

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Imreplys 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 250 µg sargramostima*.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 250 µg sargramostima.

*Sargramostim je ljudski faktor rasta koji stimulira kolonije granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor*, GM-CSF) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u sustavu ekspresije kvasca (*S. cerevisiae*).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Liofilizirani, bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imreplys je indiciran za liječenje bolesnika svih dobi koji su akutno izloženi mijelosupresivnim dozama zračenja s hematopoetskim subsindromom akutnog radijacijskog sindroma (engl. *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS).

Imreplys treba koristiti u skladu sa službenim preporukama za radiološke/nuklearne hitne slučajeve.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Imreplys treba započeti što je prije moguće u bilo koje odrasle osobe, adolescenta, djeteta ili dojenčeta koji su bili akutno izloženi mijelosupresivnim dozama (veće od 2 greja [Gy]) zračenja kod kojih se sumnja na H-ARS na temelju kliničkih znakova i simptoma ili koji imaju potvrđeni H-ARS na temelju laboratorijskih pretraga. Ako je moguće, potrebno je dobiti početnu kompletnu krvnu sliku (KKS) s diferencijalnom.

Ako je moguće, procijenite apsorbiranu dozu zračenja bolesnika (tj. razinu izloženosti zračenju) na temelju informacija tijela javnog zdravstva, biodozimetrije ako je dostupna ili kliničkih značajki i laboratorijskih nalaza kao što su kinetika deplecije limfocita.

Liječenje se ne smije obustaviti ako se sumnja na ili se dijagnosticira H-ARS čak i ako se apsorbirana doza zračenja procjenjuje na nižu od 2 Gy. Primjena lijeka Imreplys se ne smije odgađati ako KKS nije lako dostupna ili se ne može procijeniti apsorbirana doza zračenja.

Doziranje

Imreplys se primjenjuje jednom dnevno kao supkutana injekcija, a doziranje se temelji na tjelesnoj težini kako slijedi:

- 7 mikrograma/kg u djece i adolescenata tjelesne težine veće od 40 kg i u odraslih
- 10 mikrograma/kg u djece i adolescenata tjelesne težine od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrograma/kg kod novorođenčadi, dojenčadi ili djece tjelesne težine manje od 15 kg

Vidjeti *Odgovor na liječenje* za smjernice koje se odnose na trajanje liječenja lijekom Imreplys.

Prilagodba doze

Za nuspojave 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.8), dozu lijeka Imreplys treba smanjiti na 50 % ili prekinuti dok se nuspojava ne povuče, a zatim nastaviti s primjenom 50 % doze. Potrebno je uvesti i po potrebi nastaviti druge mjere za zbrinjavanje nuspojava. Ako nuspojava 3. ili 4. stupnja potraje ili se ponavlja nakon prilagodbe/nastavka primjene doze, Imreplys treba trajno prekinuti.

Za nuspojave 1. ili 2. stupnja (vidjeti dio 4.8), primjenu sargramostima treba nastaviti uz pomno praćenje bolesnika i zbrinjavanje nuspojava.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba u dobi ≥ 65 godina.

Odgovor na liječenje

Treba prikupiti osnovnu KKS s diferencijalnom, a zatim serijske KKS otprilike svaki treći dan (kada je to moguće) dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne ostane veći od $1000/\text{mm}^3$ tijekom 3 uzastopne KKS. Nakon prvog postignuća ABN-a većeg od $1000/\text{mm}^3$, serijsku KKS treba prikupljati svakodnevno (kada je to moguće) kako bi se izbjeglo nepotrebno liječenje i smanjio bilo kakav rizik od leukocitoze (vidjeti dio 4.4). Ne smije se odgađati početak ili nastavak primjene lijeka Imreplys ako KKS nije dostupna.

Primjenu lijeka Imreplys treba nastaviti dok ABN ne ostane veći od $1000/\text{mm}^3$ tijekom 3 uzastopne KKS ili prijeđe $10\,000/\text{mm}^3$ nakon najnižeg broja izazvanog zračenjem. Ako KKS nisu dostupne ili u odsutnosti odgovora na liječenje, primjena lijeka Imreplys se može prekinuti nakon 23 uzastopna dana doziranja.

Način primjene

Imreplys treba primijeniti supkutano u trbuh, bedro ili nadlakticu.

Imreplys se može primijeniti samostalno ili uz pomoć njegovatelja.

Imreplys se mora rekonstituirati u 1 ml vode za injekcije. Upute za pripremu i primjenu rekonstituiranog Imreplys praška nalaze se u uputi o lijeku, dio 3, „Kako koristiti Imreplys“.

4.3 Kontraindikacije

Povijest ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, na ljudski GM-CSF ili proizvode dobivene od kvasca ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Imreplis se može koristiti zajedno s drugom potpornom skrbi za liječenje H-ARS-a.

S obzirom da mehanizam toksičnosti zračenja počinje u vrijeme izlaganja, liječenje lijekom Imreplis treba započeti što je prije moguće nakon izlaganja zračenju. Međutim, ispitivanja djelotvornosti sargramostima kada se primjenjuje ranije od 24 sata nakon izlaganja mijelosupresivnim dozama zračenja nisu provedena na modelu velikih životinja s H-ARS-om induciranim ozračivanjem cijelog tijela (engl. *total body irradiation*, TBI).

Preosjetljivost i anafilaksa

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, prijavljene su sa sargramostimom. Liječenje sargramostimom treba prekinuti u osoba koje su doživjele anafilaksu nakon prethodne doze sargramostima.

Hemodinamički edem, izljevi i preopterećenje tekućinom

Edem, sindrom kapilarnog curenja te pleuralni i/ili perikardijalni izljev prijavljeni su u bolesnika nakon primjene sargramostima u hematološkim stanjima.

U bolesnika s već postojećim pleuralnim i perikardijalnim izljevima primjena sargramostima može pogoršati zadržavanje tekućine. Zadržavanje tekućine povezano sa ili pogoršano sargramostimom bilo je reverzibilno nakon privremenog prekida primjene ili smanjenja doze sargramostima sa ili bez terapije diuretikom.

Imreplis treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s već postojećim zadržavanjem tekućine, plućnim infiltratima ili kongestivnim zatajenjem srca. Tijekom primjene sargramostima potrebno je pažljivo pratiti tjelesnu težinu i status hidratacije.

Supraventrikularne aritmije

Supraventrikularna aritmija prijavljena je u nekontroliranim ispitivanjima tijekom primjene sargramostima u hematološkim stanjima, osobito u bolesnika s prethodnom anamnezom srčane aritmije. Te su aritmije bile reverzibilne nakon prekida liječenja. Imreplis treba koristiti s oprezom u bolesnika s već postojećom srčanom bolešću. Ako se primijeti bilo koja nova ili pogoršana aritmija, potrebno je konzultirati liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

Potencijalni učinak na zloćudne stanice

Sargramostim je faktor rasta koji stimulira normalne mijeloične prekursore. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da sargramostim može djelovati kao faktor rasta za bilo koji tip tumora, osobito mijeloične zloćudne bolesti. Bolesnike s već prisutnim rakom ili poviješću raka treba liječiti lijekom Imreplis što je prije moguće nakon izlaganja zračenju zbog životno ugrožavajuće prirode izloženosti i konzultirati onkologa što je prije moguće.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost.

Liječenje sargramostimom u osoba koje nisu bile izložene mijelosupresivnim dozama zračenja može inducirati neutralizirajuća protutijela protiv lijeka koja mogu biti povezana s trajanjem izloženosti sargramostimu.

Rizik od leukocitoze

Broj bijelih krvnih stanica od $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ uočen je u bolesnika koji su primali sargramostim za hematološka stanja. Nakon prekida terapije sargramostimom, leukocitoza se povukla u roku od 3 do 7 dana. Ako broj bijelih krvnih stanica prijeđe $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ u bilo kojeg bolesnika, primjenu lijeka Imreplys treba odmah prekinuti.

