

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imreplys 250 mikrogrammi süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 250 µg sargramostiimi*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 250 µg sargramostiimi.

* Sargramostiim on inimese granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv kasvufaktor (*granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor*, GM-CSF), mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil pärmil (*S. cerevisiae*) ekspressioonisüsteemis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstelahuse pulber).

Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imreplys on näidustatud ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilise alamsündroomi raviks igas vanuses patsientidel, kellel on olnud tugev lühiajaline kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega.

Imreplysi tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele kiirgus-/tuumaõnnetuste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Igal täiskasvanul, noorukil, lapsel või imikul, kellel on olnud tugev lühiajaline kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega (suurem kui 2 greid [Gy]) ja kellel kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal kahtlustatakse ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilist alamsündroomi või kellel on ägeda kiiritussündroomi hematopoeetiline alamsündroom laborianalüüsidega kinnitatud, tuleb ravi Imreplysiga alustada nii kiiresti kui võimalik. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist teha hemogramm (*complete blood count*, CBC) koos leukogrammiga.

Võimaluse korral tuleb hinnata patsiendi neeldunud kiirgusdoosi (st kiirgusega kokkupuute astet), tuginedes rahvatervise asutuste andmetele, biodosimeetria (kui see on kasutusel) või kliinilistele nähtudele ja laborileidudele, nagu lümfotsüütide hävimise kineetika.

Ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilise alamsündroomi kahtluse või diagnoosimise korral ka juhul, kui neeldunud kiirgusdoos on hinnanguliselt väiksem kui 2 Gy, ei tohi ravi viivitada. Kui hemogramm ei ole kergesti kättesaadav või kui neeldunud kiirgusdoosi suurus ei ole võimalik hinnata, ei tohi Imreplysi manustamist edasi lükata.

Annustamine

Imreplysi tuleb manustada üks kord ööpäevas subkutaanse süstina ja annus määratakse kehakaalu järgi järgmiselt:

- 7 µg/kg lastele ja noorukitele kehakaaluga üle 40 kg ning täiskasvanutele
- 10 µg/kg lastele ja noorukitele kehakaaluga 15...40 kg
- 12 µg/kg vastsündinutele, imikutele või lastele kehakaaluga alla 15 kg

Juhiseid Imreplysiga ravimise kestuse kohta vt jaotisest „*Ravivastus*“.

Annuse muutmine

3. või 4. astme kõrvaltoimete puhul (vt lõik 4.8) tuleb Imreplysi annust 50% vähendada või ravi kuni kõrvaltoime taandumiseni katkestada ning seejärel jätkata 50% annusega. Vajaduse korral tuleb kõrvaltoimete raviks kasutusele võtta muud võtted ja nendega jätkata. Kui 3. või 4. astme kõrvaltoime püsib või pärast annuse muutmist / ravi taasalustamist kordub, tuleb ravi Imreplysiga alaliseks lõpetada.

1. või 2. astme kõrvaltoimete korral (vt lõik 4.8) tuleb ravi sargramostiimiga jätkata, samal ajal patsienti hoolikalt jälgides ja kõrvaltoimeid ravides.

Erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ≥ 65 -aastastel eakatel ei ole vajalik.

Ravivastus

Enne ravi alustamist tuleb teha hemogramm koos leukogrammiga, seejärel järjestikused hemogrammid ligikaudu igal kolmandal päeval (kui võimalik), kuni neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) jääb kolmes järjestikuses hemogrammis suuremaks kui 1000/mm³. Kui on saavutatud esimene ANC üle 1000/mm³, tuleb hemogramm teha iga päev (kui võimalik), et vältida tarbetut ravi ja vähendada leukotsütoosi tekkimise riski (vt lõik 4.4). Kui hemogrammi ei ole võimalik teha, ei tohi viivitada Imreplysi manustamise alustamisega ega ravi jätkamisega.

Imreplysi manustamist tuleb jätkata, kuni neutrofiilide absoluutarv jääb kolmes järjestikuses hemogrammis suuremaks kui 1000/mm³ või ületab pärast kiirgustekkelist madalseisu 10 000/mm³. Kui hemogrammi ei ole võimalik teha või kui ravivastus puudub, võib ravi Imreplysiga lõpetada pärast 23-päevast järjestikust ravi.

Manustamisviis

Imreplysi tuleb süstida subkutaanselt kõhu, reie või õlavarre piirkonda.

Imreplysi võib manustada patsient ise või tema hooldaja.

Imreplys tuleb manustamiskõlblikuks muuta 1 ml süstevees. Juhised Imreplysi pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks on pakendi infolehe lõigus 3 „Kuidas Imreplysi kasutada“.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, inimese GM-CSF-i või pärmist saadud toodete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitusel

Imreplysi võib kasutada ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilise alamsündroomi raviks koos muu toetava raviga.

Arvestades, et kiirguse toksilisuse mehhanism käivitub kokkupuute ajal, tuleb ravi Imreplysiga alustada võimalikult kiiresti pärast kokkupuudet kiirgusega. Kogu keha kiiritusest indutseeritud ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilise alamsündroomi korral varem kui 24 tundi pärast kokkupuudet müelosupressiivsete kiirgusdoosidega manustatud sargramostiimi efektiivsuse uuringuid ei ole suurel loomudelil siiski tehtud.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Sargramostiimiga seoses on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest reaktsioonidest. Patsientidel, kellel on pärast eelmist sargramostiimi annust tekkinud anafülaksia, tuleb ravi sargramostiimiga lõpetada.

Hemodünaamiline turse, efusioonid ja vedelikuliig

Hematoloogiliste haiguste korral on pärast sargramostiimi manustamist patsientidel teatatud ödeemist, kapillaaride lekke sündroomist ning pleura- ja/või perikardiefusioonist.

Olemasoleva pleura- või perikardiefusiooniga patsientidel võib sargramostiimi manustamine vedelikupeetust süvendada. Sargramostiimiga seotud või selle tõttu süvenenud vedelikupeetus on pärast sargramostiimi kasutamise katkestamist või annuse vähendamist (koos diureetilise raviga või ilma) möödunud.

Imreplysi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on eelnevalt vedelikupeetus, kopsuinfiltraadid või südame paispuudulikkus. Sargramostiimi manustamise ajal tuleb hoolikalt jälgida kehakaalu ja vedelikustaatust.

Supraventrikulaarsed arütmiaid

Kontrollrühmata uuringutes on sargramostiimi manustamise ajal hematoloogiliste haiguste korral teatatud supraventrikulaarsest arütmiaist, eriti patsientidel, kellel on anamneesis südamerütmihäired. Need arütmiaid on pärast ravi lõpetamist möödunud. Olemasoleva südamehaigusega patsientidel tuleb sargramostiimi kasutada ettevaatusega. Kui täheldatakse uut või süvenevat arütmiaid, tuleb konsulteerida arsti või muu tervishoiutöötajaga.

Võimalik mõju pahaloomulistele rakkudele

Sargramostiim on kasvufaktor, mis stimuleerib normaalseid müeloidseid eellasrakke. Kuid ei saa välistada võimalust, et sargramostiim võib toimida mis tahes kasvajatüübi, eriti müeloidsete pahaloomuliste kasvajatena kasvufaktorina. Olemasoleva või varem esinenud vähiga patsiente tuleb pärast kokkupuudet kiirgusega kokkupuute eluohtliku olemuse tõttu ravida Imreplysiga nii kiiresti kui võimalik ja esimesel võimalusel konsulteerida onkoloogiga.

Immunogeensus

Nagu kõik terapeutilised valgud, on ka see ravim potentsiaalselt immunogeenne. Ravi sargramostiimiga inimestel, kes ei ole saanud müelosupressiivseid kiirgusdoose, võib tekitada neutraliseerivaid ravimivastaseid antikehi, mis võivad olla seotud sargramostiimiga ravimise kestusega.

