνατή η διεξαγωγή μελετών αποτελεσματικότητας της σαργραμοστίμης για την ένδειξη του H-ARS σε ανθρώπους, επειδή η διεξαγωγή τέτοιων μελετών είναι αντίθετη με τις γενικά αποδεκτές αρχές της ιατρικής δεοντολογίας, ενώ οι μελέτες πεδίου μετά από τυχαία ή σκόπιμη έκθεση σε απειλητικές για τη ζωή δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας δεν είναι εφικτές. Συνεπώς, διεξήχθησαν 3 επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες (δηλ., τυχαιοποιημένες, τυφλοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο) σε ένα καλά χαρακτηρισμένο μοντέλο πιθήκου Rhesus με H-ARS επαγόμενο από ολοσωματική ακτινοβολία (TBI).

Αυτές οι μελέτες παρείχαν ελάχιστη υποστηρικτική φροντίδα, μιμούμενες το περιβάλλον περιορισμένων πόρων μετά από περιστατικό μαζικών ακτινολογικών ή/και πυρηνικών ατυχημάτων. Δεν παρασχέθηκαν ολικό αίμα, προϊόντα αίματος ή εξατομικευμένα αντιβιοτικά.

Σε όλες τις μελέτες, οι πιθήκοι Rhesus έλαβαν 7 mcg/kg ως μια εφάπαξ ημερήσια υποδόρια ένεση, η οποία είναι η κλινική συνιστώμενη δόση για ενήλικες που έχουν εκτεθεί σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας της σαργραμοστίμης συνοψίζονται στους παρακάτω Πίνακες.

Πίνακας 2: Τυχαιοποιημένη, τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε πιθήκους Rhesus (Μελέτη 1)

Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη, τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας που διεξήχθη σε πιθήκους Rhesus
Αριθμός ζώων	108 μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά (NHP, 54 αρσενικά, 54 θηλυκά). Ζώα που εκτέθηκαν σε 6,55 Gy (36 αρσενικά:36 θηλυκά) ή 7,13 Gy (18 αρσενικά:18 θηλυκά)
Τυχαιοποίηση	Τα NHP τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν σαργραμοστίμη (7 mcg/kg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο (ύδωρ για ενέσιμα). Η θεραπεία ξεκίνησε 48 ± 1 ώρες μετά την TBI και συνεχίστηκε καθημερινά μέχρι $ANC \geq 1.000$ κύτταρα/ μL για 3 διαδοχικές ημέρες ή $ANC \geq 10.000$ κύτταρα/ μL
Δόση ακτινοβολίας	6,55 και 7,13 Gy
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Επιβίωση 60 ημέρες μετά την ακτινοβολία

Αποτελέσματα	
Αποτελέσματα πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (TBI 6,55 Gy)	Η σαργραμοστίμη αύξησε σημαντικά την επιβίωση 60 ημερών: 28/36 (77,8%) επιβίωσαν σε σύγκριση με 15/36 (41,7%) στην ομάδα ελέγχου (p=0,0018, ακριβής μονόπλευρος έλεγχος Fisher)
Αποτελέσματα πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (TBI 7,13 Gy)	Η σαργραμοστίμη βελτίωσε την επιβίωση 60 ημερών: 11/18 (61,1%) επιβίωσαν σε σύγκριση με 3/18 (16,7%) στην ομάδα ελέγχου (p=0,0076, ακριβής μονόπλευρος έλεγχος Fisher)
Αποτελέσματα δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου	Η σαργραμοστίμη βελτίωσε τα ποσοστά αποκατάστασης των λευκοκυττάρων, ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων και στις δύο δόσεις ακτινοβολίας (6,55 και 7,13 Gy). Παρατηρήθηκε επίσης μια μείωση της επίπτωσης των βακτηριακών λοιμώξεων.
Μέση διάρκεια έκθεσης στο Imreplis	17,6 ημέρες (εύρος 12 έως 23) [ομάδα 6,55 Gy] 16,8 ημέρες (εύρος 12 έως 23*) [ομάδα 7,13 Gy]

Συντμήσεις: ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, NHP: μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό, TBI: ολοσωματική ακτινοβολία

*Στον Πίνακα 32 της αναφοράς μελέτης αναφέρεται εύρος διάρκειας από 12 έως 24. Ωστόσο, παραλείφθηκε 1 ημέρα, η ημέρα 16, για το ζώο που έλαβε θεραπεία τις ημέρες 2-25.

Πίνακας 3: Χρόνος έως την αποκατάσταση ουδετερόφιλων (ANC) και αιμοπεταλίων, καθώς και επίπτωση λοίμωξης σε πιθήκους Rhesus (Μελέτη 1)

Μελέτη 1	Δόση TBI	Σαργραμοστίμη (N=36)	Έλεγχος με φορέα (N=36)	Στατιστική σημαντικότητα (δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης)
Χρόνος έως την αποκατάσταση (ημέρες), διάμεσες ημέρες (95% ΔΕ)				
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
Αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 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
Αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 20.000/μL		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Επίπτωση λοίμωξης				
Επίπτωση % βακτηριακής λοίμωξης (95% ΔΕ)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p< 0,0001
Επίπτωση % θετικής αιμοκαλλιέργειας	6,55 Gy	18%	45%	Δ/Ι

Συντμήσεις: ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: μη εκτιμώμενος

Πίνακας 4: Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας στο μοντέλο πιθήκου Rhesus του επαγόμενου από TBI H-ARS (Μελέτη 2)

Σχεδιασμός	Μελέτη αποτελεσματικότητας, συγκεκριμένα το όφελος επιβίωσης και η καθυστερημένη ανταπόκριση (αναμενόμενη ανταπόκριση αιμοποιητικής αποκατάστασης) της σαργραμοστίμης 60 ημέρες μετά τη θανατηφόρα TBI στη δόση LD _{50/60} με ελάχιστη υποστηρικτική φροντίδα (αντιβιοτικά και υγρά) σε πίθηκο Rhesus
Αριθμός ζώων	105 αρσενικά NHP τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες (n=35 ανά ομάδα)
Θεραπεία	Καθημερινά μέχρι ο αριθμός ANC να είναι $\geq$ 1.000 κύτταρα/ μ L

Δόση ακτινοβολίας	TBI 6,80 Gy
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Επιβίωση 60 ημερών
Αποτελέσματα	
Επιβίωση 60 ημερών 24 ώρες 48 ώρες	Αριθμός επιβιωσάντων NHP που έλαβαν θεραπεία με σαργραμοστίμη 17 από 35 (49%) (p=0,11, δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης) 21 από 35 (60%) (p=0,03, δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης)
Επιβίωση 60 ημερών (Έλεγχος)	Αριθμός επιβιωσάντων NHP ομάδας ελέγχου 10 από 34 (29%)
Μέση διάρκεια έκθεσης στο Imreplys	18 ημέρες ή έως ότου ο ANC αυξηθεί πάνω από 1.000 κύτταρα/μL

Συντμήσεις: ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, LD: θανατηφόρα δόση: NHP: μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό, TBI: ολοσωματική ακτινοβολήση