Ograničenja učinkovitosti

Učinkovitost sargramostima može biti ograničena u imunokompromitiranih bolesnika i onih s osnovnim stanjima koja utječu na funkciju koštane srži. Bolesnici s već postojećom supresijom koštane srži, poput onih s hematološkim zloćudnim bolestima, autoimunim poremećajima ili onih koji su podvrgnuti kemoterapiji / terapiji zračenjem, mogu pokazati suboptimalni odgovor na sargramostim zbog smanjenih rezervi progenitorskih stanica ili smanjene hematopoeze. Osim toga, postoji neizvjesnost u pogledu djelotvornosti sargramostima kod osoba koje su akutno izložene visokoj dozi zračenja koja prelazi 7,3 Gy (vidjeti dio 5.1, neklinička djelotvornost). Izloženost visokim dozama zračenja može uzrokovati nepovratno zatajenje koštane srži, ograničavajući potencijalnu korist lijeka Imreplys u promicanju hematopoetskog oporavka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dostupni su ograničeni podaci o interakcijama s lijekovima. Bolesnici koji primaju i sargramostim i lijekove koji induciraju leukocitozu (npr. kortikosteroide, druge faktore stimulacije kolonija, litij) mogu imati povećani rizik od leukocitoze (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Akutna izloženost mijelosupresivnim dozama zračenja sama po sebi ima toksični učinak na plodnost i embrionalni/fetalni razvoj. To treba uzeti u obzir za kliničku prosudbu o primjeni lijeka Imreplys u trudnica i/ili dojilja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sargramostima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Imreplys se može koristiti kod trudnica s H-ARS-om ako je klinički potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sargramostim/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Dojenje se može uzeti u obzir tijekom liječenja lijekom Imreplys, imajući u vidu da novorođenčad također može trebati liječenje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o sargramostimu i plodnosti kod ljudi. Ispitivanja na kunićima pokazala su štetne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imreplis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sigurnost sargramostima procijenjena je pomoću svih dostupnih izvora, uključujući klinička ispitivanja u odraslih i djece u raznim indikacijama, ispitivanja na zdravim ljudskim dobrovoljcima, poticane i spontane prijave i događaje opisane u literaturi.

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja sargramostimom bile su:

- Ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu
- Hemodinamički edem, izljevi i preopterećenje tekućinom
- Supraventrikularne aritmije

Najčešće nuspojave uočene kod bolesnika s hematološkim karcinomom liječenih s intravenski primijenjenim sargramostimom su: vrućica (bez infekcije; do 95 %), proljev (do 88 %), povraćanje (do 84 %), kožne reakcije (do 77 %), osip (do 70 %), astenija (do 69 %), odstupanja u metaboličkim laboratorijskim pretragama (do 58 %), malaksalost (do 58 %), visoka razina glukoze (do 49 %), bol u abdomenu (do 38 %), gubitak težine (do 37 %), niska razina albumina (do 36 %), pruritus (do 23 %), krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (do 27 %), zimica (do 25 %), faringitis (do 23 %), bol u kostima (do 21 %), bol u prsnom košu (do 15 %), hipomagnezijemija (do 15 %), hematemeza (do 13 %), artralgijs (bol u zglobovima; do 11 %), anksioznost (do 11 %), krvarenje u oku (do 11 %). Kod nekih ispitanika, osnovne bolesti mogle su doprinijeti pojavi tih nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Tablični prikaz nuspojava temelji se na 5 kliničkih ispitivanja u 182 bolesnika s hematološkim tumorima gdje su bijele krvne stanice pogođene slično onome što se događa tijekom akutne izloženosti mijelosupresivnim dozama zračenja. U tim ispitivanjima, sargramostim je primijenjen intravenski.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u odraslih i djece s hematološkim tumorima liječenim intravenskim sargramostimom u kontroliranim kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Anksioznost				
Poremećaji oka	Krvarenje u oku				
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Faringitis				
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu				
	Proljev				

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
	Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta				
	Hematemeza				
	Povraćanje				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus				
	Osip				
	Kožne reakcije				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima				
	Artralgija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija				
	Bol u prsnoj koži				
	Zimica				
	Vrućica (bez infekcije)				
	Malaksalost				
	Gubitak težine				
Pretrage	Visoka razina glukoze				
	Niska razina albumina				
	Hipomagnezijemija				
	Odstupanja u nalazima testova metaboličke funkcije, nespecificirana				

Pedijatrijska populacija

Ukupno su 332 pedijatrijska ispitanika liječena intravenskim sargramostimom u 15 kliničkih ispitivanja kod hematoloških stanja, nedonoščadi i Crohnove bolesti od kojih je 5 bilo kontrolirano. 190 bolesnika bilo je u dobi od 0-1 mjeseca, 6 bolesnika bilo je u dobi od > 1 mjeseca do < 2 godine, 1 bolesnik bio je u dobi < 1 godine (nije drugačije navedeno), 86 bolesnika bilo je u dobi od 2 do < 12 godina, a 49 bolesnika bilo je u dobi od 12 do < 18 godina. Ukupni sigurnosni profil bio je sličan onom opaženom u odraslih.

Nuspojave lijeka prijavljene kod supkutane primjene sargramostima

Dodatne nuspojave opažene su u kliničkim ispitivanjima na zdravim odraslim dobrovoljcima i djeci s Crohnovom bolešću, gdje je većini bolesnika sargramostim primjenjivan supkutano. Iz tih ispitivanja, pored Tablice 1, nuspojave uključuju reakcije na mjestu primjene injekcije (do 91 %), glavobolju (do 50 %), bolove u leđima (do 47 %), mučninu (do 23 %), grčeve u abdomenu (do 17 %), dispneju (do 12 %) i opću bol u tijelu (do 13 %).

Poticane i spontane prijave te događaji prijavljeni u literaturi u bolesnika liječenih sargramostimom (s različitim putevima primjene)

Najčešće nuspojave bile su vrućica, reakcija na mjestu primjene injekcije, dispneja, mučnina, bol u prsnoj koži, povraćanje, proljev, zimica, osip, hipotenzija, bol u abdomenu, febrilna neutropenija, sepsa, upala pluća, omaglica i sinkopa.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, hemodinamski edem, izljeve i preopterećenje tekućinom te supraventrikularne aritmije, zabilježene su kod primjene sargramostima u različitim zdravstvenim stanjima.

Nisu zapažene sveukupne razlike u sigurnosnom profilu između izvješća u odraslim i pedijatrijskim populacijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Doze do 100 µg/kg/dan (4000 µg/m²/dan ili oko 16 puta više od preporučene doze) primijenjene su na 4 bolesnika sa čvrstim tumorima u nekontroliranom ispitivanju faze 1 kontinuiranom intravenskom infuzijom tijekom 7 do 18 dana. Uočena su povećanja broja bijelih krvnih stanica do 200 000 stanica/mm³.

Prijavljene su dispneja, malaksalost, mučnina, vrućica, osip, tahikardija, respiratorni poremećaj, trombocitopenija, glavobolja i zimica koji su bili reverzibilni nakon prekida primjene sargramostima.

U slučaju predoziranja, prekinite terapiju lijekom Imreplis i pratite povećanje broja bijelih krvnih stanica i respiratorne simptome kod bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulansi, faktori stimulacije kolonije, ATK oznaka: L03AA09

Mehanizam djelovanja

Sargramostim je rekombinantni ljudski GM-CSF. Vezanje na receptore GM-CSF-a izražene na površini ciljanih stanica (hematopoetske progenitorske i zrele imunosne stanice) pokreće unutarstaničnu signalnu kaskadu koja inducira stanične odgovore (tj. podjelu, sazrijevanje, aktivaciju). GM-CSF je multilinijski faktor i, pored učinaka ovisnih o dozi na mijelomonocitnu liniju, može potaknuti proliferaciju i sazrijevanje megakariocitnih i eritroidnih progenitora.