Leukotsütoosi risk

Hematoloogiliste haiguste koral sargramostiimi saanud patsientidel täheldati leukotsüütide arvu $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Pärast Imreplysiga saadud ravi lõpetamist on leukotsütoos taandunud 3...7 päeva jooksul. Kui patsiendil on leukotsüütide arv $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, tuleb ravi Imreplysiga kohe lõpetada.

Piiratud efektiivsus

Sargramostiimi efektiivsus võib olla piiratud immuunpuudulikkusega patsientidel ja nendel, kellel on luuüdi funktsiooni kahjustavad seisundid. Olemasoleva luuüdi supressiooniga, näiteks hematoloogiliste kasvajatega, autoimmuunhaigustega või keemia- või kiiritusravi saavatel patsientidel võib sargramostiim tekitada suboptimaalse ravivastuse, kuna eellasrakkude reserv on vähenenud või vereloome kahjustatud. Lisaks ei ole teada, kas sargramostiim on efektiivne isikutel, kellel on olnud äge kokkupuude suure kiirgusdoosiga, mis ületab 7,3 Gy (vt lõik 5.1, „Mittekliiniline efektiivsus“). Kokkupuude suure kiirgusdoosiga võib põhjustada pöördumatut luuüdi puudulikkust, mis piirab Imreplysi potentsiaalset kasulikkust vereloome taastumise soodustamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimete kohta on saadaval piiratud andmed. Patsientidel, kes saavad nii sargramostiimi kui ka leukotsütoosi indutseerivaid ravimeid (nt kortikosteroidid, muud kolooniaid stimuleerivad faktorid, liitium), võib olla suurenenud risk leukotsütoosi tekkeks (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Äge kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega avaldab fertiilsusele ja loote arengule *per se* toksilist mõju. Seda tuleb arvestada rasedatel ja/või imetavatel naistel Imreplysi kasutamise suhtes kliinilise hinnangu andmisel.

Rasedus

Sargramostiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imreplysi võib kasutada ägeda kiiritussündroomi hematopoeetilise alamsündroomiga rasedatel, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas sargramostiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada.

Pidades silmas, et ka vastsündinu võib ravi vajada, võib imetamisaegset ravi Imreplysiga kaaluda.

Fertiilsus

Andmed sargramostiimi mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Katsed küülikutega on näidanud kahjulikku toimet emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Imreplis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Sargramostiimi ohutust hinnati, kasutades kõiki kättesaadavaid allikaid, sealhulgas eri näidustustega seotud täiskasvanute ja laste kliinilisi uuringuid, tervete vabatahtlike uuringuid, küsitud kõrvaltoimeid ja spontaanseid teatise ning kirjanduses kirjeldatud nähte.

Ohutusprofili kokkuvõte

Sargramostiimiga ravimise ajal tekkinud kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid:

- tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia;
- hemodünaamiline turse, efusioonid ja vedelikuliig;
- supraventrikulaarsed arütmiaid.

Intravenoosselt manustatud sargramostiimiga ravitud verevähiga patsientidel täheldatud kõige sagedamad kõrvaltoimed on palavik (ilma infektsioonita; kuni 95%), kõhulahtisus (kuni 88%), oksendamine (kuni 84%), nahareaktsioonid (kuni 77%), lööve (kuni 70%), astenia (kuni 69%), metaboolsed häired analüüsides (kuni 58%), halb enesetunne (kuni 58%), suur glükoosisisaldus veres (kuni 49%), kõhuvalu (kuni 38%), kehakaalu vähenemine (kuni 37%), albumiinisalduse vähenemine (kuni 36%), sügelus (kuni 23%), seedetrakti hemorraagia (kuni 27%), külmavärinad (kuni 25%), farüngiit (kuni 23%), luuvalu (kuni 21%), rindkerevalu (kuni 15%), hüpomagneemia (kuni 15%), veriokse (kuni 13%), liigesevalu (kuni 11%), ärevus (kuni 11%), silma hemorraagia (kuni 11%). Need kõrvaltoimed võivad mõnel uuringus osalejal olla osaliselt tingitud põhihaigusest.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete tabel põhineb viiel kliinilisel uuringul, kus osales 182 hematoloogilise kasvaja patsienti, kelle leukotsüütide arv oli muutunud sarnaselt sellele, mis toimub ägeda kokkupuute ajal müelosupressiivsete kiirgusdoosidega. Nendes uuringutes manustati sargramostiimi intravenoosselt.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati hematoloogiliste kasvajatega täiskasvanutel ja lastel, keda raviti kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes intravenoosse sargramostiimiga

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Ärevus				
Silma kahjustused	Silma hemorraagia				
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngiit				
Seedetrakti häired	Kõhuvalu				
	Kõhulahtisus				
	Seedetrakti hemorraagia				
	Veriokse				

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
	Oksendamine				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus				
	Lööve				
	Nahareaktsioonid				
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu				
	Liigesevalu				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia				
	Rindkerevalu				
	Külmavärinad				
	Palavik (ilma infektsioonita)				
	Halb enesetunne				
	Kehakaalu vähenemine				
Uuringud	Suur glükoosisisaldus veres				
	Väike albumiinisaldus veres				
	Hüpomagneesemia				
	Metaboolsed hälbepildid analüüsides				

Lapsed

Intravenoosse sargramostiimiga raviti hematoloogilisi haigusi, enneaegseid vastsündinuid ja Crohni tõve 15 kliinilises uuringus, millest 5 olid kontrollrühmaga, kokku 332 last; 190 patsienti olid 0...1 kuu vanused, 6 patsienti olid vanuses > 1 kuu kuni < 2 aastat, 1 patsient oli vanuses < 1 aasta (ei ole teisi määratletud), 86 patsienti olid vanuses 2 kuni < 12 aastat ja 49 patsienti olid vanuses 12 kuni < 18 aastat. Üldine ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute omaga.

Sargramostiimi subkutaansel manustamisel teatatud ravimi kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes tervete täiskasvanud vabatahtlike ja Crohni tõvega lastega, kus enamikule patsientidest manustati sargramostiimi subkutaanselt, on lisaks täheldatud veel kõrvaltoimeid. Nendes uuringutes registreeritud kõrvaltoimete hulgas on lisaks tabelis 1 loetletutele süstekoha reaktsioonid (kuni 91%), peavalu (kuni 50%), seljavalu (kuni 47%), iiveldus (kuni 23%), spastiline kõhuvalu (kuni 17%), düspnoe (kuni 12%) ja üldine kehavalu (kuni 13%).

Küsitud kõrvaltoimed ja spontaansed teatised ning kirjanduses kirjeldatud nähud sargramostiimiga ravitud patsientidel (erinevad manustamisteed)

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid pürekia, süstekoha reaktsioon, düspnoe, iiveldus, rindkerevalu, oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, lööve, hüpotensioon, kõhuvalu, febriline neutropeenia, sepsis, kopsupõletik, pearinglus ja sünnikoop.

Eri tervise seisundite korral on ravi ajal sargramostiimiga teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas anafülaksia, hemodünaamilise turse, efusioonide ja vedeliku ülekoormuse, ning supraventrikulaarsete arütmiate juhtudest.

Täiskasvanute ja laste teatiste põhjal ei ole ohutusprofiilis üldisi erinevusi täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kontrollrühmata I faasi uuringus manustati neljale soliidtuumoriga patsiendile intravenoosse püsiinfusioonina 7...18 ööpäeva jooksul annuseid kuni 100 µg/kg ööpäevas (4000 µg/m² ööpäevas ehk soovitatavast annusest ligikaudu 16 korda suurem annus). Täheldati leukotsüütide arvu suurenemist kuni väärtuseni 200 000 rakku/mm³.