Οι επαρκείς και καλά ελεγχόμενες (AWC) μελέτες αποτελεσματικότητας και οι επιβεβαιωτικές AWC μελέτες αποτελεσματικότητας σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά (NHP) συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας στο μοντέλο πιθήκου Rhesus του επαγόμενου από TBI H-ARS (Μελέτη 3)

Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας στο μοντέλο NHP του επαγόμενου από TBI H-ARS
Αριθμός ζώων	308 NHP (154 αρσενικά: 154 θηλυκά)
Θεραπεία	Έναρξη καθημερινά 48, 72, 96 ή 120 ώρες μετά την ακτινοβολία μέχρι ο ANC να επανέλθει σε $\geq 1.000/\mu\text{L}$ για 3 διαδοχικές ημέρες. Η θεραπεία διακόπηκε εφόσον ο ANC ήταν $\geq 10.000/\mu\text{L}$
Δόση ακτινοβολίας	TBI 7,13 Gy
Πρωτεύων στόχος	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της σαργραμοστίμης (7 mcg/kg/ημέρα) έναντι του εικονικού φαρμάκου όταν ξεκινά 48, 72, 96 ή 120 ώρες μετά την TBI σε NHP που έχουν εκτεθεί σε TBI 7,13 Gy
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Επιβίωση 60 ημερών
Δευτερεύοντες στόχοι	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αιματολογικών παραμέτρων και της επίπτωσης της λοίμωξης
Αποτελέσματα	
Επιβίωση 60 ημερών 48 ώρες 72 ώρες 96 ώρες 120 ώρες	Αριθμός επιβιωσάντων NHP που έλαβαν θεραπεία με σαργραμοστίμη 30 από 44 (68%) 33 από 44 (75%) 30 από 44 (68%) 37 από 44 (84%)
Επιβίωση 60 ημερών (Έλεγχος)	Αριθμός επιβιωσάντων NHP ομάδας ελέγχου 38 από 44 (86%)
Μέση διάρκεια έκθεσης στο Imreplys	Περίπου 16 ημέρες έως ότου ANC ≥ 1.000 κύτταρα/μL για 3 διαδοχικές ημέρες ή ANC ≥ 10.000 κύτταρα/μL

* Τα αποτελέσματα της επιβίωσης 60 ημερών δεν έχουν ελεγχθεί στατιστικά ως προς την πολλαπλότητα. Ως αποτέλεσμα, η ισχύς των αποδεικτικών στοιχείων είναι περιορισμένη και τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Συντμήσεις: ANC: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, NHP: μη ανθρώπινο πρωτεύον θηλαστικό, TBI: ολοσωματική ακτινοβολήση

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη σαργραμοστίμη. Σε πιθήκους Rhesus που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία μικρότερη από 2 Gy και έλαβαν θεραπεία με 7 mcg/kg/ημέρα σαργραμοστίμης μέσω υποδόριας ένεσης για 14 ημέρες, δεν παρατηρήθηκαν αντισώματα κατά του φαρμάκου. Αναμένεται ότι η επίδραση της ακτινοβολίας επηρεάζει την ικανότητα του ανθρώπινου σώματος να αναπτύσσει αντισώματα κατά του φαρμάκου.

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν συσχετιστεί κλινικές ενδείξεις ασφάλειας με αντισώματα ή εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του φαρμάκου σε μη μυελοκατεσταλμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Imreplys σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του οξέος συνδρόμου ακτινοβολίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Εξαιρετικών περιστάσεων

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «**εξαιρετικών περιστάσεων**». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, για επιστημονικούς λόγους και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της σαργραμοστίμης δεν είναι διαθέσιμη σε ασθενείς που υφίστανται οξεία έκθεση σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας.

Η μοντελοποίηση και η προσομοίωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων υγιών ενηλίκων ανθρώπων υποδεικνύουν ότι οι εκθέσεις C_{max} στη σαργραμοστίμη και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στη δόση των 7 mcg/kg σε υγιείς ενήλικες αναμένεται να υπερβούν τις εκθέσεις C_{max} (97,6% των ασθενών) και AUC (100% των ασθενών) στη σαργραμοστίμη στην ίδια δόση των 7 mcg/kg σε πιθήκους Rhesus.

Η φαρμακοκινητική της σαργραμοστίμης σε υγιείς παιδιατρικούς ασθενείς εκτιμήθηκε με κλιμάκωση του φαρμακοκινητικού μοντέλου ενήλικου πληθυσμού στον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι προβλεπόμενες από το μοντέλο μέσες τιμές AUC_{0-24} σε δόσεις 7, 10 και 12 mcg/kg σαργραμοστίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 40 kg (~έφηβοι), 15 έως 40 kg (~μικρά παιδιά) και 0 έως λιγότερο από 15 kg (~νεογέννητα έως νήπια), αντίστοιχα, ήταν παρόμοιες με τις τιμές AUC σε ενήλικες μετά από δόση 7 mcg/kg.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων λυοφιλοποιημένης σαργραμοστίμης, η μέση C_{max} μετά από υποδόρια δόση 7 mcg/kg (ισοδύναμη με δόση 250 mcg/m² σε άνθρωπο 70 kg με επιφάνεια σώματος 1,96 m²) ήταν 3,03 ng/mL και η μέση AUC_{0-24} ήταν 21,3 ng•h/mL. Δεν υπάρχει συσσώρευση σαργραμοστίμης μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση και οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται μετά από μία εφάπαξ υποδόρια δόση.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η σαργραμοστίμη ανιχνεύτηκε στον ορό νωρίς (15 λεπτά) και επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό σε διάστημα μεταξύ 2,5 και 4 ωρών.

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναλογική προς τη δόση αύξηση της AUC μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση σαργραμοστίμης σε εύρος δόσεων από 2 έως 8 mcg/kg σε υγιείς άνδρες ασθενείς.

Κατανομή

Σε μια μελέτη, χορηγήθηκαν 250 mcg σαργραμοστίμης σε υγιείς συμμετέχοντες μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 2 ωρών. Ο παρατηρούμενος όγκος κατανομής (V_z) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 14 L.

Βιομετασχηματισμός

Δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, επειδή η σαργραμοστίμη είναι μια πρωτεΐνη και αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Όταν η σαργραμοστίμη χορηγήθηκε υποδορίως σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν 1,4 ώρες. Η παρατηρούμενη συνολική κάθαρση από το σώμα/υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα (CL/F) ήταν 23,9 l/h.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία

Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, η σαργραμοστίμη χορηγήθηκε υποδορίως καθημερινά σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις των 20 και 200 mcg/kg/ημέρα για 30 ημέρες. Το λεμφοαίμοποιητικό σύστημα αναγνωρίστηκε ως ο κύριος στόχος της τοξικότητας: παρατηρήθηκε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, καθώς και διήθηση φλεγμονωδών και λεμφοειδών κυττάρων στον σπλήνα σε ≥ 20 mcg/kg/ημέρα.