Neklinička djelotvornost

Ispitivanja djelotvornosti sargramostima za indikaciju H-ARS-a nisu se mogla provesti na ljudima jer je provođenje takvih ispitivanja u suprotnosti s općeprihvaćenim načelima medicinske etike, a terenska ispitivanja nakon slučajnog ili namjernog izlaganja dozama ionizirajućeg zračenja opasnim po život nisu moguća. Stoga su provedena 3 odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja (tj. randomizirana, slijepa, placebom kontrolirana) na dobro karakteriziranom modelu H-ARS-a induciranog ozračivanjem cijelog tijela u rezus majmuna.

U tim je ispitivanjima pružena minimalna potporna skrb, oponašajući okruženje s ograničenim resursima nakon radiološkog i/ili nuklearnog incidenta s masovnim žrtvama. Nisu bili pruženi puna krv, krvni proizvodi ili individualizirani antibiotici.

U svim ispitivanjima, rezus majmuni su dobili 7 µg/kg u obliku jedne supkutane injekcije dnevno, što je klinička preporučena doza za odrasle izložene mijelosupresivnim dozama zračenja (vidjeti dio 4.2).

Primarni dokaz djelotvornosti sargramostima sažet je u tablicama u nastavku.

Tablica 2: Randomizirano, slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u rezus majmuna (Ispitivanje 1)

Ustroj	Randomizirano, slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje djelotvornosti provedeno na rezus majmunima
Broj životinja	108 neljudskih primata (54 mužjaka, 54 ženke). Životinje izložene 6,55 Gy (36 mužjaka:36 ženki) ili 7,13 Gy (18 mužjaka:18 ženki)
Randomizacija	Neljudski primati randomizirani za primanje sargramostima (7 µg/kg/dan) ili placeba (voda za injekcije). Liječenje je započelo 48 ± 1 sat nakon TBI-ja i nastavilo se svakodnevno sve do ABN-a ≥ 1000 stanica/µl tijekom 3 uzastopna dana ili ABN-a $\geq 10\,000$ stanica/µl
Doza zračenja	6,55 i 7,13 Gy
Primarna mjera ishoda	60-dnevno preživljenje nakon zračenja
Rezultati	
Rezultati primarne mjere ishoda (6,55 Gy TBI)	Sargramostim je značajno povećao preživljenje od 60 dana: 28/36 (77,8 %) preživjelo je u usporedbi s 15/36 (41,7 %) u kontrolnoj skupini ($p = 0,0018$, Fisherov egzaktni jednostrani)
Rezultati primarne mjere ishoda (7,13 Gy TBI)	Sargramostim je poboljšao preživljenje od 60 dana: 11/18 (61,1 %) je preživjelo u usporedbi s 3/18 (16,7 %) u kontrolnoj skupini ($p = 0,0076$, Fisherov egzaktni jednostrani)
Rezultati sekundarne mjere ishoda	Sargramostim je poboljšao stope oporavka leukocita, neutrofila i trombocita pri obje doze zračenja (6,55 i 7,13 Gy). Također je zabilježeno smanjenje učestalosti bakterijskih infekcija.
Prosječno trajanje izloženosti lijeku	17,6 dana (raspon od 12 do 23) [6,55 Gy skupina] 16,8 dana (raspon od 12 do 23*) [7,13 Gy skupina]
Imreplies	

Kratice: ABN: apsolutni broj neutrofila; TBI: ozračivanje cijelog tijela

*U Tablici 32 izvješća o ispitivanju navodi se raspon trajanja od 12 do 24, međutim, 1 dan je propušten 16. dana za životinju koja je primala liječenje od 2. do 25. dana.

Tablica 3: Vrijeme do oporavka neutrofila (ABN) i trombocita te incidencija infekcije u rezus majmuna (Ispitivanje 1)

Ispitivanje 1	Doza TBI-ja	Sargramostim (N = 36)	Vehikulum kao kontrola (N = 36)	Statistička značajnost (log-rang test)
Vrijeme do oporavka (dani), medijan dana (95% CI)				
ABN ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ABN ≥ 1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Broj trombocita ≥ 20 000/μl		16 (NP, NP)	18 (18, NP)	p = 0,0008
ABN ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ABN ≥ 1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Broj trombocita ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NP)	p = 0,0002
Incidencija infekcije				
Incidencija bakterijske infekcije, % (95% CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Incidencija pozitivne hemokulture. %	6,55 Gy	18 %	45 %	nije primjenjivo

Kratice: ABN: apsolutni broj neutrofila; CI: interval pouzdanosti; NP: nije procijenjeno

Tablica 4: Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje djelotvornosti na modelu rezus majmuna s H-ARS-om induciranim TBI-jem (Ispitivanje 2)

Ustroj	Ispitivanje djelotvornosti, posebno koristi u smislu preživljenja i odgođenog odgovora (očekivani odgovor hematopoetskog oporavka) na sargramostim 60 dana nakon smrtonosnog TBI-a pri dozi LD50/60 uz minimalnu potpurnu skrb (antibiotici i tekućine) u rezus majmuna
Broj životinja	105 mužjaka neljudskih primata randomiziranih u 3 skupine (n = 35 po skupini)
Liječenje	Svakodnevno do ABN broj $\geq$ 1000 stanica/ μ l
Doza zračenja	6,80 Gy TBI
Primarna mjera ishoda	Preživljenje od 60 dana
Rezultati	
Preživljenje od 60 dana Početak liječenja nakon: 24 sata 48 sati	Broj preživjelih neljudskih primata liječenih sargramostimom 17 od 35 (49 %) (p = 0,11, log-rang test) 21 od 35 (60 %) (p = 0,03, log-rang test)
Preživljenje od 60 dana Kontrola	Broj preživjelih kontrolnih neljudskih primata 10 od 34 (29 %)
Prosječno trajanje izloženosti lijeku Imreplis	18 dana ili dok se ABN ne poveća iznad 1000 stanica/ μ l

Kratice: ABN: apsolutni broj neutrofila; LD: smrtonosna doza; TBI: ozračivanje cijelog tijela

Odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja djelotvornosti i potvrdna odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja djelotvornosti na neljudskim primatima sažeta su u Tablici 5.

Tablica 5: Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje djelotvornosti na modelu rezus majmuna s H-ARS-om induciranim TBI-jem (Ispitivanje 3)

Ustroj	Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje djelotvornosti na modelu neljudskih primata s H-ARS-om induciranim TBI-jem
Broj životinja	308 neljudskih primata (154 mužjaka: 154 ženke)
Liječenje	Svakodnevno s početkom 48, 72, 96 ili 120 sati nakon zračenja dok se ABN ne vrati na $\geq 1000/\mu\text{l}$ tijekom 3 uzastopna dana. Liječenje je prekinuto ako je ABN bio $\geq 10\,000/\mu\text{l}$
Doza zračenja	7,13 Gy TBI
Primarni cilj	Procijeniti djelotvornost sargramostima ($7\,\mu\text{g/kg/dan}$) u odnosu na placebo kada se primjenjuje 48, 72, 96 ili 120 sati nakon TBI-ja u neljudskih primata izloženih 7,13 Gy TBI-ja
Primarna mjera ishoda	Preživljenje od 60 dana
Sekundarni ciljevi	Procijeniti djelotvornost na hematološkim parametrima i incidenciju infekcije
Rezultati	
Preživljenje od 60 dana Početak liječenja nakon: 48 sati 72 sata 96 sati 120 sati	Broj preživjelih neljudskih primata liječenih sargramostimom 30 od 44 (68 %) 33 od 44 (75 %) 30 od 44 (68 %) 37 od 44 (84 %)
Preživljenje od 60 dana Kontrola	Broj preživjelih kontrolnih neljudskih primata 38 od 44 (86 %)
Prosječno trajanje izloženosti lijeku Imreplis	Približno 16 dana do ABN-a ≥ 1000 stanica/ μl tijekom 3 uzastopna dana ili ABN-a $\geq 10\,000$ stanica/ μl

* Rezultati preživljenja od 60 dana nisu statistički kontrolirani za višestrukost. Kao rezultat toga, snaga dokaza je ograničena, a nalaze treba tumačiti s oprezom.