Teatati düspnoest, halvast enesetundest, iiveldusest, palavikust, lööbest, tahhükardiast, hingamishäiretest, trombotsütopeenias, peavalust ja külmavärinatest, mis pärast sargramostiimi ärajätmist möödusid.

Üleannustamise korral lõpetage ravi Imreplysiga ning jälgige patsienti leukotsüütide arvu suurenemise ja respiratoorsete sümptomite suhtes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA09

Toimemehhanism

Sargramostiim on rekombinantne inimese GM-CSF. Seundumine sihtrakkude (vereloome eellasrakud ja küpsed immuunrakud) pinnal avalduvate GM-CSF-i retseptoritega käivitab rakusisesel signaalikaskaadi, mis kutsus esile rakuvastused (st jagunemine, küpsemine, aktiveerumine). GM-CSF on mitmeliiniline faktor ja lisaks annusest sõltuval mõjul müelomonotsüütide liinile võib see soodustada megakarüotsüütide ja erütroidsete eellasrakkude proliferatsiooni ja küpsemist.

Mittekliiniline efektiivsus

Sargramostiimi efektiivsusuuringuid ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi näidustuse puhul ei olnud võimalik inimestel läbi viia, kuna selliste uuringute läbiviimine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega ja valdkonna uuringud pärast juhuslikku või tahtlikku kokkupuudet ioniseeriva kiirguse eluohtlike doosidega ei ole teostatavad. Seetõttu viidi hästi kirjeldatud reesusahvi mudelil läbi kolm adekvaatset ja hästi kontrollitud (st randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrolliga) kogu keha kiiritusest indutseeritud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi uuringut.

Neis uuringutes rakendati minimaalset toetavat ravi, jäljendades massiohvritega kiirgus- ja/või tuumaõnnetuse järgseid piiratud ressursidega tingimusi. Täisverd, verepreparaate ega individuaalseid antibiootikume ei manustatud.

Kõigis uuringutes manustati reesusahvidele ühe igapäevase subkutaanse süstina 7 µg/kg, mis on soovitatav kliiniline annus täiskasvanutele, kellel on olnud kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega (vt lõik 4.2).

Sargramostiimi efektiivsuse peamised tõendid on kokku võetud allolevates tabelites.

Tabel 2. Randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrolliga uuring reesusahvidel (1. uuring)

Ülesehitus	Randomiseeritud, pimendatud, platseebokontrolliga efektiivsuse uuring reesusahvil
Loomade arv	108 ahvilist (54 isast, 54 emast). Loomad eksponeeriti kiirgusele 6,55 Gy (36 isast : 36 emast) või 7,13 Gy (18 isast : 18 emast)
Randomiseerimine	Ahvilised randomiseeriti saama kas sargramostiimi (7 µg/kg ööpäevas) või platseebot (süstevesi). Ravi algas 48 ±1 tundi pärast kogu keha kiiritust ja jätkus iga päev, kuni ANC ≥ 1000 rakku/µl kolmel järjestikusel päeval või ANC ≥ 10 000 rakku/µl
Kiirgusdoos	6,55 ja 7,13 Gy
Tulemused	
Esmase tulemusnäitaja	Kiiritusjärgne 60 päeva elulemus
Esmase tulemusnäitaja tulemused (6,55 Gy TBI)	Sargramostiim suurendas oluliselt 60 päeva elulemust: elus oli 28 36-st (77,8%) võrreldes 15-ga 36-st (41,7%) kontrollrühmas (p = 0,0018, Fisheri täpne, ühepoolne)
Esmase tulemusnäitaja tulemused (7,13 Gy TBI)	Sargramostiim parandas 60 päeva elulemust: elus oli 11 18-st (61,1%) võrreldes 3-ga 18-st (16,7%) kontrollrühmas (p = 0,0076, Fisheri täpne, ühepoolne)
Teisese tulemusnäitaja tulemused	Mõlema kiirgusdoosi (6,55 ja 7,13 Gy) puhul parandas sargramostiim leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide taastumise kiirust. Täheledata ka bakteriaalsete infektsioonide esinemissageduse vähenemist.
Imreplysi ekspositsiooni keskmine kestus	17,6 päeva (vahemik 12...23) [6,55 Gy rühm] 16,8 päeva (vahemik 12...23*) [7,13 Gy rühm]

Lühendid: ANC – neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*); TBI – kogu keha kiiritus (*total body irradiation*)

* Uuringu aruande tabelis 32 on märgitud kestuse vahemik 12...24, kuid 16. päeval jäi 2. kuni 25. päevani ravi saanud loomale 1 päev vahele.

Tabel 3. Aeg neutrofiilide (ANC) ja trombotsüütide taastumiseni ning infektsiooni esinemissagedus reesusahvidel (1. uuring)

1. uuring	TBI doos	Sargramostiim (N = 36)	Vehiikul (kontroll) (N = 36)	Statistiline olulisus (logaritmiline astaktest)
Aeg taastumiseni (päevad), päevade arvu mediaan (95% CI)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Trombotsüütide arv ≥ 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 ≥ 1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Trombotsüütide arv ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p = 0,0002
Infektsiooni esinemissagedus				
Bakteriaalsete infektsioonide esinemissagedus, % (95% CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001

Verekülvi positiivsete tulemuste esinemissagedus, %	6,55 Gy	18%	45%	NA
---	---------	-----	-----	----

Lühendid: ANC – neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*); CI – usaldusvahemik (*confidence interval*); NE – ei hinnatud (*not estimated*)

Tabel 4. Randomiseeritud, platseebokontrolliga efektiivsuse uuring kogu keha kiiritusest indutseeritud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi korral reesusahvide mudelil (2. uuring)

Ülesehitus	Minimaalse toetava raviga (antibiootikumid ja vedelikud) efektiivsuse uuring reesusahvidel, täpsemalt sargramostiimi kasulikkus elulemusele ja hilisem ravivastus (ootuspärane vere loome taastumise ravivastus) 60 päeva pärast surmavat TBI LD50/60 doosi
Loomade arv	105 isast ahvilist randomiseeriti 3 rühma (n = 35 rühma kohta)
Ravi	Iga päev, kuni ANC ≥ 1000 rakku/ μ l
Kiirgusdoos	6,80 Gy TBI
Esmane tulemusnäitaja	60 päeva elulemus
Tulemused	
60 päeva elulemus	Sargramostiimiga ravitud elus ahviliste arv
24 tundi	17 35-st (49%) (p = 0,11, logaritmiline astaktest)
48 tundi	21 35-st (60%) (p = 0,03, logaritmiline astaktest)
60 päeva elulemus	Elus ahviliste arv kontrollrühmas
Kontroll	10 34-st (29%)
Imreplysi ekspositsiooni keskmine kestus	18 päeva või kuni ANC suurenes üle 1000 raku/ μ l

Lühendid: ANC – neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*); LD – surmav doos (*lethal dose*); TBI – kogu keha kiiritus (*total body irradiation*)

Tabelis 5 on kokku võetud adekvaatsed ja hästi kontrollitud efektiivsuse uuringud ning kinnitavad adekvaatsed ja hästi kontrollitud ahviliste uuringud.