Μέτρια έως μετρίως σοβαρή μυελοειδή υπερπλασία του μυελού των οστών και διηθήσεις μονοπύρηνων κυττάρων στην καρδιά και σε άλλα όργανα παρατηρήθηκαν στα 200 mcg/kg/ημέρα κατά την τελική θανάτωση, ενώ μέτρια έως μετρίως σοβαρή θυμική ατροφία παρατηρήθηκε στα 200 mcg/kg/ημέρα τόσο στα ζώα που κατέληξαν όσο και στα ζώα αποκατάστασης. Όλα τα ευρήματα θεωρήθηκαν σχετικά με τη φαρμακολογία της σαργραμοστίμης και συνεπώς είναι δυνητικά κλινικά σημαντικά. Ωστόσο, η πλειονότητα των ευρημάτων παρατηρήθηκε σε δόση που είναι περίπου 17 έως 29 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στις συνιστώμενες ανθρώπινες δόσεις (7 έως 12 mcg/kg/ημέρα) με βάση την κλιμάκωση του σωματικού βάρους.

Ένα παρόμοιο μοτίβο τοξικότητας παρατηρήθηκε, αλλά σε χαμηλότερη δόση (20 mcg/kg/ημέρα), σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 42 ημερών στην οποία χορηγήθηκαν σε πιθήκους cynomolgus υποδορίως 20, 63 και 200 mcg/kg/ημέρα με σκεύασμα σαργραμοστίμης που περιέχει αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), διαφορετικό από το Imreplis. Σε αυτήν τη μελέτη, η συστηματική έκθεση (AUC) σε δόση 20 mcg/kg/ημέρα ήταν περίπου 2 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στις συνιστώμενες ανθρώπινες δόσεις (7 έως 12 mcg/kg/ημέρα).

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Όλες οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας διεξήχθησαν με σκεύασμα σαργραμοστίμης που περιείχε EDTA, διαφορετικό από το Imreplis.

Στη μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, η σαργραμοστίμη χορηγήθηκε υποδορίως σε κουνέλια σε δόσεις των 25, 70 και 200 mcg/kg/ημέρα, 6 ημέρες πριν από την τεχνητή σπερματέγχυση και συνεχίστηκε έως την ημέρα 7 της κύησης (GD). Η τοξικότητα στις μητέρες ήταν

εμφανής στα ≥ 70 mcg/kg/ημέρα. Μείωση των θέσεων εμφύτευσης, αύξηση της προεμφυτευτικής απώλειας και μείωση των βιώσιμων εμβρύων παρατηρήθηκε στα 200 mcg/kg/ημέρα. Η AUC στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για την αναπαραγωγική τοξικότητα στα θηλυκά και την πρώιμη εμβρυϊκή αναπτυξιακή τοξικότητα των 70 mcg/kg/ημέρα ήταν αρχικά (κατά την έναρξη της περιόδου χορήγησης δόσης) περίπου 7,2 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση ενηλίκων (7 mcg/kg/ημέρα).

Στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, χορηγήθηκαν υποδορίως δόσεις σαργραμοστίμης σε κυοφορούντα κουνέλια κατά την περίοδο από την GD6 έως την GD19 ή την GD19 έως την GD28 σε δόσεις των 25, 70 και 200 mcg/kg/ημέρα.

Η τοξικότητα στις μητέρες ήταν εμφανής στα ≥ 25 mcg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε αύξηση των όψιμων απορροφήσεων και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος σε ≥ 70 mcg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε αύξηση αυτόματων αποβολών και απώλεια μετά την εμφύτευση, μείωση βιώσιμων εμβρύων και μειωμένο βάρος της κυοφορούσας μήτρας και του πλακούντα στα 200 mcg/kg/ημέρα. Η AUC στο NOAEL για εμβρυϊκή τοξικότητα των 25 mcg/kg/ημέρα ήταν αρχικά (κατά την έναρξη της περιόδου χορήγησης δόσης) περίπου 2,9 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση ενηλίκων (7 mcg/kg/ημέρα).

Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, χορηγήθηκαν SC δόσεις σαργραμοστίμης σε κουνέλια κατά την περίοδο από την GD6 έως την GD19, την GD19 έως τον τοκετό ή την ημέρα γαλουχίας (LD)1 έως την LD14 στα 25, 70 και 200 mcg/kg/ημέρα. Παρατηρήθηκε τοξικότητα στις μητέρες στα ≥ 25 mcg/kg/ημέρα. Σε δόσεις ≥ 25 mcg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε μείωση της επιβίωσης των απογόνων μετά τη γέννηση όταν τα κουνέλια λάμβαναν τις εν λόγω δόσεις κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η υψηλή δόση των 200 mcg/kg προκάλεσε μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών όταν τα κουνέλια λάμβαναν τη δόση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και από την GD19 έως τον τοκετό. Η θεραπεία από την GD6-GD19 και από την GD19 έως τον τοκετό στα 200 mcg/kg/ημέρα οδήγησε σε αποβολές, ενώ μετά τη θεραπεία με 200 mcg/kg/ημέρα από την GD6-GD19, παρατηρήθηκαν επίσης απώλεια όλων των νεογνών, πρώιμες απορροφήσεις, μειωμένος αριθμός γεννηθέντων νεογνών και μειωμένο μέγεθος ζωντανών νεογνών την ημέρα 0 μετά τον τοκετό. Δεν υπάρχει NOAEL για τη νεογνική τοξικότητα. Η AUC στη δόση των 25 mcg/kg/ημέρα ήταν αρχικά (κατά την έναρξη της περιόδου χορήγησης δόσης) περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση ενηλίκων (7 mcg/kg/ημέρα).

Έως το τέλος των περιόδων χορήγησης δόσης, οι συστηματικές εκθέσεις μειώθηκαν λόγω της παραγωγής αντισωμάτων κατά της σαργραμοστίμης φτάνοντας σε επίπεδα κατά 1 φορά, 0,2 φορές και 0,2 φορές την κλινική έκθεση στις μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, αντίστοιχα.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δυναμικού της σαργραμοστίμης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Σακχαρόζη

Τρομεταμόλη

Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Πρόσθετες πληροφορίες:

- Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε θερμοκρασία έως και 25°C, είναι σταθερά για έως και 1 έτος όταν προστατεύονται από το φως.
- Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε θερμοκρασία έως και 40°C, είναι σταθερά για έως και 1 μήνα όταν προστατεύονται από το φως.
- Μην τα εκθέτετε σε ιονίζουσα ακτινοβολία μεγαλύτερη από 1 Gy. Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε έως και 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας, παραμένουν σταθερά για έως και 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία έως και 40°C όταν προστατεύονται από το φως.