Kratice: ABN: apsolutni broj neutrofila; TBI: ozračivanje cijelog tijela

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost sa sargramostimom. U rezus majmuna izloženih zračenju nižem od 2 Gy i liječenih sa $7\,\mu\text{g/kg/dan}$ sargramostima supkutanim injekcijom tijekom 14 dana, nisu primijećena protutijela na lijek. Očekuje se da učinak zračenja utječe na sposobnost ljudskog tijela da razvija protutijela na lijek.

Do danas nije bilo povezanih kliničkih sigurnosnih signala povezanih s protutijelima na lijek ili neutralizirajućim protutijelima na lijek u bolesnika bez mijelosupresije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Imreplis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u traitement du syndrome d'irradiation aiguë (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Iznimnim okolnostima

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti, zbog znanstvenih razloga i zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika sargramostima nije dostupna u bolesnika koji su akutno izloženi mijelosupresivnim dozama zračenja.

Modeliranje i simulacija farmakokinetičkih podataka u zdravih odraslih ljudi ukazuje da se očekuje da će izloženost prema C_{max} i području ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) sargramostima u dozi od 7 $\mu\text{g/kg}$ u zdravih odraslih osoba premašiti C_{max} (97,6 % bolesnika) i AUC (100 % bolesnika) sargramostima pri istoj dozi od 7 $\mu\text{g/kg}$ u rezus majmuna.

Farmakokinetika sargramostima u zdravih pedijatrijskih bolesnika procijenjena je skaliranjem farmakokinetičkog modela odrasle populacije na pedijatrijsku populaciju. Modelom predviđene srednje vrijednosti AUC_{0-24} pri dozama sargramostima od 7, 10 i 12 $\mu\text{g/kg}$ u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine veće od 40 kg (~adolescenti), od 15 do 40 kg (~mlađa djeca) odnosno od 0 do manje od 15 kg (~novorođenčad do mala djeca), bile su slične vrijednostima AUC-a u odraslih nakon doze od 7 $\mu\text{g/kg}$.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka o liofiliziranom sargramostimu, srednja vrijednost C_{max} nakon supkutane doze od 7 $\mu\text{g/kg}$ (što odgovara dozi od 250 $\mu\text{g/m}^2$ u osobe od 70 kg s površinom tijela od 1,96 m^2) bila je 3,03 ng/ml, a srednja vrijednost AUC_{0-24} bila je 21,3 ng•h/ml. Nema nakupljanja sargramostima nakon ponovljenog supkutanog doziranja, a stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon jedne supkutane doze.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, sargramostim je otkriven u serumu rano (15 min) i dostigao je maksimalne koncentracije u serumu između 2,5 i 4 h.

Opaženo je povećanje AUC-a više nego proporcionalno dozi nakon jednokratne supkutane primjene sargramostima u rasponu doza od 2 do 8 $\mu\text{g/kg}$ u zdravih muških ispitanika.

Distribucija

U ispitivanju su zdravi ispitanici primali 250 μg sargramostima putem intravenske infuzije tijekom 2 sata. Opaženi volumen distribucije (V_z) nakon intravenske primjene bio je 14 l.

Biotransformacija

Specifična ispitivanja metabolizma nisu provedena, jer je sargramostim protein i očekuje se da će se razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Kada je sargramostim primjenjivan supkutano zdravim odraslim dobrovoljcima, imao je terminalni poluvijek eliminacije od 1,4 h. Opažen ukupni klirens iz tijela / supkutana bioraspoloživost (CL/F) iznosio je 23,9 l/h.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza, sargramostim je primjenjivan supkutano makaki majmunima u dozama od 20 i 200 $\mu\text{g/kg/dan}$ tijekom 30 dana. Limfohematopoetski sustav

identificiran je kao primarni cilj toksičnosti: povećanje bijelih krvnih stanica i trombocita kao i upala slezene i infiltracija limfoidnih stanica uočeni su pri $\geq 20 \mu\text{g/kg/dan}$.

Umjerena do umjereno teška mijeloična hiperplazija koštane srži i infiltrati mononuklearnih stanica u srcu i drugim organima opaženi su pri terminalnom žrtvovanju pri $200 \mu\text{g/kg/dan}$, a umjerena do umjereno teška atrofija timusa opažena je pri $200 \mu\text{g/kg/dan}$ i kod terminalnih i oporavljenih životinja. Svi nalazi su smatrani povezanim s farmakologijom sargramostima i stoga su potencijalno klinički relevantni; međutim, većina nalaza opažena je pri dozi koja je otprilike 17 do 29 puta veća od kliničke izloženosti u preporučenim dozama za ljude (7 do $12 \mu\text{g/kg/dan}$) temeljeno na skaliranju tjelesne težine.

Sličan obrazac toksičnosti, ali pri nižoj dozi ($20 \mu\text{g/kg/dan}$) uočen je u 42-dnevnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u kojem su makaki majmuni supkutano primili 20 , 63 i $200 \mu\text{g/kg/dan}$ u formulaciji sargramostima koja sadrži etilendiamintetraacetatnu kiselinu (EDTA), koja se razlikuje od lijeka Imreplys. U ovom ispitivanju, sistemska izloženost (AUC) pri $20 \mu\text{g/kg/dan}$ bila je otprilike 2 puta veća od kliničke izloženosti u preporučenim dozama za ljude (7 do $12 \mu\text{g/kg/dan}$).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Sva ispitivanja reprotoksičnosti provedena su s formulacijom sargramostima koja sadrži EDTA, različitom od lijeka Imreplys.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, sargramostim je primjenjivan supkutano kunićima supkutano u dozama od 25 , 70 i $200 \mu\text{g/kg/dan}$ od 6 dana prije umjetne oplodnje i nastavljajući do 7 . gestacijskog dana (engl. gestation day, GD). Toksičnost za majku bila je vidljiva pri $\geq 70 \mu\text{g/kg/dan}$. Smanjenje broja mjesta implantacije i povećanje predimplantacijskog gubitka i smanjenje broja održivih embrija uočeno je pri $200 \mu\text{g/kg/dan}$. AUC na razini bez uočenog štetnog učinka (engl. no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) za žensku reproduktivnu i ranu embrionalnu razvojnu toksičnost od $70 \mu\text{g/kg/dan}$ bila je u početku (na početku razdoblja doziranja) približno $7,2$ puta veća od kliničke izloženosti u preporučenoj kliničkoj dozi za odrasle osobe ($7 \mu\text{g/kg/dan}$).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja, trudnim kunićima primijenjene su supkutane doze sargramostima tijekom razdoblja od GD6 do GD19 ili od GD19 do GD28 pri 25 , 70 i $200 \mu\text{g/kg/dan}$.

Toksičnost za majku bila je vidljiva pri $\geq 25 \mu\text{g/kg/dan}$. Primijećeno je povećanje kasnih resorpcija i smanjene fetalne težine pri $\geq 70 \mu\text{g/kg/dan}$. Povećanje spontanih pobačaja i gubitka nakon implantacije, smanjenje održivih fetusa i smanjena gravidna težina maternice i placente bili su vidljivi pri $200 \mu\text{g/kg/dan}$. AUC pri NOAEL-u za embriofetalnu toksičnost pri $25 \mu\text{g/kg/dan}$ bila je u početku (na početku razdoblja doziranja) otprilike $2,9$ puta veća od kliničke izloženosti u preporučenoj kliničkoj dozi za odrasle osobe ($7 \mu\text{g/kg/dan}$).