Tabel 5. Randomiseeritud platseebokontrolliga efektiivsuse uuring kogu keha kiiritusest indutseeritud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi korral reesusahvide mudelil (3. uuring)

Ülesehitus	Randomiseeritud platseebokontrolliga efektiivsuse uuring kogu keha kiiritusest indutseeritud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi korral ahviliste mudelil
Loomade arv	308 ahvilist (154 isast : 154 emast)
Ravi	Igapäevane, alustati 48, 72, 96 või 120 tundi pärast kiiritust, kuni ANC taastumiseni kolmel järjestikusel päeval väärtuseni ≥ 1000 / μ l. Ravi katkestati, kui ANC $\geq 10\,000$ / μ l
Kiirgusdoos	7,13 Gy TBI
Esmane eesmärk	Hinnata sargramostiimi (7 μ g/kg ööpäevas) efektiivsust võrreldes platseeboga, kui 7,13 Gy TBI-ga kokkupuutunud ahviliste ravi alustatakse 48, 72, 96 või 120 tundi pärast TBI-d
Esmane tulemusnäitaja	60 päeva elulemus
Teised eesmärgid	Hinnata efektiivsust hematoloogiliste näitajate ja infektsiooni esinemissageduse suhtes

Tulemused	
60 päeva elulemus	Sargramostiimiga ravitud elus ahviliste arv
48 tundi	30/44 (68%)
72 tundi	33/44 (75%)
96 tundi	30/44 (68%)
120 tundi	37/44 (84%)
60 päeva elulemus	Elus ahviliste arv kontrollrühmas
Kontroll	38/44 (86%)
Impreplysi ekspositsiooni keskmine kestus	Ligikaudu 16 päeva, kuni ANC $\geq$ 1000 rakku/ μ l kolmel järjestikusel päeval või ANC $\geq$ 10 000 rakku/ μ l

* 60 päeva elulemuse tulemusi ei ole mitmesuse suhtes statistiliselt kontrollitud. Seetõttu on tõendite tugevus piiratud ja uurimistulemusi tuleb tõlgendada ettevaatlikult.

Lühendid: ANC – neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*); TBI – kogu keha kiiritus (*total body irradiation*)

Immunogeensus

Nagu kõik terapeutilised valgud, on ka sargramostiim potentsiaalselt immunogeenne. Reesusahvidel, kes olid kokku puutunud kiirgusega alla 2 Gy ja keda raviti 14 päeva jooksul subkutaanse süstina manustatud sargramostiimiga annuses 7 μ g/kg ööpäevas, ei täheldatud ravimivastaseid antikehi. Eeldatakse, et kiirguse mõju kahjustab inimkeha võimet moodustada ravimivastaseid antikehi.

Praeguseks ei ole müelosupressioonita patsientidel ravimivastaste või neutraliseerivate ravimivastaste antikehadega seostatud kliinilisi ohusignaale.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Imreplys läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägeda kiiritussündroomi ravi (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Erandlikud asjaolud

Ravimipreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu, teaduslikel põhjustel ja eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimipreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Puuduvad andmed sargramostiimi farmakokineetika kohta patsientidel, kellel on olnud äge kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega.

Tervete täiskasvanute farmakokineetiliste andmete modelleerimine ja simulatsioon näitavad, et sargramostiimi C_{max} ja kõveraallane pindala (*area under the curve*, AUC) tervetel täiskasvanutel annusega 7 μ g/kg on eeldatavasti suuremad kui sargramostiimi C_{max} -i (97,6% patsientidest) ja AUC (100% patsientidest) ekspositsiooni väärtused reesusahvidel sama, 7 μ g/kg annusega.

Sargramostiimi farmakokineetikat tervetel lastel hinnati lastele kohandatud täiskasvanute farmakokineetilise mudeli põhjal. Mudeli ennustatud keskmised AUC_{0...24} väärtused sargramostiimi annustega 7, 10 ja 12 μ g/kg olid lastel kehakaaluga üle 40 kg (noorukid), 15 kuni 40 kg (väikesed lapsed) ja 0 kuni vähem kui 15 kg (vastsündinud kuni väikelapsed) sarnased AUC väärtustega täiskasvanutel pärast 7 μ g/kg annuse manustamist.

Lüofiliseeritud sargramostiimi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmete põhjal oli keskmine C_{max} pärast subkutaanset annust 7 µg/kg (vastab 250 µg/m² annusele 70 kg inimesel kehapindalaga 1,96 m²) 3,03 ng/ml ja keskmine AUC_{0...24} oli 21,3 ng•h/ml. Pärast korduvat subkutaanset manustamist sargramostiim ei kuhju ja tasakaaluseisund tekib pärast ühekordset subkutaanset annust.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist tuvastati sargramostiim seerumis varakult (15 minutit) ja maksimaalsed seerumikontsentratsioonid saavutati vahemikus 2,5...4 tundi.

Pärast sargramostiimi ühekordset subkutaanset manustamist tervetele meessoost isikutele annusevahemikus 2...8 µg/kg täheldati AUC rohkem kui annusega proportsionaalset suurenemist.

Jaotumine

Uuringus manustati tervetele isikutele 2 tunni jooksul intravenoosse infusioonina 250 µg sargramostiimi. Pärast intravenooset manustamist oli täheldatud jaotusruumala (V_z) 14 l.

Biotransformatsioon

Spetsiifilisi ainevahetuse uuringuid ei tehtud, sest sargramostiim on valk, mis eeldatavasti laguneb väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Kui sargramostiimi manustati subkutaanselt tervetele täiskasvanud vabatahtlikele, oli selle terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,4 tundi. Täheldatud kogu keha kliirens / subkutaanne biosaadavus (CL/F) oli 23,9 l/h.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

Korduvtoksilisuse uuringus manustati jaava makaakidele sargramostiimi 30 päeva jooksul iga päev subkutaanselt annustes 20 ja 200 µg/kg ööpäevas. Toksilisuse esmase sihtmärgina tuvastati lümfi-vereloome süsteem: annusega ≥ 20 µg/kg ööpäevas täheldati leukotsüütide ja trombotsüütide arvu suurenemist ning põrnas põletikuliste ja lümfoidsete rakkude infiltratsiooni.

Pärast surmamist täheldati annusega 200 µg/kg ööpäevas mõõdukalt kuni mõõdukalt rasket luuüdi müeloidset hüperplaasiat ja mononukleaarsete rakkude infiltraate südames ja teistes elundites ning nii surmatud kui ka paranenud loomadel täheldati annusega 200 µg/kg ööpäevas mõõdukalt kuni mõõdukalt rasket tüümuse atroofiat. Kõiki leide peeti seotuks sargramostiimi farmakoloogilise toimega ja seetõttu on need potentsiaalselt kliiniliselt olulised; siiski täheldati enamikku leidudest annuste puhul, millega saavutatav ekspositsioon on kehakaalu skaleerimise põhjal ligikaudu 17 kuni 29 korda suurem kui inimesele soovitatavate annustega (7...12 µg/kg ööpäevas) saavutatav kliiniline ekspositsioon.

Sarnast toksilisuse mustrit, kuid väiksema annusega (20 µg/kg ööpäevas) täheldati 42-päevases korduvtoksilisuse uuringus, milles jaava makaakidele manustati subkutaanselt Imrepysist erineva koostisega sargramostiimi preparaati, mis sisaldas etüleendiamiintetraäädikhapet (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), annustes 20, 63 ja 200 µg/kg ööpäevas. Selles uuringus oli süsteemne ekspositsioon (AUC) annusega 20 µg/kg ööpäevas ligikaudu 2 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon inimesele soovitatavate annuste (7...12 µg/kg ööpäevas) korral.

Reproduktsooni- ja arengutoksilisus

Kõik reproduktsoonitoksilisuse uuringud viidi läbi Imreplysist erineva koostisega sargramostiimi preparaadiga, mis sisaldas EDTAd.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus manustati küülikutele sargramostiimi subkutaanselt annustes 25, 70 ja 200 µg/kg ööpäevas, alustades 6 päeva enne kunstlikku viljastamist ja jätkates kuni 7. gestatsioonipäevani. Toksilisus emasloomale ilmnes annusega ≥ 70 µg/kg ööpäevas. Annusega 200 µg/kg ööpäevas täheldati implantatsioonikohtade vähenemist ning implantatsioonieelset lootehukku ja elujõuliste embrüote vähenemist. Emasloomade reproduktsoonitoksilisuse ja embrüo varase arengutoksilisuse osas täheldatava kahjuliku toimeta annusega (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) 70 µg/kg ööpäevas oli AUC esialgu (manustamisperioodi alguses) ligikaudu 7,2 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon täiskasvanule soovitatava kliinilise annusega (7 µg/kg ööpäevas).