Μετά την ανασύσταση

Μετά την ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα (δεν περιλαμβάνεται στην ίδια συσκευασία με το Imreplys), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και εξακριβωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία πέντε φιαλιδίων των 8 mL (διαυγές γυαλί Τύπου I).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην ανακινείτε.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1924/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Ο ΚΑΚ θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαργραμοστίμης στη θεραπεία της οξείας έκθεσης σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας με αιμοποιητικό υποσύνδρομο του οξέος συνδρόμου ακτινοβολίας (H-ARS), ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης PTX-01-001, η οποία είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σαργραμοστίμης σε άτομα που εκτέθηκαν σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας μετά από συμβάν ιονίζουσας ακτινοβολίας, σύμφωνα με ένα συμπεφωνημένο πρωτόκολλο.	Υποβολή πρωτοκόλλου: 30 Ιουνίου 2025 Αναμενόμενη ημερομηνία: τελικά αποτελέσματα της μελέτης εντός 6 μηνών μετά τη χρήση του προϊόντος σε ένα περιστατικό
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σαργραμοστίμης στη θεραπεία της οξείας έκθεσης σε μυελοκατασταλτικές δόσεις ακτινοβολίας με αιμοποιητικό υποσύνδρομο του οξέος συνδρόμου ακτινοβολίας (H-ARS), ο ΚΑΚ θα παράσχει ετήσιες επικαιροποιήσεις οποιωνδήποτε νέων πληροφοριών αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σαργραμοστίμης.	Υποβολή πρωτοκόλλου: ΝΑ Αναμενόμενη ημερομηνία: θα υποβληθεί ως μέρος της ετήσιας επαναξιολόγησης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imreplys 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
σαργγραμοστίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mcg σαργγραμοστίμης
Μετά την ανασύσταση, κάθε mL περιέχει 250 mcg σαργγραμοστίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μαννιτόλη (E421), σακχαρόζη, τρομεταμόλη και υδροχλωρικό οξύ. Βλ. φύλλο οδηγιών
χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU1/25/1924/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imreplis 250 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Imreplys 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο
σαργραμοστίμη
SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Imreplys 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα σαργραμοστίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, τον νοσοκόμο σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Imreplys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imreplys
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imreplys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imreplys
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Imreplys και ποια είναι η χρήση του

Το Imreplys περιέχει τη δραστική ουσία σαργραμοστίμη, η οποία είναι παρόμοια με μια φυσική πρωτεΐνη στον οργανισμό που ονομάζεται παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF). Ο GM-CSF βοηθά τον μυελό των οστών να παράγει λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την καταπολέμηση των λοιμώξεων και για την επούλωση τραυμάτων. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών από τη γέννησή τους που εκτίθενται ξαφνικά σε υψηλές ποσότητες ακτινοβολίας. Αυτή η πάθηση ονομάζεται: Αιμοποιητικό υποσύνδρομο του οξέος συνδρόμου ακτινοβολίας (H-ARS). Η ακτινοβολία μπορεί να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης), τον αριθμό των αιμοπεταλίων (προκαλώντας αιμορραγία) και των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλώντας αναιμία και πιθανή βλάβη οργάνων.

Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η σαργραμοστίμη βελτιώνει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με ορισμένες μορφές καρκίνου του αίματος που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Όπως οι καρκινοπαθείς ασθενείς, τα άτομα που έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία και αναπτύσσουν H-ARS θα έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και μειωμένο αριθμό αιμοσφαιρίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Imreplys

Μην χρησιμοποιήσετε το Imreplys

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σαργραμοστίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εμφανίσατε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, στον ανθρώπινο GM-CSF (σαργραμοστίμη) ή σε άλλα προϊόντα που παράγονται από ζυμομύκητες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, τον νοσοκόμο σας ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης πριν χρησιμοποιήσετε το Imreplys.

Μια γενικευμένη αλλεργία είναι όχι συχνή, αλλά σοβαρή αντίδραση στο Imreplys. Μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα σε ολόκληρο το σώμα σας, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, γρήγορο σφυγμό, εφίδρωση και αίσθημα λιποθυμίας. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μια γενικευμένη αλλεργία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Εάν πιστεύετε ότι έχετε γενικευμένη αλλεργία στο Imreplys, σταματήστε να παίρνετε το Imreplys και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Η έκθεση σε οξεία ή ξαφνική ακτινοβολία υψηλής δόσης μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Το δυνητικό όφελος του Imreplys ως προς τη μείωση της απειλής για τη ζωή λόγω έκθεσης σε ακτινοβολία υψηλής δόσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σύγκριση με τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του φαρμάκου.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του Imreplys μπορεί επίσης να είναι συμπτώματα έκθεσης σε ακτινοβολία ή άλλων θεραπειών που έχετε λάβει. Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης εάν αφού πάρετε το Imreplys:

- Εμφανίσετε πυρετό άνω των 38°C
- Παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης, όπως ρίγη, πονόλαιμο ή συμφόρηση (όπως βουλωμένη μύτη)
- Παρουσιάσετε δυσκολία στην αναπνοή ή εμφανίσετε συριγμό, λιποθυμία, εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα, κνίδωση ή αισθάνεστε ότι έχετε αλλεργική αντίδραση
- Εμφανίσετε ξαφνική αύξηση βάρους ή άλλα σημεία συσσώρευσης υγρών, όπως πρησμένα πόδια ή πέλματα
- Παρουσιάσετε πόνο στον θώρακα, δυσφορία στον θώρακα, ή γρήγορο ή ακανόνιστο σφυγμό

Εάν ανησυχείτε για οποιεσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ή συμπτώματα που μπορεί να έχετε, επικοινωνήστε με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σαργραμοστίμη, όταν είναι εφικτό, ένας γιατρός, φαρμακοποιός, νοσοκόμος ή πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να παρακολουθεί τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της εξέτασης, η δόση του Imreplys μπορεί να προσαρμοστεί ή η θεραπεία με το Imreplys μπορεί να διακοπεί.

Εάν έχετε καρκίνο και ιδιαίτερα εάν υποβάλλεστε επί του παρόντος σε θεραπεία για καρκίνο, επικοινωνήστε με τον ογκολόγο σας το συντομότερο δυνατό μετά από την έκθεση σε ακτινοβολία, ανεξαρτήτως αν έχετε ξεκινήσει ή όχι το Imreplys.

Άλλα φάρμακα και Imreplys

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, τον νοσοκόμο ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος και τον κίνδυνο της χρήσης του Imreplys για εσάς και το μωρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν η σαργραμοστίμη θα βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων κατά τη διάρκεια λήψης του Imreplys.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imreplys

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού, του νοσοκόμου σας ή άλλου παρόχου υγειονομικής περίθαλψης. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τους.

Μετά από έκθεση σε οξείες υψηλές δόσεις ακτινοβολίας η χορήγηση του Imreplys πρέπει να πραγματοποιείται **το συντομότερο δυνατό**.

Παρακάτω παρουσιάζεται η συνιστώμενη δόση του Imreplys που πρέπει να χορηγηθεί με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

- 7 μικρογραμμάρια/kg σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 40 kg και σε ενήλικες
- 10 μικρογραμμάρια/kg σε παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος από 15 kg έως 40 kg
- 12 μικρογραμμάρια/kg σε νεογνά, βρέφη ή παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός, ο νοσοκόμος ή ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα σας ενημερώσει σχετικά με τον σωστό όγκο που πρέπει να χορηγηθεί με ένεση σε εσάς ή στο παιδί σας.