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, kunići su dobivali supkutane doze sargramostima tijekom GD6 do GD19, GD19 do porođaja ili dana dojenja (engl. lactation day, LD) 1 do LD14 pri 25 , 70 i $200 \mu\text{g/kg/dan}$. Toksičnost za majku primijećena je pri $\geq 25 \mu\text{g/kg/dan}$. Pri dozama $\geq 25 \mu\text{g/kg/dan}$, primijećeno je smanjenje postnatalnog preživljenja potomstva kada su kunići primali lijek tijekom dojenja. Visoka doza od $200 \mu\text{g/kg}$ uzrokovala je smanjenu tjelesnu težinu mladunčadi kada su kunići primali lijek tijekom dojenja i od GD19 do porođaja. Liječenje od GD6 do GD19 i od GD19 do porođaja pri dozi od $200 \mu\text{g/kg/dan}$ rezultiralo je pobačajima, dok je nakon liječenja od GD6 do GD19 pri dozi od $200 \mu\text{g/kg/dan}$ također uočen potpuni gubitak okota, rane resorpcije, smanjeni broj rođenih mladunaca i smanjena veličina živog okota na 0 . dan nakon poroda. Ne postoji NOAEL za neonatalnu toksičnost. AUC za dozu od $25 \mu\text{g/kg/dan}$ bio je u početku (na početku razdoblja doziranja) otprilike $2,6$ puta veći od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi za odrasle osobe ($7 \mu\text{g/kg/dan}$).

Do kraja razdoblja doziranja, sistemske izloženosti smanjile su se zbog proizvodnje anti-sargramostim protutijela i dosegle su 1 puta, $0,2$ puta i $0,2$ puta kliničku izloženost u ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, embriofetalnog razvoja odnosno prenatalnog i postnatalnog razvoja.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu mutagenog i kancerogenog potencijala sargramostima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)

Saharoza

Trometamol

Kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Dodatne informacije:

- Ako neotvorene bočice dosegnu temperaturu do 25 °C, stabilne su do 1 godine ako su zaštićene od svjetlosti.
- Ako neotvorene bočice dosegnu temperaturu do 40 °C, stabilne su do 1 mjesec ako su zaštićene od svjetlosti.
- Ne izlagati ionizirajućem zračenju od više od 1 Gy. Ako se neotvorene bočice izlože do 1 Gy ionizirajućeg zračenja, stabilne su do 2 tjedna na temperaturama do 40 °C ako su zaštićene od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije vodom za injekcije (nije upakirano s lijekom Imreplys), dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličina pakiranja od pet bočica od 8 ml (prozirno staklo tipa I).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1924/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno okarakterizirala djelotvornost i sigurnost sargramostima u liječenju akutne izloženosti mijelosupresivnim dozama zračenja s hematopoetskim sindromom akutnog radijacijskog sindroma (H-ARS), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet provest će i dostaviti rezultate ispitivanja PTX-01-001, retrospektivnog opservacijskog ispitivanja za procjenu djelotvornosti i sigurnosti sargramostima kod osoba izloženih mijelosupresivnim dozama zračenja nakon događaja ionizirajućeg zračenja, u skladu s dogovorenim protokolom.	Predaja protokola: 30. lipnja 2025. Rok: konačni rezultati ispitivanja unutar 6 mjeseci nakon upotrebe lijeka u incidentu.
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti sargramostima u liječenju akutne izloženosti mijelosupresivnim dozama zračenja s hematopoetskim sindromom akutnog radijacijskog sindroma (H-ARS), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostavljati godišnje ažurirane informacije o svim novim informacijama o sigurnosti i djelotvornosti sargramostima.	Predaja protokola: NP Rok: predati kao dio godišnje ponovne procjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Imreplys 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
sargramostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 250 µg sargramostima
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 250 µg sargramostima.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži manitol (E421), saharozu, trometamol i kloridnu kiselinu. Za daljnje informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/25/1924/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imreplys 250 µg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imreplys 250 mikrograma prašak za injekciju
sargramostim
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Imreplys 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju sargramostim

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.
- Ovaj lijek je propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika, medicinsku sestru ili drugog zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Imreplys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Imreplys
3. Kako primjenjivati Imreplys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imreplys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Imreplys i za što se koristi

Imreplys sadrži djelatnu tvar sargramostim, koja je slična prirodnom proteinu u tijelu koji se naziva faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). GM-CSF pomaže koštanoj srži da proizvede bijele krvne stanice i trombocite, što je ključno za borbu protiv infekcija i zacjeljivanje ozljeda. Ovaj se lijek koristi za liječenje odraslih osoba i djece od rođenja nadalje koja su iznenada izložena visokim količinama zračenja. To se stanje naziva: hematopoetski subsindrom akutnog radijacijskog sindroma (engl. *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS). Zračenje može ozbiljno smanjiti broj bijelih krvnih stanica (povećanje rizika od infekcije), broj trombocita (što dovodi do krvarenja) i crvenih krvnih stanica, uzrokujući anemiju i potencijalno oštećenje organa.

Sargramostim također poboljšava broj krvnih stanica u bolesnika s određenim tumorima krvi koji su podvrgnuti kemoterapiji ili nakon transplantacije koštane srži. Kao i bolesnici s rakom, ljudi koji su bili izloženi zračenju i razviju H-ARS imat će oslabljen imunosni sustav i smanjen broj krvnih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Imreplys

Nemojte primjenjivati Imreplys

- ako ste alergični na sargramostim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju, uključujući anafilaksu, na ljudski GM-CSF (sargramostim) ili druge proizvode izrađene od kvasca.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku prije nego primijenite Imreplys.

Opća alergija je manje česta, ali ozbiljna reakcija na Imreplys. To može uključivati osip po cijelom tijelu, koprivnjaču, poteškoće s disanjem, ubrzan puls, znojenje i osjećaj nesvjestice. U teškim slučajevima, opća alergija može biti opasna po život. Ako mislite da imate opću alergiju na Imreplys, prestanite uzimati Imreplys i odmah se obratite liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.

Izloženost akutnoj ili iznenadnoj visokoj dozi zračenja može biti stanje opasno po život. Moguća korist lijeka Imreplys u smanjenju opasnosti po život od izloženosti visokoj dozi zračenja treba razmotriti u usporedbi s mogućim rizicima uzimanja lijeka.

Neke nuspojave lijeka Imreplys također mogu biti simptomi izloženosti zračenju ili nuspojave drugih liječenja koja ste primili. Odmah se obratite liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku ako nakon uzimanja lijeka Imreplys:

- dobijete vrućicu iznad 38°C
- primijetite znakove infekcije, uključujući zimicu, grlobolju ili začepljenost (kao što je začepljen nos)
- imate poteškoća s disanjem ili razvijete piskanje, nesvjesticu, opsežan osip na koži, koprivnjaču ili osjećate alergijsku reakciju
- doživite iznenadno povećanje tjelesne težine ili druge znakove nakupljanja tekućine, kao što su otečene noge ili stopala
- dobijete bol u prsnom košu, nelagodu u prsnom košu ili brz ili nepravilan puls

Ako ste zabrinuti zbog bilo kojih drugih nuspojava ili simptoma koje možda imate, obratite se liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.

Tijekom liječenja sargramostimom, gdje je to moguće, liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik trebali bi pratiti broj krvnih stanica. Kao rezultat pretraga, Vaša doza lijeka Imreplys može se prilagoditi ili se liječenje lijekom Imreplys može prekinuti.