Embrüofetaalse arengu uuringus manustati tiinetele küülikutele 6. gestatsioonipäevast kuni 19. gestatsioonipäevani või 19. gestatsioonipäevast kuni 28. gestatsioonipäevani sargramostiimi subkutaanseid annuseid 25, 70 ja 200 µg/kg ööpäevas.

Toksilisus emasloomale ilmnes annusega ≥ 25 µg/kg ööpäevas. Annustega ≥ 70 µg/kg ööpäevas täheldati hiliste resorptsioonide sagenemist ja loote kehamassi vähenemist. Annustega 200 µg/kg ööpäevas ilmnes spontaanabortide ja implantatsioonijärgse hukkumise sagemine, elujõuliste loodete vähenemine ning tiine emaka ja platsenta massi vähenemine. Embrüofetaalse toksilisuse osas täheldatava kahjuliku toimeta annusega (NOAEL) 25 µg/kg ööpäevas oli AUC esialgu (manustamisperioodi alguses) ligikaudu 2,9 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon täiskasvanule soovitatava kliinilise annusega (7 µg/kg ööpäevas).

Pre- ja postnataalse arengu uuringus manustati küülikutele 6. gestatsioonipäevast kuni 19. gestatsioonipäevani, 19. gestatsioonipäevast kuni poegimiseni või 1. laktatsioonipäevast kuni 14. laktatsioonipäevani sargramostiimi subkutaanseid annuseid 25, 70 ja 200 µg/kg ööpäevas. Toksilisust emasloomale täheldati annusega ≥ 25 µg/kg ööpäevas. Imetamise ajal manustatud annustega ≥ 25 µg/kg ööpäevas täheldati küülikutel järglaste postnataalse elulemuse vähenemist. Kui küülikutele manustati laktatsiooni ajal ja 19. gestatsioonipäevast kuni poegimiseni suuri annuseid (200 µg/kg), põhjustas see järglaste kehamassi vähenemist. Ravi annusega 200 µg/kg ööpäevas 6. gestatsioonipäevast kuni 19. gestatsioonipäevani ja 19. gestatsioonipäevast kuni poegimiseni põhjustas abortide; annusega 200 µg/kg ööpäevas 6. gestatsioonipäevast kuni 19. gestatsioonipäevani täheldati ka kogu pesakonna hukku, varajasi resorptsioone, sündinud järglaste arvu vähenemist ja poegimispäeval elusalt sündinud pesakonna suuruse vähenemist. Neonataalse toksilisuse osas täheldatava kahjuliku toimeta annus (NOAEL) puudub. Annusega 25 µg/kg ööpäevas oli AUC esialgu (manustamisperioodi alguses) ligikaudu 2,6 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon täiskasvanule soovitatava kliinilise annusega (7 µg/kg ööpäevas).

Manustamisperioodide lõpuks vähenesid süsteemsed ekspositsioonid sargramostiimivastaste antikehade moodustumise tõttu, saavutades fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu, embrüofetaalse arengu ning pre- ja postnataalse arengu uuringutes vastavalt 1-kordse, 0,2-kordse ja 0,2-kordse kliinilise ekspositsiooni.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Sargramostiimi mutageense ja kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Sahharoos

Trometamool
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lisateave:

- Kui avamata viaalid on temperatuuril kuni 25 °C, on need stabiilsed kuni 1 aasta jooksul, hoituna valguse eest kaitstult.
- Kui avamata viaalid on temperatuuril kuni 40 °C, on need stabiilsed kuni 1 kuu jooksul, hoituna valguse eest kaitstult.
- Vältida kokkupuudet tugevama kui 1 Gy ioniseeriva kiirgusega. Kui avamata viaalid puutuvad kokku kuni 1 Gy ioniseeriva kiirgusega, on need stabiilsed kuni 2 nädalat, hoituna temperatuuril kuni 40 °C valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast süsteveega (ei ole Imreplysi pakendis kaasas) manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on viis 8 ml viaali (I tüüpi läbipaistvast klaasist).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Iirimaa.
D02NT28
Tel: +353.1264.1754
E-posti aadress: info@partnertx.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1924/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Sargramostiimi efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks müelosupressiivsete kiirgusdooside tagajärjel tekkinud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi (H-ARS) ravis viib müügiloa hoidja heakskiidetud uuringuplaani alusel läbi uuringu PTX-01-001, retrospektiivse vaatlusuuringu sargramostiimi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks isikutel, kellel on olnud kokkupuude müelosupressiivsete kiirgusdoosidega pärast ioniseeriva kiirgusega õnnetust mis tahes riigis ning esitab selle tulemused.	Uuringuplaani esitamine: 30. juuni 2025 Kuupäev: uuringu lõplikud tulemused 6 kuu jooksul pärast ravimi kasutamist õnnetuse korral
Sargramostiimi efektiivsuse ja ohutuse piisava jälgimise tagamiseks müelosupressiivsete kiirgusdooside tagajärjel tekkinud ägeda kiiritussündroomi hematoloogilise alamsündroomi (H-ARS) ravis esitab müügiloa hoidja iga-aastased uuendused võimaliku uue teabega sargramostiimi efektiivsuse ja ohutuse kohta.	Uuringuplaani esitamine: ei ole kohaldatav Kuupäev: esitada iga-aastase hindamise käigus

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imreplis 250 mikrogrammi süstelahuse pulber
sargramostiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 250 µg sargramostiimi
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 250 µg sargramostiimi.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), sahharoosi, trometamooli ja vesinikkloriidhapet. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1924/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imreplys 250 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Imreplis 250 mikrogrammi süstelahuse pulber
sargramostiim
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imreplis 250 mikrogrammi süstelahuse pulber sargramostiim

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imreplis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imreplysi kasutamist
3. Kuidas Imreplysi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imreplysi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imreplis ja milleks seda kasutatakse

Imreplis sisaldab toimeainena sargramostiimi, mis sarnaneb organismi loomuliku valguga, mida nimetatakse granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleerivaks faktoriks (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). GM-CSF aitab luuüdil toota valgeliblesid ja trombotsüüte, mis on otsustava tähtsusega nakkuste vastu võitlemisel ja vigastuste paranemisel. Seda ravimit kasutatakse raviks täiskasvanutel ja lastel (alates sünnist), kellel on olnud tugev lühiajaline kokkupuude tugeva kiirgusega. Selle tagajärjel tekkinud seisundi nimetus on ägeda kiiritussündroomi vereloome-alamsündroom. Kiiritus võib veres oluliselt vähendada valgeliblede arvu (suureneb nakkusrisk), trombotsüütide arvu (põhjustab verejooksu) ja punaliblede arvu (põhjustab aneemiat ja võimalikke elundikahjustusi).

Samuti on näidatud, et sargramostiim aitab suurendada vererakkude arvu teatud verevähkidega patsientidel, kes saavad keemiaravi või kellele on tehtud luuüdi siirdamine. Nagu vähihaigetel, nii on ka kiiritusega kokku puutunud inimestel, kellel tekib ägeda kiiritussündroomi vereloome-alamsündroom, immuunsüsteem nõrgenenud ja vererakkude arv vähenenud.

2. Mida on vaja teada enne Imreplysi kasutamist

Imreplysi ei tohi kasutada

- kui olete sargramostiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas anafülaksia, inimese GM-CSF-i (sargramostiimi) või muude pärmist valmistatud toodete suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imreplysi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.

Üldine allergia on aeg-ajalt esinev tõsine reaktsioon Imreplysile. See võib hõlmata löövet kogu kehal, nõgestõbe, hingamisraskusi, kiiret pulssi, higistamist ja minestustunnet. Rasketel juhtudel võib üldine allergia olla eluohtlik. Kui te arvate, et teil on üldine allergia Imreplysi suhtes, lõpetage Imreplysi kasutamine ja võtke kohe ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.