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός, ο νοσοκόμος ή ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας ενημερώσει για πόσο χρονικό διάστημα χρειάζεται εσείς ή το παιδί σας να λαμβάνετε θεραπεία με το Imreplys, έως ότου βελτιωθεί επαρκώς ο αριθμός των αιμοσφαιρίων, όπως καθορίζεται από τις εξετάσεις αίματος. Εάν δεν είναι εφικτό να γίνουν εξετάσεις αίματος για να εξακριβωθούν οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων, το Imreplys μπορεί να διακοπεί μετά από 23 διαδοχικές ημέρες χορήγησης.

Ατομική δόση ασθενούς (mcg)	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = βάρος (kg) × δόση σε mcg/kg • Κατά τον υπολογισμό της αρχικής δόσης θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας. • Διαιρέστε τη συνολική ποσότητα mcg με 250 mcg/mL για να προσδιορίσετε τον αριθμό των mL που απαιτούνται.
Παράδειγμα για ενήλικες, παιδιά ή εφήβους > 40 kg (σωματικό βάρος 80 kg)	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Θα απαιτηθούν 560 mcg Imreplys, δηλ. 2 πλήρη φιαλίδια Imreplys και ένα εν μέρει τρίτο φιαλίδιο (το υπολειπόμενο φάρμακο στο τρίτο φιαλίδιο πρέπει να απορριφθεί). $560 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 2,2 \text{ mL}$. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθεί μια σύριγγα των 3 mL.
Παράδειγμα για παιδί ή έφηβο 15 – 40 kg (σωματικό βάρος 20 kg)	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Θα απαιτηθούν 200 mcg Imreplys, δηλ. 1 εν μέρει φιαλίδιο Imreplys (το υπολειπόμενο φάρμακο στο φιαλίδιο πρέπει να απορριφθεί). $200 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0,80 \text{ mL}$. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθεί μια σύριγγα του 1 mL.

Παράδειγμα για νεογέννητο, βρέφος ή παιδί < 15 kg (σωματικό βάρος 5 kg)	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Θα απαιτηθούν 60 mcg Imreplys, δηλ. 1 εν μέρει φιαλίδιο Imreplys (το υπολειπόμενο φάρμακο στο φιαλίδιο πρέπει να απορριφθεί). $60 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0,24 \text{ mL}$. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθεί μια σύριγγα του 1 mL.
Η δόση σας	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg Θα απαιτηθούν ____ mcg Imreplys (____ πλήρη φιαλίδια και [1 ή κανένα] εν μέρει φιαλίδιο [απορρίψτε τυχόν υπολειπόμενο φάρμακο εάν απαιτείται εν μέρει φιαλίδιο]). $\text{____ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = \text{____ mL}$. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθεί μια σύριγγα ____ mL.

Εάν χορηγήσετε με ένεση μεγαλύτερη δόση Imreplys από την κανονική

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης το συντομότερο δυνατό. Ένας πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει.

Εάν ξεχάσετε μια δόση Imreplys

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν σαργγραμοστίμη μπορεί να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες έως μέτριες και όχι σοβαρές.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η σοβαρή αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας). Εάν σας συμβεί αυτό, σταματήστε να παίρνετε το Imreplys και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υψηλός πυρετός (άνω των 38°C), σημεία λοίμωξης (όπως ρίγη, πονόλαιμος, συμφόρηση, καταρροή), δυσκολία στην αναπνοή ή συριγγμός, τάση για λιποθυμία, εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση ή άλλα σημεία αλλεργικής αντίδρασης, ξαφνική αύξηση βάρους, πρησμένα πόδια ή πέλματα ή άλλα σημεία συσσώρευσης υγρών, πόνος στον θώρακα, δυσφορία στον θώρακα ή γρήγορος ή ακανόνιστος σφυγμός. Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):

Διάρροια, έμετος, αίσθημα σαν γρίπη, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, μυϊκοί πόνοι, μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων, πονοκέφαλος, πόνος στην πλάτη, απώλεια βάρους, πόνος στο στομάχι, γαστρεντερική αιμορραγία, πόνος στα οστά, στομαχικές διαταραχές, έμετος με αίμα, πόνος στις αρθρώσεις, γενικός σωματικός πόνος, πονόλαιμος, αίσθημα έντασης ή ανησυχίας και οφθαλμική αιμορραγία.

Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε ήπιο πυρετό (κάτω από 38°C) περίπου μία έως 4 ώρες μετά από ένεση ή μπορεί να εμφανίσετε πρήξιμο, ερυθρότητα ή/και δυσφορία στο σημείο ένεσης του Imreplys. Το δέρμα μπορεί να γίνει ερυθρό, να πονάει ή να πρηστεί. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει μια αντίδραση στο σημείο της ένεσης. Αυτό συνήθως δεν σημαίνει ότι πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε σαργγραμοστίμη. Αν εμφανιστεί κάποια αντίδραση στο σημείο της ένεσης, επικοινωνήστε με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Μπορούν να ληφθούν τα ακόλουθα μέτρα για την πρόληψη περαιτέρω αντιδράσεων στη σημείο της ένεσης:

- Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την προγραμματισμένη ένεση, βγάλτε τα φιαλίδια με το Imreplys και το ύδωρ για ενέσιμα από το ψυγείο και αφήστε τα να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ένεση
- Χρησιμοποιείτε διαφορετικό σημείο ένεσης κάθε φορά που κάνετε ένεση
- Αποφύγετε να τρίβετε το δέρμα πριν ή μετά από την ένεση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):
Διαστολή των αιμοφόρων αγγείων.

Εάν ανησυχείτε για αυτές ή οποιοσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με έναν γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, τον/την νοσοκόμο σας ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Imreplys

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις:

- Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε θερμοκρασία έως και 25°C, είναι σταθερά για έως και 1 έτος όταν προστατεύονται από το φως.
- Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε θερμοκρασία έως και 40°C, είναι σταθερά για έως και 1 μήνα όταν προστατεύονται από το φως.
- Μην τα εκθέτετε σε ιονίζουσα ακτινοβολία μεγαλύτερη από 1 Gy. Εάν τα μη ανοιγμένα φιαλίδια εκτεθούν σε έως και 1 Gy ιονίζουσας ακτινοβολίας, παραμένουν σταθερά για έως και 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία έως και 40°C όταν προστατεύονται από το φως.

Εάν δεν υπάρχει ψύξη, μπορείτε να φυλάξετε το σφραγισμένο προϊόν σε θερμοκρασία δωματίου (15°C - 25°C) για έως και ένα έτος. Σφραγισμένα φιαλίδια Imreplys που έχουν εκτεθεί σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C αλλά όχι μεγαλύτερη από 40°C μπορούν να διατηρηθούν για έναν μήνα.

Μετά την αραίωση με ύδωρ για ενέσιμα, το διάλυμα Imreplys μπορεί να φυλαχθεί στο ψυγείο (2°C – 8°C) για έως και 24 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Imreplys

- Η δραστική ουσία είναι η σαργραμοστίμη. Κάθε γυάλινο φιαλίδιο περιέχει 250 mcg σαργραμοστίμης. Μετά την ανασύσταση, κάθε 1 mL περιέχει 250 mcg σαργραμοστίμης.
- Τα άλλα έκδοχα είναι μαννιτόλη (E421), σακχαρόζη, τρομεταμόλη και υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Imreplys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Imreplys κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο) είναι μια λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις που παρέχεται σε ένα κουτί το οποίο περιέχει πέντε γυάλινα φιαλίδια 250 mcg μίας δόσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με το Imreplys

Το Imreplys θα χορηγηθεί με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός, ο νοσοκόμος σας ή άλλος πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα σας ενημερώσει για τον όγκο (mL) που πρέπει να χορηγηθεί με ένεση.