Ako imate rak, a posebno ako se trenutno liječite od raka, obratite se svom liječniku za rak što je prije moguće nakon izlaganja zračenju, bez obzira jeste li ili niste počeli uzimati Imreplys.

Drugi lijekovi i Imreplys

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika, medicinsku sestru ili drugog zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš će liječnik razmotriti korist i rizik korištenja lijeka Imreplys za Vas i Vaše dijete.

Nije poznato hoće li sargramostim naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu zabilježeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima tijekom uzimanja lijeka Imreplys.

3. Kako primjenjivati Imreplys

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik. Provjerite s njima ako niste sigurni.

Primjena lijeka Imreplys treba se dogoditi **što je prije moguće** nakon izlaganja akutnim visokim dozama zračenja.

Preporučena doza lijeka Imreplys za ubrizgavanje pod kožu (supkutana injekcija) prikazana je u nastavku.

- 7 mikrograma/kg u djece i adolescenata tjelesne težine veće od 40 kg i u odraslih
- 10 mikrograma/kg u djece i adolescenata tjelesne težine od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrograma/kg u novorođenčadi, dojenčadi ili djece tjelesne težine manje od 15 kg

Vaš liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik reći će Vam odgovarajući volumen koji ćete ubrizgati sebi ili svojem djetetu.

Vaš liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik reći će Vam koliko dugo Vi ili Vaše dijete trebate biti liječeni lijekom Imreplys sve dok se broj krvnih stanica dovoljno ne poboljša, kako se utvrdi krvnim pretragama. Ako nije moguće napraviti krvne pretrage za određivanje broja krvnih stanica, primjena lijeka Imreplys se može prekinuti nakon 23 uzastopna dana doziranja.

Doza za pojedinačnog bolesnika (µg)	Doza za pojedinačnog bolesnika (µg) = težina (kg) × doza u µg/kg • Pri izračunu početne doze uvijek treba koristiti stvarnu tjelesnu težinu na početku liječenja. • Podijelite ukupni broj µg s 250 µg/ml kako biste odredili potreban broj ml.
Primjer za odraslu osobu, dijete ili adolescenta težine > 40 kg (80 kg tjelesne težine)	Doza za pojedinačnog bolesnika (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Bit će potrebno 560 µg lijeka Imreplys, tj. 2 pune bočice lijeka Imreplys i djelomična treća bočica (preostali lijek u trećoj bočici treba baciti). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml.}$ Stoga može biti potrebna štrcaljka od 3 ml.
Primjer za dijete ili adolescenta težine 15 – 40 kg (20 kg tjelesne težine)	Doza za pojedinačnog bolesnika (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Bit će potrebno 200 µg lijeka Imreplys, tj. 1 djelomična bočica lijeka Imreplys (preostali lijek u bočici treba baciti). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml.}$ Stoga može biti potrebna štrcaljka od 1 ml.
Primjer za novorođenče, dojenče ili dijete težine < 15 kg (5 kg tjelesne težine)	Doza za pojedinačnog bolesnika (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Bit će potrebno 60 µg lijeka Imreplys, tj. 1 djelomična bočica lijeka Imreplys (preostali lijek u bočici treba baciti). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml.}$ Stoga može biti potrebna štrcaljka od 1 ml.
Vaša doza	Doza za pojedinačnog bolesnika (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg Bit će potrebno ____ µg lijeka Imreplys (____ pune bočice, i [1 ili nijedna] djelomična bočica [bacite preostali lijek ako je potrebna djelomična bočica]). ____ µg ÷ 250 µg/ml = ____ ml. Stoga može biti potrebna štrcaljka od ____ ml.

Ako ubrizgate više lijeka Imreplys nego što ste trebali

Obratite se liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku što je prije moguće. Zdravstveni radnik možda će Vas željeti nadzirati.

Ako ste zaboravili dozu lijeka Imreplys

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki bolesnici koji uzimaju sargramostim mogu doživjeti neželjene nuspojave, od kojih su većina blage do umjerene i nisu ozbiljne.

Najozbiljnija nuspojava je ozbiljna alergijska reakcija (uključujući anafilaksu); ako Vam se to dogodi, prestanite uzimati Imreplys i odmah se obratite liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.

Ostale važne nuspojave su visoka temperatura (preko 38°C), znakovi infekcije (kao što su zimica, grlobolja, začepljenje nosa, curenje nosa), poteškoće s disanjem ili piskanje, osjećaj slabosti, razvoj opsežnog osipa na koži ili koprivnjače ili drugih znakova alergijske reakcije, iznenadno povećanje tjelesne težine, otečene noge ili stopala, ili drugi znakovi nakupljanja tekućine, bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu ili brzi ili nepravilni puls. Ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u najmanje 1 od 10 osoba):

proljevanje, povraćanje, osjećaj kao da imate gripu, osjećaj umora ili slabosti, bolovi u mišićima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, glavobolja, bol u leđima, gubitak težine, bol u trbuhu, krvarenje u probavnom sustavu, bol u kostima, nadražen želudac, povraćanje krvi, bol u zglobovima, opća bol u tijelu, grlobolja, osjećaj napetosti ili zabrinutosti te krvarenje u oku.

Također možete dobiti blagu vrućicu (manje od 38 °C) oko jedan do 4 sata nakon injekcije ili možete imati oticanje, crvenilo i/ili nelagodu na mjestu primjene injekcije lijeka Imreplys. Koža može postati crvena, bolna ili otečena. To može ukazivati na reakciju na mjestu injekcije. To obično ne zahtijeva prestanak uzimanja sargramostima. Ako na mjestu injekcije dođe do reakcije, obratite se liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku. Sljedeći koraci mogu se poduzeti kako bi se spriječila daljnje reakcije na mjestu injekcije:

- Najmanje 30 minuta prije nego što planirate ubrizgati injekciju, izvadite bočice lijeka Imreplys i vode za injekcije iz hladnjaka i pustite ih da dostignu sobnu temperaturu prije ubrizgavanja
- Upotrijebite drugo mjesto ubrizgavanja pri svakom ubrizgavanju
- Izbjegavajte trljanje kože prije ili nakon ubrizgavanja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Proširenje krvnih žila.

Ako ste zabrinuti zbog ovih ili bilo kojih drugih nuspojava, obratite se liječniku, ljekarniku, medicinskoj sestri ili drugom zdravstvenom radniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, uključujući onu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika, medicinsku sestru ili drugog zdravstvenog radnika. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Imreplys

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočice čuvajte u originalnom vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Posebne mjere opreza:

- Ako neotvorene bočice dosegnu temperaturu do 25°C, stabilne su do 1 godine ako su zaštićene od svjetlosti.
- Ako neotvorene bočice dosegnu temperaturu do 40°C, stabilne su do 1 mjeseca ako su zaštićene od svjetlosti.
- Ne izlažite na više od 1 Gy ionizirajućeg zračenja. Ako su neotvorene bočice izložene do 1 Gy ionizirajućeg zračenja, stabilne su do 2 tjedna na temperaturama do 40°C ako su zaštićene od svjetlosti.

Ako nemate hlađenje, zatvoreni lijek možete čuvati na sobnoj temperaturi (15°C – 25°C) do jedne godine. Zatvorene bočice lijeka Imreplys koje su bile izložene temperaturama višim od 25°C i ne višim od 40°C mogu se čuvati mjesec dana.

Nakon razrjeđivanja vodom za injekcije, otopinu lijeka Imreplys možete čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) do 24 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Imreplys sadrži

- Djelatna tvar je sargramostim. Jedna staklena bočica sadrži 250 µg sargramostima. Nakon rekonstitucije, 1 ml sadrži 250 µg sargramostima.
- Druge pomoćne tvari su manitol (E421), saharoza, trometamol i kloridna kiselina.