Tugev lühiajaline ehk ootamatu kokkupuude suure kiirgusdoosiga võib tekitada eluohtliku seisundi. Imreplysi võimalikku kasulikku toimet suure kiirgusdoosi eluohtlikkuse vähendamisel tuleb kaaluda ravimi kasutamise võimalike riskidega võrreldes.

Mõned Imreplysi kõrvaltoimed võivad olla ka kiirituse või muude ravimeetodite sümptomid. Võtke kohe ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga, kui pärast Imreplysi kasutamist tekib teil ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- palavik üle 38 °C;
- mis tahes infektsiooninähud, sh külmavärinad, kurguvalu või ninakinnisus;
- hingamisraskused või vilisev hingamine, minestamine, ulatuslik nahalööve, nõgestõbi või tunne, et teil on allergiline reaktsioon;
- äkiline kehakaalu suurenemine või muud vedeliku kogunemise tunnused, näiteks sääрте või labajalgade turse;
- rindkerevalu, ebamugavustunne rindkeres või kiire või ebaregulaarne pulss.

Kui olete mures oma võimalike muude kõrvaltoimete või sümptomite pärast, võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.

Sargramostiimiga ravimise ajal peab arst, apteeker, meditsiiniõde või tervishoiutöötaja võimaluse korral jälgima teie vererakkude arvu. Analüüside tulemuste järgi võidakse teie Imreplysi annust kohandada või ravi Imreplysiga lõpetada.

Kui teil on vähk (eriti kui saate praegu vähiravi), pöörduge pärast kiiritada saamist esimesel võimalusel oma vähiarsti poole, olenemata sellest, kas olete alustanud ravi Imreplysiga või mitte.

Muud ravimid ja Imreplys

Teatage oma arstile, apteekrile, meditsiiniõele või tervishoiutöötajale, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Arst kaalub Imreplysi kasutamise kasulikkust ja riski teile ja teie lapsele.

Ei ole teada, kas sargramostiim on lootele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Imreplysi kasutamise ajal ei ole teatatud mõjust autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Imreplysi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nendega nõu.

Imreplysi manustamine peab toimuma **niipea kui võimalik** pärast tugevat lühiajalist kokkupuudet suurte kiirgusdoosidega.

Allpool on näidatud naha alla süstitava (subkutaanne süst) Imreplysi soovitatav annus.

- 7 µg/kg lastele ja noorukitele kehakaaluga üle 40 kg ning täiskasvanutele
- 10 µg/kg lastele ja noorukitele kehakaaluga 15...40 kg
- 12 µg/kg vastsündinutele, imikutele või lastele kehakaaluga alla 15 kg

Teie arst, apteeker, meditsiiniõde või tervishoiutöötaja ütleb teile, kui suur on teile või teie lapsele süstitav kogus.

Teie arst, apteeker, meditsiiniõde või tervishoiutöötaja ütleb teile, kui kaua on vaja teid või teie last Imreplysiga ravida, kuni vereanalüüsides on kindlaks tehtud piisavalt suurenenud vererakkude arv. Kui vererakkude arvu määramiseks ei ole võimalik teha vereanalüüsi, võib ravi Imreplysiga lõpetada pärast 23-päevast järjestikust ravi.

Patsiendi individuaalne annus (µg)	Patsiendi individuaalne annus (µg) = kehakaal (kg) × annus µg/kg
	• Algannuse arvutamisel tuleb alati kasutada tegelikku kehakaalu ravi alustamisel. • Jagage kogu µg-de arv 250 µg/ml-ga, et määrata vajalik ml-te arv.
Näide: täiskasvanu või laps või nooruk, > 40 kg (80 kg kehakaalu kohta)	Patsiendi individuaalne annus (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Vaja on 560 µg Imreplysi, st 2 viaali Imreplysi ja osa kolmandast viaalist (kolmandasse viaali allesjäänud ravim tuleb ära visata). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Seega võib vajalik olla 3 ml süstal.
Näide: laps või nooruk, 15...40 kg (kehakaal 20 kg)	Patsiendi individuaalne annus (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Vaja on 200 µg Imreplysi, st osa ühest Imreplysi viaalist (viaali allesjäänud ravim tuleb ära visata). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Seega võib vajalik olla 1 ml süstal.
Näide: vastsündinu, imik või laps, < 15 kg (kehakaal 5 kg)	Patsiendi individuaalne annus (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Vaja on 60 µg Imreplysi, st osa ühest Imreplysi viaalist (viaali allesjäänud ravim tuleb ära visata). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Seega võib vajalik olla 1 ml süstal.
Teie annus	Patsiendi individuaalne annus (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg ____ µg Imreplysi on vaja (____ viaali ja osa [1 või 0] viaalist [kui on vaja kasutada osa viaalist, tuleb viaali allesjäänud ravim ära visata]). $\text{____ } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{____ ml}$. Seega võib vajalik olla ____ ml süstal.

Kui te süstite Imreplysi rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge esimesel võimalusel arsti, apteekri, meditsiiniõde või tervishoiutöötaja poole. Tervishoiutöötaja võib pidada vajalikuks teid jälgida.

Kui te unustate Imreplysi annuse manustada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel sargramostiimi kasutavatel patsientidel võivad tekkida soovimatud kõrvaltoimed, millest enamik on kerged kuni mõõdukad ja mitte tõsised.

Kõige tõsisem kõrvaltoime on tõsine allergiline reaktsioon (sh anafülaksia); sel juhul lõpetage Imreplysi kasutamine ja võtke kohe ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.

Muud olulised kõrvaltoimed on kõrge palavik (üle 38 °C), infektsiooni tunnused (nt külmavärinad, kurguvalu, ninakinnisus, nohu), hingamisraskused või vilisev hingamine, minestustunne, ulatuslik nahalööve või nõgestõbi või muud allergilise reaktsiooni tunnused, äkiline kehakaalu suurenemine, sääarte või labajalgade turse või muud vedeliku kogunemise tunnused, rindkerevalu, ebamugavustunne rindkeres või kiire või ebaregulaarne pulss. Kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest, võtke kohe ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või tervishoiutöötajaga.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):

kõhulahtisus, oksendamine, gripilaadne tunne, väsimus- või nõrkustunne, lihasevalud, kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes, peavalu, seljavalu, kehakaalu vähenemine, kõhuvalu, seedetrakti verejooks, luuvalu, maoärritus, veriokse, liigesevalu, üldine kehavalu, kurguvalu, pinge- või muretunne ja silmaverejooks.

Umbes 1...4 tundi pärast süstimist võib teil tekkida ka kerge palavik (alla 38 °C), Imreplysi süstekohas võib tekkida turse, punetus ja/või ebamugavustunne. Nahk võib muutuda punetavaks, valulikuks või turseliseks. See võib viidata reaktsioonile süstekohas. Selle pärast ei ole tavaliselt vaja sargramostiimi kasutamist lõpetada. Reaktsiooni tekkimisel süstekohas võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või muu tervishoiutöötajaga. Edasiste reaktsioonide vältimiseks süstekohas võib kasutada järgmisi meetodeid.

- Võtke Imreplys ja süstevesi külmkapist välja vähemalt 30 minutit enne plaanitavat süsti ning laske neil enne süstimist toatemperatuurini soojeneda.
- Kasutage iga kord eri süstek kohta.
- Vältige naha hõõrumist enne või pärast süstimist.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Veresoonte laienemine.

Kui olete mures nende või mis tahes muude kõrvaltoimete pärast, võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega või muu tervishoiutöötajaga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, sealhulgas selline, mida selles infolehes ei ole loetletud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega või muu tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imreplysi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaalid originaalvälispakendis valguse eest kaitstult.

