

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. Lásd 4.8 pont.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imreplys 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 µg szargramosztimot* tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után 250 µg szargramosztimot tartalmaz milliliterenként.

*A szargramosztim humán granulocita–makrofág kolónia-stimuláló növekedési faktor (GM-CSF), amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő élesztős (*S. cerevisiae*) expressziós rendszerben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Liofilizált, fehér–törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imreplys bármely életkorú, myeloszuppresszív sugárdózisnak akután kitett, az akut irradiációs szindróma haemopoetikus altípusában (Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome [H-ARS]) szenvedő betegek kezelésére javallott.

Az Imreplyst a hivatalos radiológiai/nukleáris vészhelyzeti ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Imreplys-kezelést a lehető leghamarabb meg kell kezdeni minden olyan felnőtt, serdülő, gyermek vagy csecsemő esetében, aki akután ki volt téve myeloszuppresszív sugárdózisoknak (2-nél több gray [Gy]) és aki a klinikai jelek és tünetek alapján feltételezetten, illetve laboratóriumi vizsgálati eredményekkel megerősítetten H-ARS szindrómában, azaz az akut irradiációs szindróma haemopoetikus altípusában szenved. Ha lehetséges, kiindulási teljes vérképet (complete blood count, CBC) kell nyerni differenciálvizsgálattal.

Ha lehetséges, becsülje meg a beteg teste által elnyelt sugárdózist (azaz a sugárterhelés szintjét) a közegészségügyi hatóságoktól származó információk, biodozimetria, ha rendelkezésre áll, vagy klinikai jellemzők és laboratóriumi eredmények, így például a limfocitakimerülés kinetikája alapján.

A kezelést nem szabad felfüggeszteni, ha H-ARS gyanúja merül fel vagy azt diagnosztizálják, még akkor sem, ha az elnyelt sugárdózis becsült értéke kevesebb, mint 2 Gy. Nem szabad késleltetni az Imreplys beadását, ha CBC nem áll rendelkezésre, vagy ha az elnyelt sugárdózis nem becsülhető meg.

Adagolás

Az Imreplyst naponta egyszer kell beadni subcutan injekcióban, és az adagolás a testtömegtől függ, az alábbiak szerint:

- 7 µg/ttkg 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél;
- 10 µg/ttkg 15 kg és 40 kg közötti testtömegű gyermekeknél és serdülőknél;
- 12 µg/ttkg újszülötteknél, csecsemőknél vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Az Imreplis-kezelés időtartamára vonatkozó útmutatásért lásd a *Kezelésre adott válasz* című részt.

Dózismódosítás

3. vagy 4. fokú mellékhatások esetén (lásd 4.8 pont) az Imreplis dózisát 50%-ra kell csökkenteni, vagy meg kell szakítani, amíg a mellékhatás nem enyhül, majd a dózis 50%-ánál kell újratekdeni. Egyéb intézkedéseket kell tenni a nemkívánatos reakció kezelésére, és szükség szerint folytatni kell ezeket. Ha a 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás a dózismódosítást/kezelés újratekdenését követően is fennáll, vagy ismét jelentkezik, az Imreplis alkalmazását véglegesen abba kell hagyni.

1. vagy 2. fokozatú mellékhatások esetén (lásd 4.8 pont) a szargramosztimot a beteg szoros megfigyelésével és a nemkívánatos reakció kezelésével kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

≥65 éves időseknél nincs szükség dózismódosításra.

Kezelésre adott válasz

Kiindulási CBC-t kell készíteni fehérvérsejtek differenciálvizsgálatával együtt, majd vérképsorozatot körülbelül minden harmadik napon (ha lehetséges), amíg az abszolút neutrofilszám (ANC) 3 egymást követő CBC-n 1000/mm³ felett nem marad. Az 1000/mm³-nél nagyobb ANC első elérése után naponta sorozatos CBC-ket kell levenni (ha lehetséges) a sürgős kezelés elkerülése és a leukocitózis (lásd 4.4 pont) kockázatának minimalizálása érdekében. Nem szabad késleltetni az Imreplis adásának elkezdését vagy folytatását, ha CBC nem áll rendelkezésre.

Az Imreplis alkalmazását folytatni kell, amíg az ANC 3 egymást követő CBC-nél 1000/mm³-nél nagyobb nem marad, vagy a sugárzás által kiváltott minimum után meg nem haladja a 10 000/mm³-t. Ha CBC nem áll rendelkezésre, vagy nincs kezelési válasz, az Imreplis 23 egymást követő napon át történő adagolás után abbahagyható.

Alkalmazás módja

Az Imreplis injekciót subcutan kell beadni a hasba, combba vagy felkarba.

Az Imreplis beadhatja a beteg saját magának vagy gondozó is beadhatja neki.

Az Imreplis 1 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani. A feloldott Imreplis por elkészítésére és beadására vonatkozó utasításokat a betegájékoztató 3. „Hogyan kell alkalmazni az Imreplis?” című pontja tartalmazza.