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες που παρέχονται από τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, τον νοσοκόμο σας ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Μην αλλάζετε τη δόση σας και μη σταματάτε να παίρνετε το Imreplys, εκτός εάν σας το πει γιατρός, φαρμακοποιός, νοσοκόμος ή άλλος πάροχος υγειονομικής περίθαλψης.

Τα φιαλίδια του Imreplys προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Μπορεί να απαιτηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια Imreplys για κάθε δόση ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Για παράδειγμα, εάν το βάρος ενός ενήλικα ασθενούς είναι 80 kg, θα απαιτηθούν τρία φιαλίδια Imreplys και κάθε φιαλίδιο θα χρειαστεί ύδωρ για ενέσιμα για να διαλυθεί το φάρμακο.

Ακολουθεί ένας κατάλογος αντικειμένων που πρέπει να χρησιμοποιούνται και τα οποία **δεν περιλαμβάνονται** στη συσκευασία του Imreplys, αλλά είναι απαραίτητα για τη σωστή χορήγηση:

- Ύδωρ για ενέσιμα σε φιαλίδιο ή φύσιγγα (πρόκειται για έναν ειδικό τύπο νερού που παρασκευάζεται ειδικά για χρήση για την προετοιμασία φαρμάκων για ενέσιμα).
- Δοσομετρική σύριγγα και βελόνα μιας χρήσης για την προσθήκη ύδατος για ενέσιμα ώστε να διαλυθεί το Imreplys στο φιαλίδιο. Εάν χρησιμοποιείται γυάλινη φύσιγγα ύδατος για ενέσιμα, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα με φίλτρο.
- Σύριγγα και βελόνα μιας χρήσης για την ένεση της δόσης του διαλύματος Imreplys αφού έχει διαλυθεί στο ύδωρ για ενέσιμα. Λάβετε υπόψη ότι κατά την επιλογή της σωστής σύριγγας, είναι σημαντικό να διασφαλίσετε ότι το μέγεθος της σύριγγας είναι επαρκές για την ένεση του απαιτούμενου όγκου του φαρμάκου. Τα τυπικά μεγέθη συρίγγων (συνολικός όγκος) είναι 2 mL, 3 mL και 5 mL.
- Επιθέματα εμποτισμένα με οινόπνευμα για τον καθαρισμό του δέρματος στο σημείο της ένεσης και για τον καθαρισμό του επάνω μέρους του (των) φιαλιδίου(ων) ή/και της (των) φύσιγγας(ων)
- Ένα κομμάτι βαμβάκι ή επίθεμα γάζας
- Αυτοκόλλητη ταινία επιδέσμου
- Περιέκτης απόρριψης βελονών και συρίγγων

Φροντιστής/αυτοχορήγηση

Το Imreplys μπορεί να αυτοχορηγηθεί ή να χορηγηθεί από φροντιστή.

Αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταθέντος φιαλιδίου Imreplys παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 3, «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Imreplys».

Το (τα) φιαλίδιο(α) του Imreplys και τα αντικείμενα για τη σωστή χορήγηση θα πρέπει να φυλάσσονται σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.

Βήμα 1: Προετοιμασία

Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό. Στεγνώστε τα με μια καθαρή πετσέτα.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο φιαλίδιο του Imreplys και σε άλλες προμήθειες για να βεβαιωθείτε ότι το (τα) προϊόν(τα) δεν έχει(ουν) λήξει.

Για κάθε δόση, τοποθετήστε το απαιτούμενο Imreplys και το ύδωρ για ενέσιμα σε μια καθαρή, καλά φωτιζόμενη επιφάνεια και αφήστε τα να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την προετοιμασία μιας ένεσης.

- **Μην επιχειρήσετε** να θερμάνετε τα προϊόντα χρησιμοποιώντας μια πηγή θερμότητας όπως ζεστό νερό ή φούρνο μικροκυμάτων.
- **Μην** αφήνετε το (τα) φιαλίδιο(α) του Imreplys σε άμεσο φως. Φυλάξτε το (τα) φιαλίδιο(α) στο κουτί μέχρι τη στιγμή που θα τα χρησιμοποιήσετε.
- **Μην** ανακινείτε το Imreplys.

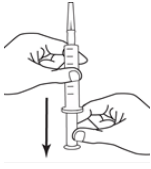
Αφαιρέστε το σκούρο μπλε πλαστικό πώμα από το φιαλίδιο του Imreplys και το πώμα/επάνω μέρος από το (τα) φιαλίδιο(α) με το ύδωρ για ενέσιμα. Μην αφαιρείτε τα πώματα εισχώρησης των φιαλιδίων. Μην αφαιρείτε τον ασημένιο μεταλλικό δακτύλιο γύρω από το επάνω μέρος του (των) φιαλιδίου(ων). *Η εικόνα απεικονίζει το βήμα για ένα φιαλίδιο Imreplys.*

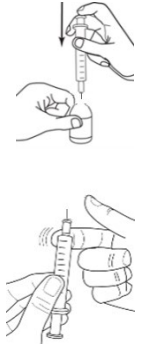


Εάν χρησιμοποιείτε φύσιγγα(ες) με ύδωρ για ενέσιμα, καθαρίστε με ένα επίθεμα εμποτισμένο με οινόπνευμα πριν από το άνοιγμα. Για να ανοίξετε μια γυάλινη φύσιγγα, θα πρέπει να την κρατάτε σε κατακόρυφη θέση. Βεβαιωθείτε ότι όλο το υγρό έχει απομακρυνθεί από τον «λαιμό» της φύσιγγας. Εάν όχι, χτυπήστε απαλά το επάνω μέρος της φύσιγγας έως ότου το υγρό κυλήσει προς τα κάτω στο εσωτερικό της. Εάν στη φύσιγγα υπάρχει μια κουκίδα, βεβαιωθείτε ότι η κουκίδα δεν είναι στραμμένη προς τα εσάς. Χρησιμοποιήστε

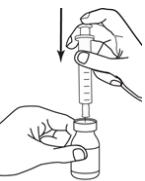
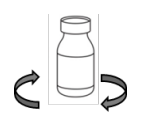
ένα επίθεμα γάζας ή ένα χαρτομάντηλο για να κρατήσετε το επάνω μέρος της φύσιγγας, προστατεύοντας τα δάχτυλά σας. Κρατήστε τη φύσιγγα με το ένα χέρι και χρησιμοποιήστε το άλλο χέρι για να «σπάσετε» τον λαιμό της φύσιγγας μακριά από εσάς. Εάν χρησιμοποιείτε πλαστική φύσιγγα, στρέψτε το επάνω μέρος της φύσιγγας μέχρι να αφαιρεθεί.	
Καθαρίστε το πώμα εισχώρησης κάθε φιαλιδίου με ένα νέο επίθεμα εμποτισμένο με οινόπνευμα για κάθε φιαλίδιο. Αφήστε το φιαλίδιο να στεγνώσει μόνο του στον αέρα (μην το φυσήξετε).	