Eritingimused

- Kui avamata viaalid on temperatuuril kuni 25 °C, on need stabiilsed kuni 1 aasta, hoituna valguse eest kaitstult.

- Kui avamata viaalid on temperatuuril kuni 40 °C, on need stabiilsed kuni 1 kuu, hoituna valguse eest kaitstult.
- Vältida kokkupuudet tugevama kui 1 Gy ioniseeriva kiirgusega. Kui avamata viaalid puutuvad kokku kuni 1 Gy ioniseeriva kiirgusega, on need stabiilsed kuni 2 nädalat, hoituna temperatuuril kuni 40 °C valguse eest kaitstult.

Kui teil ei ole külmkappi, võite avamata ravimpreparaati säilitada toatemperatuuril (15 °C...25 °C) kuni üks aasta. Imreplysi avamata viaale, mida on hoitud temperatuuril üle 25 °C ja mitte üle 40 °C, võib säilitada kuni üks kuu.

Pärast süstevees lahustamist võib Imreplysi lahust säilitada külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imreplys sisaldab

- Toimeaine on sargramostiim. Üks klaasviaal sisaldab 250 µg sargramostiimi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 250 µg sargramostiimi.
- Teised abiained on mannitool (E421), sahharoos, trometamool ja vesinikkloriidhape.

Kuidas Imreplys välja näeb ja pakendi sisu

Imreplysi süstelahuse pulber (süstelahuse pulber) on valge lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse karbis, mis sisaldab viit 250 µg üheannuselist klaasviaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kuidas Imreplysi ette valmistada ja süstida

Imreplys süstitakse naha alla (subkutaanne süst). Teie arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja ütleb teile, kui suur kogus (ml) tuleb süstida.

Järgige kõiki arsti, apteekri, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja juhiseid. Ärge muutke oma annust ega lõpetage Imreplysi manustamist, kui arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja ei ole andnud juhist seda teha.

Imreplysi viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Olenevalt patsiendi kehakaalust võib olla igaks annuseks vaja rohkem kui ühte Imreplysi viaali. Näiteks kui täiskasvanud patsiendi kaal on 80 kg, on vaja kolme Imreplysi viaali ja iga viaali jaoks on vaja ravimi lahustamiseks süstevett.

Allpool on loetelu vajalikest esemetest, mis Imreplysi pakendis **ei sisaldu**, kuid on vajalikud nõuetekohaseks manustamiseks.

- Süstevesi viaalis või ampullis (see on erilist tüüpi vesi, mis on toodetud spetsiaalselt süsteravimite ettevalmistamiseks).
- Ühekordselt kasutatav mõõtetähistega süstal ja nõel süstevee lisamiseks, et lahustada viaalis olev Imreplys. Kui kasutatakse klaasampullis olevat süstevett, tuleb kasutada filternõela.
- Ühekordselt kasutatav süstal ja nõel Imreplysi lahuse annuse süstamiseks pärast süsteveega lahustamist. NB! Õige süstla valimisel on oluline jälgida, et süstal oleks vajaliku ravimikoguse süstimiseks piisava suurusega. Tavalised süstla suurused (kogumaht) on 2 ml, 3 ml ja 5 ml.
- Alkoholitampoonid süstekoha naha puhastamiseks ning viaali(de) ja/või ampulli(de) ülaosa puhastamiseks.
- Vati- või marlitampoon.
- Plaaster.
- Mahuti nõela ja süstla kõrvaldamiseks.

Manustab hooldaja / isemanustamine

Imreplysi võib manustada patsient ise või tema hooldaja.

Põhjalikud juhised Imreplysi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja ravimi manustamiseks on pakendi infolehe lõigus 3 „Kuidas Imreplysi kasutada“.

Imreplysi viaale ja nõuetekohaseks manustamiseks mõeldud esemeid tuleb hoida laste eest kättesaamatus kohas.

1. etapp: tehke ettevalmistused

Peske käed hoolikalt vee ja seebiga. Kuivatage puhta rätikuga.

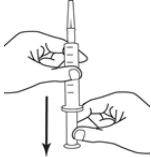
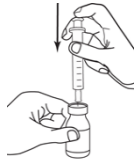
Vaadake Imreplysi viaali ja muude tarvikute kõlblikkusaegu veendumaks, et nende kõlblikkusaeg ei ole möödas.

Igaks annuseks asetage vajalik Imreplys viaal ja süstevesi puhtale, hästi valgustatud pinnale ning laske neil enne süstimiseks ettevalmistamist toatemperatuurini soojeneda.

- **Ärge** proovige ravimeid soojendada soojusallika, näiteks kuuma vee või mikrolaineahju abil.
- **Ärge** jätke Imreplysi viaali/viaale otsese valguse kätte. Hoidke viaal(id) kuni kasutamiseni karbis.
- **Ärge** Imreplysi loksutage.

Eemaldage igalt Imreplysi viaalilt tumesinine plastkork ja igalt süstevee viaalilt kork / ülemine osa. Ärge eemaldage viaalide punnkorke. Ärge eemaldage viaali ülaosa ümber olevat hõbedast metallrõngast. <i>Joonisel on näidatud etapp Imreplysi viaaliga.</i> Kui kasutate süstevee ampulli/ampulle, puhastage need enne avamist alkoholiga immutatud lapiga. Klaasampulli avamiseks tuleb seda hoida püstiasendis. Veenduge, et ampulli kaelaosast on kogu vedelik eemaldatud. Kui ei ole, nipsutage kergelt ampulli ülaosale, kuni vedelik voolab alla ampulli tagasi. Kui ampullil on täpp, veenduge, et täpp jääb teist teisele poole. Hoidke ampulli marlilapi või paberrätiga, kaitstes oma sõrmi. Hoides ampulli ühes käes, murdke teise käega ampulli kael endast teisele poole. Plastampulli kasutamisel keerake ampulli ülaosa, kuni see lahti tuleb.	
Puhastage iga viaali punnkork uue alkoholitampooniga. Laske viaalil õhu käes kuivada (ärge sellele puhuge).	

2. etapp: tõmmake süstevesi süstlasse

Korrake 2. ja 3. etappi iga Imreplysi viaaliga, mis on teie annuseks vajalik, nagu arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja on määranud. Süstevee süstlasse tõmbamiseks võtke nõel ja süstal. Klaasampulli kasutamisel tuleb kasutada filternõela. Kui nõel ei ole süstla külge kinnitatud, kinnitage see süstlale ilma nõelalt korki pealt võtmata. <u>Kui kasutate süstevett viaalis:</u> Tõmmake nõelakork pealt otsesuunas ja endast eemale. Ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Tõmmake süstla kolbi tagasi, et tõmmata süstlasse 1 ml õhku.	
Sisestage nõel otse süstevee viaali kummist punnkorgi keskest. Suruge süstla kolbi alla, et suruda kogu õhk süstlast viaali. Hoidke sõrme kolvil, et õhk süstlasse tagasi ei pääseks. Hoidke nõela viaalis ja keerake viaal alaspidi. Veenduge, et nõela ots oleks vedelikuga kaetud.	
Hoidke viaali alaspidi ja tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, kuni süstla silindris on 1 ml süstevett, seejärel eemaldage süstal ja nõel viaalist. Kui süstlas on õhumulle, koputage õrnalt sõrmega süstla silindrile, kuni õhumullid tõusevad süstla nõelapoolsesse otsa. Suruge kolbi ettevaatlikult üles, et suruda õhumullid süstlast välja. Korrake seda toimingut vastavalt vajadusele, kuni süstlas on 1 ml süstevett ilma õhumullideta. Lahutage kinnitatud nõelaga süstal viaalist, visake viaal ära ja jätkake 3. etapiga. <u>Kui kasutate süstevett ampullis:</u> Tõmmake filternõelalt kork pealt ära otsesuunas ja endast eemale. Ärge laske nõelal millegi vastu puutuda.	