Kako Imreplys izgleda i sadržaj pakiranja

Imreplys prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju) je bijeli liofilizirani prašak isporučen u kutiji koja sadrži pet staklenih bočica s jednom dozom od 250 µg.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Kako pripremiti i ubrizgati Imreplys

Imreplys će Vam se ubrizgati pod kožu (supkutana injekcija). Vaš liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik reći će Vam volumen (ml) koji treba ubrizgati.

Pridržavajte se svih uputa koje ste dobili od svog liječnika, ljekarnika, medicinske sestre ili drugog zdravstvenog radnika. Nemojte mijenjati dozu niti prekidati primjenu lijeka ako Vam to ne kaže liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik.

Bočice lijeka Imreplys namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Ovisno o težini bolesnika, za jednu dozu može biti potrebno više od jedne bočice lijeka Imreplys.

Na primjer, ako je težina odraslog bolesnika 80 kg, bit će potrebne tri bočice lijeka Imreplys, a svaka bočica trebat će vodu za injekcije kako bi se lijek otopio.

U nastavku je popis predmeta za korištenje koji **nisu uključeni** u pakiranje lijeka Imreplys, ali su neophodni za pravilnu primjenu:

- Voda za injekcije u bočici ili ampuli (to je posebna vrsta vode koja se proizvodi posebno za uporabu u pripremi lijekova za injekcije).
- Jednokratna mjerna štrcaljka i igla za dodavanje vode za injekcije kako bi se Imreplys otopio u bočici. Ako se koristi staklena ampula s vodom za injekcije, treba koristiti iglu s filtrom.
- Jednokratna štrcaljka i igla za ubrizgavanje doze otopine lijeka Imreplys nakon što se otopi vodom za injekcije. Imajte na umu da je prilikom odabira prave štrcaljke važno osigurati da veličina štrcaljke bude dostatna za ubrizgavanje potrebne količine lijeka. Tipične veličine štrcaljki (ukupni volumen) su 2 ml, 3 ml i 5 ml.
- Alkoholni jastučići za čišćenje kože na mjestu primjene injekcije i za čišćenje vrhova bočice(a) i/ili ampule(a)
- Kuglica vate ili jastučić od gaze
- Ljepljiva traka/flaster
- Spremnik za odlaganje igle i štrcaljke

Primjena uz pomoć njegovatelja / samostalna primjena

Imreplys se može samostalno primjenjivati ili ga može primjenjivati njegovatelj.

Detaljne upute za pripremu i primjenu rekonstituirane bočice s lijekom Imreplys nalaze se u uputi o lijeku, dio 3, „Kako primjenjivati Imreplys“.

Bočica(e) i predmeti za pravilnu primjenu trebaju se čuvati izvan dohvata djece.

1. korak: Priprema

Temeljito operite ruke sapunom i vodom. Osušite ih čistim ručnikom.

Pogledajte datum isteka roka valjanosti na bočici lijeka Imreplys i drugim potrepštinama kako biste bili sigurni da rokovi nisu istekli.

Za svaku dozu, stavite potreban Imreplys i vodu za injekcije na čistu, dobro osvijetljenu površinu, i pustite da dosegnu sobnu temperaturu prije pripreme injekcije.

- **Nemojte** pokušavati zagrijati proizvode korištenjem izvora topline poput tople vode ili mikrovalne pećnice.

- **Nemojte** ostavljati bočicu(e) lijeka Imreplys na izravnom svjetlu. Bočicu(e) čuvajte u kutiji do trenutka primjene.
- **Nemojte** tresti lijek Imreplys.

Uklonite tamnoplavi plastični poklopac(ce) s bočice(a) lijeka Imreplys i čep(ove) / gornje dijelove s bočice(a) vode za injekcije i/ili ampule(a). Nemojte uklanjati čepove bočice. Nemojte uklanjati metalni prsten srebrne boje oko vrha(ova) bočice(a).

Slika prikazuje korak za bočicu lijeka Imreplys.



Ako koristite ampulu(e) s vodom za injekcije, prije otvaranja ih očistite alkoholnim jastučićem. Za otvaranje staklene ampule, treba je držati u uspravnom položaju. Provjerite je li sva tekućina uklonjena iz vrata ampule. Ako nije, lagano lupkajte vrh ampule dok se tekućina ne vrati u nju. Ako na ampuli postoji točka, provjerite je li okrenuta od vas. Upotrijebite gazu ili papirnati ručnik da držite vrh ampule, štiteći prste. Držite ampulu u jednoj ruci, a drugom rukom otkinute vrat ampule dalje od sebe. Ako koristite plastičnu ampulu, okrećite vrh ampule dok se ne ukloni.

Očistite svaki čep bočice novim jastučićem s alkoholom za svaku bočicu. Ostavite bočicu da se sama osuši na zraku (nemojte puhati na nju).

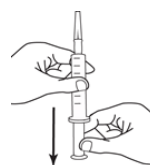


2. korak: Izvucite vodu za injekcije u štrcaljku

Ponovite 2. i 3. korak za svaku bočicu lijeka Imreplys potrebnu za Vašu dozu prema uputama Vašeg liječnika, ljekarnika, medicinske sestre ili drugog zdravstvenog radnika.

Pronađite iglu i štrcaljku kako biste izvukli vodu za injekcije. Ako se koristi staklena ampula, treba koristiti iglu s filtrom. Ako igla nije pričvršćena na štrcaljku, pričvrstite je na štrcaljku dok je poklopac igle još uvijek na njoj.

Ako se koristi bočica s vodom za injekcije: Povucite poklopac igle ravno i dalje od tijela. Nemojte dopustiti da igla išta dotakne. Povucite klip štrcaljke kako biste u štrcaljku dodali 1 ml zraka.



Umetnite iglu ravno kroz središte gumenog čepa na bočici s vodom za injekcije.

Gurnite klip štrcaljke kako biste potisnuli sav zrak iz štrcaljke u bočicu. Držite prst na klipu kako se zrak ne bi vratio u štrcaljku.

Držite iglu u bočici i okrenite bočicu naopako. Pobrinite se da tekućina prekriva vrh igle.

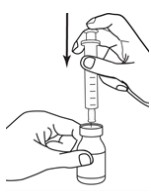


Držite bočicu naopako i polako povlačite klip štrcaljke dok 1 ml vode za injekcije ne bude u tijelu štrcaljke prije uklanjanja štrcaljke i igle iz bočice. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, lagano kucnite tijelo štrcaljke prstom dok se mjehurići zraka ne podignu do kraja štrcaljke s iglom. Lagano gurnite klip prema gore kako biste istisnuli mjehuriće zraka iz štrcaljke. Po potrebi ponovite ove korake sve dok ne dobijete 1 ml vode za injekcije u štrcaljki bez mjehurića zraka.



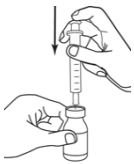
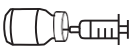
Izvadite štrcaljku s pričvršćenom iglom iz bočice, bacite bočicu i idite na 3. korak. <u>Ako se koristi ampula s vodom za injekcije:</u> Povucite poklopac igle s filtrom ravno i dalje od tijela. Nemojte dopustiti da igla išta dotakne.	
Umetnite iglu s filtrom ravno u ampulu s vodom za injekcije. Pobrinite se da tekućina prekriva vrh igle s filtrom. Polako povlačite klip štrcaljke dok u tijelu štrcaljke ne bude 1 ml vode za injekcije. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, izvadite štrcaljku s pričvršćenom iglom s filtrom iz ampule i usmjerite je prema gore. Lagano kucnite tijelo štrcaljke prstom dok se mjehurići zraka ne podignu do kraja štrcaljke s iglom. Lagano gurnite klip prema gore kako biste istisnuli mjehuriće zraka iz štrcaljke. Po potrebi ponovite ove korake sve dok ne dobijete 1 ml vode za injekcije u štrcaljki bez mjehurića zraka. Izvadite iglu s filtrom iz štrcaljke. Pričvrstite novu iglu (filter nije potreban) za sljedeći korak. Bacite ampulu i idite na 3. korak.	