Βήμα 2. Αναρρόφηση του ύδατος για ενέσιμα σε μια σύριγγα

Επαναλάβετε τα βήματα 2 και 3 για κάθε φιαλίδιο Imgreplys που απαιτείται για τη δόση σας, σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού, του φαρμακοποιού, του νοσοκόμου ή άλλου παρόχου υγειονομικής περίθαλψης. Βρείτε τη βελόνα και τη σύριγγα για την αναρρόφηση του ύδατος για ενέσιμα. Εάν χρησιμοποιείται γυάλινη φύσιγγα, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα με φίλτρο. Εάν η βελόνα δεν είναι προσαρτημένη στη σύριγγα, προσαρτήστε τη στη σύριγγα με το πώμα της βελόνας να παραμένει στη θέση του. <u>Εάν χρησιμοποιείται φιαλίδιο ύδατος για ενέσιμα:</u> Τραβήξτε το πώμα της βελόνας με μια ευθεία κίνηση και μακριά από το σώμα σας. Μην αφήνετε τη βελόνα να ακουμπήσει οτιδήποτε. Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας για να προσθέσετε 1 mL αέρα στη σύριγγα.	
Εισαγάγετε τη βελόνα ευθεία προς τα κάτω στο κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης στο φιαλίδιο του ύδατος για ενέσιμα. Πιέστε το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω ώστε να ωθήσετε όλον τον αέρα από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο. Κρατήστε το δάχτυλό σας πάνω στο έμβολο, έτσι ώστε ο αέρας να μην επιστρέψει στη σύριγγα. Κρατήστε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και αναποδογυρίστε το φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι το υγρό καλύπτει το άκρο της βελόνας.	
Κρατήστε το φιαλίδιο ανάποδα και τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας μέχρι να εισαχθεί 1 mL ύδατος για ενέσιμα στο βαρέλι της σύριγγας πριν αφαιρέσετε τη σύριγγα και τη βελόνα από το φιαλίδιο. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, χτυπήστε απαλά το βαρέλι της σύριγγας με το δάχτυλό σας μέχρι οι φυσαλίδες αέρα να ανέβουν στο άκρο της βελόνας της σύριγγας. Πιέστε απαλά το έμβολο προς τα επάνω για να ωθήσετε τις φυσαλίδες αέρα έξω από τη σύριγγα. Επαναλάβετε αυτά τα βήματα, εφόσον απαιτείται, μέχρι να έχετε 1 mL ύδατος για ενέσιμα στη σύριγγα χωρίς φυσαλίδες αέρα. Αφαιρέστε τη σύριγγα με την προσαρτημένη βελόνα από το φιαλίδιο, απορρίψτε το φιαλίδιο και προχωρήστε στο Βήμα 3. <u>Εάν χρησιμοποιείται φύσιγγα ύδατος για ενέσιμα:</u> Τραβήξτε το πώμα της βελόνας με φίλτρο με μια ευθεία κίνηση και μακριά από το σώμα σας. Μην αφήνετε τη βελόνα να ακουμπήσει οτιδήποτε.	

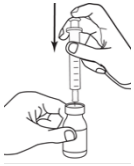
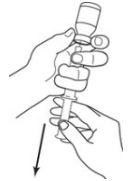
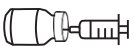
Εισαγάγετε τη βελόνα με φίλτρο ευθεία προς τα κάτω στη φύσιγγα του ύδατος για ενέσιμα. Βεβαιωθείτε ότι το υγρό καλύπτει το άκρο της βελόνας με φίλτρο. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας μέχρι να εισαχθεί 1 mL ύδατος για ενέσιμα στο βαρέλι της σύριγγας. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, αφαιρέστε τη σύριγγα με προσαρτημένη τη βελόνα με φίλτρο από τη φύσιγγα και στρέψτε την προς τα επάνω. Χτυπήστε απαλά το βαρέλι της σύριγγας με το δάκτυλό σας μέχρι οι φυσαλίδες αέρα να ανέβουν στο άκρο της βελόνας της σύριγγας. Πιέστε απαλά το έμβολο προς τα επάνω για να ωθήσετε τις φυσαλίδες αέρα έξω από τη σύριγγα. Επαναλάβετε αυτά τα βήματα, εφόσον απαιτείται, μέχρι να έχετε 1 mL ύδατος για ενέσιμα στη σύριγγα χωρίς φυσαλίδες αέρα. Αφαιρέστε τη βελόνα με φίλτρο από τη σύριγγα. Προσαρτήστε μια νέα βελόνα (δεν απαιτείται φίλτρο) για το επόμενο βήμα. Απορρίψτε τη φύσιγγα και προχωρήστε στο Βήμα 3.	
---	---

Βήμα 3. Διάλυση της κόνεως Imreplys με το ύδωρ για ενέσιμα που αναρροφήσατε στο Βήμα 2.

Εισαγάγετε τη βελόνα στη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα μέσα από το κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης στο πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου του Imreplys. Πιέστε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω μέχρι να εισαχθεί όλο το ύδωρ για ενέσιμα από τη σύριγγα στο φιαλίδιο του Imreplys. Τραβήξτε τη σύριγγα και τη βελόνα εντελώς έξω από το φιαλίδιο του Imreplys και απορρίψτε τα στον περιέκτη απόρριψης βελονών και συρίγγων.	
Κρατώντας το φιαλίδιο του Imreplys όρθιο σε επίπεδη επιφάνεια, περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο του Imreplys με κυκλικές κινήσεις μέχρι η κόνις να διαλυθεί πλήρως και το διάλυμα να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση, πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 έως 8°C και να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών. Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 8°C. Μην καταψύχετε. Επαναλάβετε τα βήματα 2 και 3 για κάθε φιαλίδιο Imreplys που απαιτείται για τη δόση σας, σύμφωνα με τη συνταγή του γιατρού, του φαρμακοποιού, του νοσοκόμου ή άλλου παρόχου υγειονομικής περίθαλψης.	

Βήμα 4. Αναρρόφηση του διαλύματος Imreplys σε μια σύριγγα

Ελέγξτε τη συνταγή σας για να επιβεβαιώσετε τον όγκο (mL) του διαλύματος Imreplys που θα πρέπει να χορηγήσετε με ένεση κάτω από το δέρμα.	
Τοποθετήστε το (τα) φιαλίδιο(α) του διαλύματος Imreplys σε μια επίπεδη επιφάνεια. Εάν το (τα) φιαλίδιο(α) είναι κρύο(α), αφήστε το (τα) να ζεσταθεί(ούν) σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά. Καθαρίστε το (τα) πώμα(τα) εισχώρησης του φιαλιδίου του Imreplys με ένα νέο επίθεμα εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το να στεγνώσει στον αέρα.	
Βρείτε τη βελόνα και τη σύριγγα για την αναρρόφηση του διαλύματος Imreplys. Εάν η βελόνα δεν είναι προσαρτημένη στη σύριγγα, προσαρτήστε τη στη σύριγγα με το πώμα της βελόνας να παραμένει στη θέση του. Τραβήξτε το πώμα της βελόνας με μια ευθεία κίνηση και μακριά από το σώμα σας προς τα επάνω. Μην αφήνετε τη βελόνα να ακουμπήσει οτιδήποτε.	