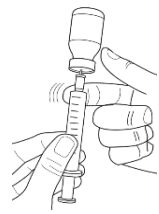
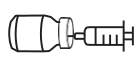
Sisestage filternõel otse süstevee ampulli. Veenduge, et filternõela ots oleks vedelikuga kaetud. Tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, kuni süstla silindris on 1 ml süstevett. Kui süstlas on õhumulle, eemaldage süstal ampullist koos kinnitatud filternõelaga ja suunake see ülespoole. Koputage õrnalt sõrmega süstla silindrile, kuni õhumullid tõusevad süstla nõelapoolsesse otsa. Suruge kolbi ettevaatlikult üles, et suruda õhumullid süstlast välja. Korrake seda toimingut vastavalt vajadusele, kuni süstlas on 1 ml süstevett ilma õhumullideta. Lahutage filternõel süstlast. Järgmiseks etapiks kinnitage uus nõel (filter ei ole vajalik). Visake ampull ära ja jätkake 3. etapiga.	
--	---

3. etapp: lahustage Imreplysi pulber süsteveega, mille tõmbasite 2. etapis süstlasse

Sisestage süsteveega süstla nõel läbi Imreplysi viaali kummist punnkorgi keskosa. Suruge süstla kolbi aeglaselt alla, kuni kogu süstlas olnud süstevesi on Imreplysi viaalis. Tõmmake nõel koos süstlaga täielikult Imreplysi viaalist välja ning visake nõelte ja süstalde jäätmemahutisse.	
Hoides Imreplysi viaali tasasel pinnal püsti, keerutage Imreplysi viaali õrnalt ringi, kuni pulber on täielikult lahustunud ning lahus on selge ja värvitu. Ärge loksutage viaali. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb seda hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C ja kasutada ära 24 tunni jooksul. Mitte hoida temperatuuril üle 8 °C. Mitte lasta külmuda. Korrake 2. ja 3. etappi iga Imreplysi viaaliga, mis on teie annuseks vajalik, nagu arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja on määranud.	

4. etapp: tõmmake Imreplysi lahus süstlasse

Vaadake oma retsept üle, et kinnitada, millises mahus (ml) Imreplysi lahust teil tuleb naha alla süstida.	
Asetage Imreplysi lahuse viaal(id) tasasele pinnale. Kui viaal(id) on külm(ad), laske ravimil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda. Puhastage Imreplysi iga viaali punnkork uue alkoholitampooniga. Laske õhu käes kuivada.	
Võtke nõel ja süstal Imreplysi lahuse süstlasse tõmbamiseks. Kui nõel ei ole süstla külge kinnitatud, kinnitage see süstlale ilma nõelalt korki pealt võtmata. Tõmmake nõelalt kork pealt ära otsesuunas ja endast eemale. Ärge laske nõelal millegi vastu puutuda.	
Hoidke Imreplysi lahuse viaali tasasel pinnal püsti ja sisestage nõel läbi punnkorgi keskosa otse alla.	

Hoidke nõela viaalis ja keerake viaal alaspidi (vajadusel). Veenduge, et nõela ots oleks Imreplysi lahusega kaetud. Tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, et täita süstla silinder õige koguseni (ml), mis vastab teie retseptile märgitud annusele. Võite vajada mitut viaali Imreplysi lahust.	
Hoidke nõela viaalis ja kontrollige, et süstlas poleks õhumulle. Kui süstlas on õhumulle, koputage õrnalt sõrmega süstla silindril, kuni õhumullid tõusevad süstla ülemisse ossa. Suruge kolbi ettevaatlikult üles, et suruda õhumullid süstlast välja. Hoidke nõelaotsa vedelikus ja tõmmake kolb tagasi süstla silindril oleva numbrini, mis vastab teie annusele (ml). Korrake neid toiminguid vastavalt vajadusele.	
Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige annus. On oluline, et kasutaksite täpselt seda annust, mille on teile määranud arst, apteeker, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja. ÄRGE tõmmake nõela viaalist välja. Asetage viaal külili nii, et nõel jääb viaali.	

5. etapp: valige ja valmistage ette süstekoht

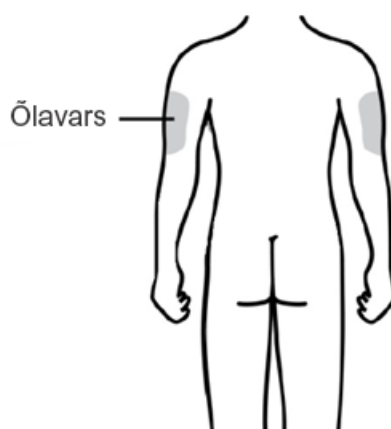
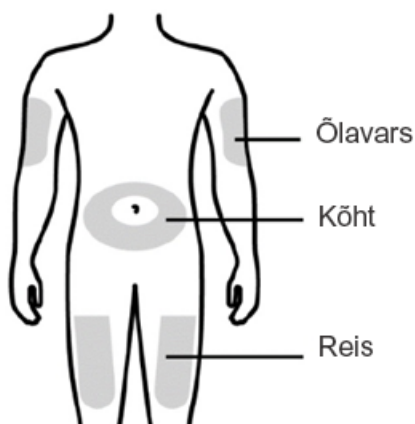
Puhastage plaanitav süstekoht ja selle vahetu ümbrus alkoholitampoonega. Laske nahal kuivada. Ärge puudutage seda piirkonda enne süstimist uuesti.

Ärge kasutage sama süstekohta, mida kasutasite eelmiseks süstiks. **Vältige** süstimist piirkondadesse, kus nahk on põletusega või haavadega (haavanditega), valulik, verevalumitega, punetav või kõva. Vältige süstimist armide või venitusarmidega piirkondadesse.

Süstimiseks võite kasutada ükskõik millist järgmistest kohtadest:

- reis;
- kõht, välja arvatud 5 cm ala naba ümbruses;
- õlavarre tagumine osa (ainult siis, kui süstib keegi teine).

Imikutel ja lastel on eelistatav manustamiskoht reis.



6. etapp: süstige Imreplysi lahus naha alla (subkutaanselt)

Eemaldage viaalist nõel koos süstlaga, mis sisaldab teile määratud Imreplysi annust. Võtke süstekoht pöidla ja nimetissõrme vahele volti. Olge ettevaatlik, et mitte puudutada süstekohta ennast. Hoidke nahk süstimise ajal voltis. Hoidke teises käes süstalt. Sisestage nõel 45...90-kraadise nurga all kiiresti nahasse. Mida kiiremini nõela nahavolti sisestate, seda vähem on ebamugavustunnet või valu. Vajutage aeglaselt ja pidevalt süstla kolbi, kuni kogu Imreplysi lahus on süstitud. Kui see on tehtud, tõmmake nõel õrnalt nahast välja. Kui süstekohas on verd, katke see vati- või marlitampooniga. Vajadusel kinnitage vati- või marlitampoon plaastriga. Ärge hõõruge süstekohta.	
---	--

7. etapp: nõuetekohane kõrvaldamine

Toimige järgmiselt: kõrvaldage kõik tarvikud nõuetekohaselt, nagu allpool kirjeldatud. Pärast ühekordset kasutamist • Visake nõelaga süstal kohe nõelte ja süstalde jäätmemahutisse. • Visake kasutatud Imreplysi viaal kohe sobivasse jäätmemahutisse. • Veenduge, et kõik muud materjalid visatakse õigetes jäätmemahutitesse. Süstalt, nõela, Imreplysi viaali ja süstevett ei tohi kasutada korduvalt. Kui teil ei ole nõelte või süstalde jäätmahutit, võite kasutada majapidamises leiduvat torke- ja lekkekindlat mahutit. Tähtis! Hoidke nõelte ja süstalde jäätmemahutit alati lastele kättesaamatus kohas.	
--	--

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL TINGIMUSTEL ANDMISE

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.