3. korak: Otopite prašak lijeka Imreplys vodom za injekcije koju ste izvukli u 2. koraku.

Umetnite iglu na štrcaljki koja sadrži vodu za injekcije kroz središte gumenog čepa bočice lijeka Imreplys. Polako gurajte klip štrcaljke dok sva voda za injekcije iz štrcaljke ne bude u bočici lijeka Imreplys. Potpuno izvucite štrcaljku i iglu iz bočice lijeka Imreplys i bacite ih u spremnik za odlaganje igle i štrcaljke.	
Držeći bočicu lijeka Imreplys uspravno na ravnoj površini, nježno kružno okrećite bočicu lijeka Imreplys dok se prašak potpuno ne otopi i otopina je bistra i bezbojna. Nemojte tresti bočicu. Nakon što se rekonstituira, mora se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 do 8°C i upotrijebiti u roku od 24 sata. Nemojte čuvati na temperaturi iznad 8°C. Nemojte zamrzavati. Ponovite 2. i 3. korak za svaku bočicu lijeka Imreplys potrebnu za Vašu dozu prema uputama Vašeg liječnika, ljekarnika, medicinske sestre ili drugog zdravstvenog radnika.	

4. korak: Izvucite otopinu lijeka Imreplys u štrcaljku

Pregledajte svoj recept kako biste potvrdili volumen (ml) otopine lijeka Imreplys koji trebate ubrizgati pod kožu.	
Stavite bočicu(e) otopine lijeka Imreplys na ravnu površinu. Ako je(su) bočica(e) hladna(e), ostavite da se zagrije(u) na sobnu temperaturu najmanje 30 minuta. Očistite čep(ove) bočice(a) lijeka Imreplys novim jastučićem za alkohol. Ostavite da se osuši na zraku.	
Pronađite iglu i štrcaljku kako biste izvukli otopinu lijeka Imreplys. Ako igla nije pričvršćena na štrcaljku, pričvrstite je na štrcaljku dok je poklopac igle još uvijek na njoj. Povucite poklopac igle ravno i dalje od tijela usmjeren prema gore. Nemojte dopustiti da igla išta dotakne.	

Držite bočicu(e) s otopinom lijeka Imreplys uspravno na ravnoj površini i umetnite iglu ravno kroz središte čepa.	
Držite iglu u bočici i okrenite bočicu naopako (ako je potrebno). Pobrinite se da otopina lijeka Imreplys prekriva vrh igle. Polako povucite klip štrcaljke kako biste napunili tijelo štrcaljke do točne količine (ml) koja odgovara dozi navedenoj na Vašem receptu. Možda će biti potrebno više bočica otopine lijeka Imreplys.	
Držite iglu u bočici i provjerite ima li mjehurića zraka u štrcaljki. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, lagano kucnite tijelo štrcaljke prstom dok se mjehurići zraka ne podignu na vrh štrcaljke. Lagano gurnite klip kako biste istisnuli mjehuriće zraka iz štrcaljke. Držite vrh igle u tekućini i povucite klip natrag do broja na tijelu štrcaljke koji odgovara Vašoj dozi (ml). Po potrebi ponovite ove korake.	
Ponovno provjerite kako biste bili sigurni da imate točnu dozu u štrcaljki. Važno je da koristite točnu dozu koju je propisao liječnik, ljekarnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik. NEMOJTE vaditi iglu iz bočice. Ostavite bočicu sa strane s iglom koja je još uvijek u bočici.	

5. korak: Odaberite i pripremite mjesto za ubrizgavanje

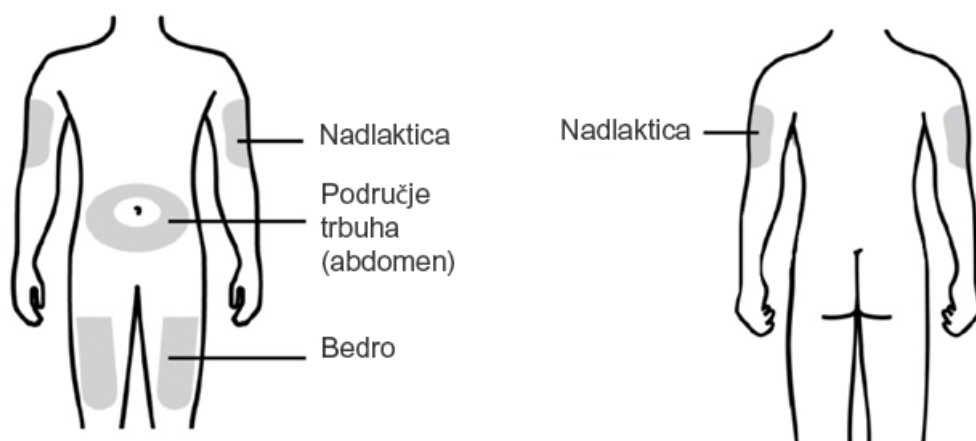
Područje oko mjesta ubrizgavanja koje planirate koristiti odmah očistite jastučićem natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši. **Nemojte** dirati ovo područje prije ubrizgavanja.

Nemojte koristiti isto mjesto ubrizgavanja koje ste koristili za prethodnu injekciju. **Izbjegavajte** ubrizgavanje u područja gdje je koža opečena ili oštećena (s čirevima), bolna, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje u područja s ožiljcima ili strijama.

Za injekciju možete koristiti bilo koje od sljedećih mjesta:

- Bedro
- Područje trbuha osim područja od 5 cm neposredno oko pupka
- Vanjski dio nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju)

Poželjno mjesto primjene za dojenčad i pedijatrijske bolesnike je bedro.



6. korak: Ubrizgajte otopinu lijeka Imreplys ispod kože (supkutano)

Izvadite štrcaljku i iglu koji sadrže Vašu propisanu dozu lijeka Imreplys iz bočice.

Uхватите mjesto ubrizgavanja između palca i kažiprsta. Pazite da ne dodirnete samo mjesto ubrizgavanja. Držite kožu tijekom ubrizgavanja.

Držite štrcaljku drugom rukom. Umetnite iglu u kožu brzo pod kutom od 45 do 90 stupnjeva. Bit će manje nelagode ili boli što brže umetnete iglu u kožu koju držite.

Sporim i stalnim pritiskom, pritisnite klip štrcaljke dok se ne ubrizga sva otopina lijeka Imreplys.

Kad završite, lagano izvucite iglu iz kože.

Prekrijte mjesto kuglicom vate ili gazom ako ima krvi. Po potrebi, stavite ljepljivu traku preko kuglice vate ili gaze. Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja.

7. korak: Pravilno odlaganje u otpad

Učinite sljedeće:

Odbacite sav pribor na odgovarajući način kako je opisano u nastavku.

Nakon jedne uporabe

- Odmah bacite štrcaljku s iglom u spremnik za odlaganje igle i štrcaljke.
- Odmah bacite iskorištenu bočicu lijeka Imreplys u odgovarajući spremnik za otpad.
- Pobrinite se da se svi ostali materijali bace u odgovarajuće spremnike.

Štrcaljka, igla, bočica lijeka Imreplys i voda za injekcije NIKAD se ne smiju ponovno koristiti.

Ako nemate spremnik za odlaganje igle ili štrcaljke, možete koristiti neprobojan, nepropusni spremnik koji imate kod kuće.

Važno: Uvijek držite spremnik za odlaganje igle i štrcaljke izvan dohvata djece.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.