Κρατήστε το (τα) φιαλίδιο(α) διαλύματος Imreplys όρθιο(α) σε μια επίπεδη επιφάνεια και εισαγάγετε τη βελόνα ευθεία προς τα κάτω στο κέντρο του πώματος εισχώρησης.	
Κρατήστε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και αναποδογυρίστε το φιαλίδιο (εάν απαιτείται). Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα Imreplys καλύπτει το άκρο της βελόνας. Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο της σύριγγας για να γεμίσετε το βαρέλι της σύριγγας με τη σωστή ποσότητα (mL) που αντιστοιχεί στη δόση που αναφέρεται στη συνταγή σας. Ενδέχεται να απαιτηθούν πολλά φιαλίδια διαλύματος Imreplys.	
Κρατήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα, χτυπήστε απαλά το βαρέλι της σύριγγας με το δάκτυλό σας μέχρι οι φυσαλίδες αέρα να ανέβουν στο επάνω μέρος της σύριγγας. Πιέστε απαλά το έμβολο για να ωθήσετε τις φυσαλίδες αέρα έξω από τη σύριγγα. Κρατήστε το άκρο της βελόνας στο υγρό και τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω στον αριθμό που υπάρχει στο βαρέλι της σύριγγας και αντιστοιχεί στη δόση σας (mL). Επαναλάβετε αυτά τα βήματα όπως απαιτείται.	
Ελέγξτε ξανά για να βεβαιωθείτε ότι έχετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε την ακριβή δόση που συνταγογραφείται από γιατρό, φαρμακοποιό, νοσοκόμο ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. ΜΗΝ αφαιρείτε τη βελόνα από το φιαλίδιο. Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε οριζόντια θέση με τη βελόνα να παραμένει μέσα στο φιαλίδιο.	

Βήμα 5: Επιλογή και προετοιμασία ενός σημείου ένεσης

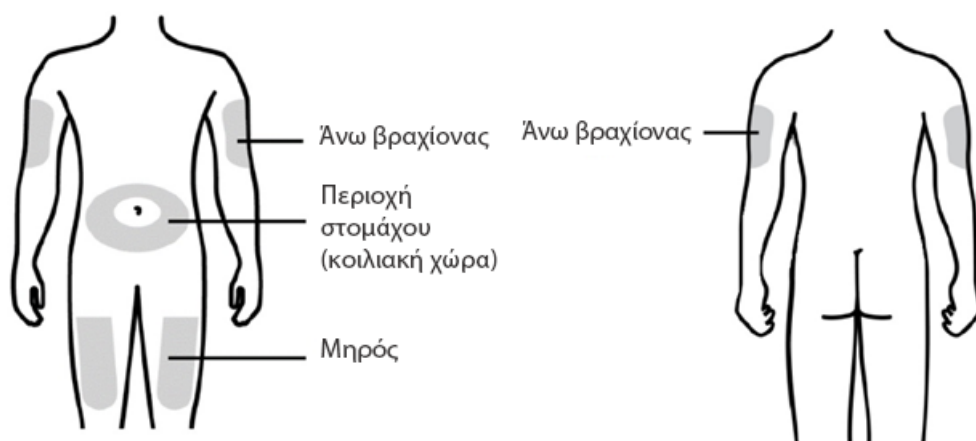
Καθαρίστε αμέσως την περιοχή γύρω από το σημείο που θα κάνετε την ένεση με ένα επίθεμα εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει. **Μην** αγγίζετε ξανά αυτήν την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

Μη χρησιμοποιείτε το ίδιο σημείο ένεσης που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση. **Αποφύγετε** την ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα έχει καεί ή ανοίξει (εξελκωμένο), πονάει, είναι μελανιασμένο, ερυθρό ή σκληρό. Αποφύγετε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.

Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία για ένεση:

- Μηρός
- Περιοχή στομάχου εκτός από μια περιοχή 5 εκατοστών ακριβώς γύρω από τον ομφαλό ή τον αφαλό σας
- Εξωτερική επιφάνεια του άνω βραχίονα (μόνο εάν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος)

Το προτιμώμενο σημείο χορήγησης για βρέφη και παιδιατρικούς ασθενείς είναι ο μηρός.



Βήμα 6: Ένεση του διαλύματος Imreplys κάτω από το δέρμα (υποδόρια)

Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα που περιέχει τη συνταγογραφημένη δόση Imreplys από το φιαλίδιο.

Τσιμπήστε το σημείο της ένεσης με τον αντίχειρα και τον δείκτη σας. Προσέξτε να μην αγγίζετε το ίδιο το σημείο της ένεσης. Συνεχίστε να τσιμπάτε το δέρμα κατά την ένεση.

Κρατήστε τη σύριγγα με το άλλο χέρι σας. Εισαγάγετε γρήγορα τη βελόνα υπό γωνία 45 έως 90 μοιρών μέσα στο δέρμα. Όσο πιο γρήγορα εισαγάγετε τη βελόνα στο δέρμα που έχετε τσιμπήσει, τόσο μικρότερη θα είναι η δυσφορία ή ο πόνος.

Ασκώντας αργή και σταθερή πίεση, πιέστε το έμβολο της σύριγγας μέχρι να ενεθεί όλο το διάλυμα Imreplys.

Όταν τελειώσετε, τραβήξτε απαλά τη βελόνα έξω από το δέρμα σας.

Καλύψτε το σημείο με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα εάν υπάρχει αίμα. Εφαρμόστε μια αυτοκόλλητη ταινία επιδέσμου επάνω από το κομμάτι βαμβάκι ή τη γάζα, εάν απαιτείται. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 7: Κατάλληλη απόρριψη

Κάντε τα εξής:

Απορρίψτε κατάλληλα όλες τις προμήθειες όπως περιγράφεται παρακάτω.

Μετά από μία χρήση

- Απορρίψτε αμέσως τη σύριγγα με τη βελόνα σε έναν περιέκτη απόρριψης βελονών και συρίγγων.
- Απορρίψτε αμέσως το χρησιμοποιημένο φιαλίδιο του Imreplys σε κατάλληλο περιέκτη αποβλήτων.
- Βεβαιωθείτε ότι όλα τα άλλα υλικά απορρίπτονται στους κατάλληλους περιέκτες.

Η σύριγγα, η βελόνα, το φιαλίδιο του Imreplys και το ύδωρ για ενέσιμα δεν πρέπει ΠΟΤΕ να επαναχρησιμοποιούνται.

Εάν δεν έχετε περιέκτη απόρριψης βελονών ή συρίγγων, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε έναν οικιακό περιέκτη που να είναι ανθεκτικός στα τρυπήματα και τις διαρροές. Σημαντικό: Φυλάσσετε πάντα τον περιέκτη απόρριψης βελονών και συρίγγων σε μέρη που δεν τον φθάνουν τα παιδιά.	
---	--

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.