4.3 Ellenjavallatok

Humán GM-CSF faktorra, élesztőből származó termékekkel, vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység – köztük anafilaxia – az anamnézisben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános ajánlások

Az Imreplis más támogató kezeléssel együtt alkalmazható a H-ARS kezelésére.

Tekintettel arra, hogy a sugártoxicitás mechanizmusa az expozíció időpontjában kezdődik, az Imreplis -kezelést a sugárexpozíció után a lehető leghamarabb el kell kezdeni. Nem végeztek azonban hatásossági vizsgálatokat a sugárkezelés myeloszuppresszív dózisainak való kitettség utáni 24 órán belül alkalmazott szargramosztimra vonatkozóan a teljestest-irradiáció indukálta H-ARS nagy állatmodelljeivel.

Túlérzékenység és anafilaxia

A szargramosztim alkalmazásakor túlérzékenységi reakciókról, többek között anafilaxiás reakciókról is beszámoltak. A szargramosztim korábbi dózisa után anafilaxiás reakciót tapasztalt betegeknél abba kell hagyni a szargramosztim-kezelést.

Hemodinámias ödéma, folyadékgyülem és folyadéktúlterhelés

A szargramosztim beadása után ödémáról, capillaris szivárgási szindrómáról, valamint pleuralis és/vagy pericardialis folyadékgyülemlről számoltak be betegeknél hematológiai állapotoknál.

A már pleuralis és pericardialis folyadékgyülemben szenvedő betegeknél a szargramosztim alkalmazása súlyosbíthatja a folyadékretentiót. A szargramosztimmal összefüggő vagy a szargramosztim által súlyosbított folyadékretentio a szargramosztim megszakítása vagy dóziscsökkentése után visszafordítható volt vízhajtó gyógyszerrel vagy a nélkül.

Az Imreplis körültekintően alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél már fennállt folyadékretentio, tüdőinfiltrátum vagy pangásos szívelégtelenség. A testtömeget és a hidratáltsági státuszt gondosan figyelemmel kell kísérni a szargramosztim alkalmazása során.

Supraventricularis arrythmiák

Supraventricularis arrythmiáról számoltak be nem kontrollos vizsgálatokban a szargramosztim alkalmazása során hematológiai állapotoknál, különösen olyan betegeknél, akiknek anamnézisében szívritmuszavar szerepelt. Ezek az arrythmiák a kezelés abbahagyása után visszafordíthatók voltak. Az Imreplist óvatosan kell alkalmazni már meglévő szívbetegségben szenvedő betegeknél. Orvossal vagy más egészségügyi szakemberrel kell konzultálni, ha bármilyen új vagy súlyosbodó szívritmuszavart észlelnek.

A rosszindulatú sejtekre gyakorolt lehetséges hatás

A szargramosztim növekedési faktor, amely serkenti a normál myeloid prekurzorokat. Nem zárható ki azonban annak a lehetősége, hogy a szargramosztim bármely tumortípus, különösen a rosszindulatú myeloid daganatok növekedési faktoraként is szolgálhat. Azokat a betegeket, akik daganatos betegségben szenvednek vagy akiknek daganat szerepel az anamnézisében, az expozíció életveszélyes jellege miatt a sugárterhelést követően a lehető leghamarabb kezelni kell az Imreplysszel, és a lehető leghamarabb konzultálniuk kell egy onkológussal.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége.

A szargramosztim-kezelés olyan személyeknél, akik nem kaptak myeloszuppresszív sugárdózist, gyógyszer elleni antitesteket (ADA) válthat ki, ami összefüggésben állhat a szargramosztim-expozíció időtartamával.

A leukocitózis kockázata

A szargramosztimot kapó betegeknél $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ fehérvérsejtszámot figyeltek meg hematológiai állapotoknál. A kezelés abbahagyása után a leukocytosis 3–7 napon belül megszűnt. Ha a fehérvérsejtszám bármely betegnél meghaladja a $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ értéket, az Imreplys alkalmazását azonnal abba kell hagyni.

A hatásosság korlátai

A szargramosztim hatásossága immunkompromittált betegeknél és a csontvelő működését befolyásoló alapbetegségekben korlátozott lehet. A már csontvelő-szuppresszióban szenvedő, például rosszindulatú haematológiai daganatban vagy autoimmun betegségben szenvedő vagy kemoterápiát/sugárterápiát kapó betegek szuboptimális választ mutathatnak a szargramosztimra a csökkent progenitorsejt-tartalékok vagy a károsodott haemopoesis miatt. Ezenkívül bizonytalan a szargramosztim hatásossága olyan egyéneknél, akik akután 7,3 Gy-t meghaladó, nagy dózisú sugárzásnak voltak kitéve (lásd 5.1 pont: Nem klinikai hatásosság). A nagy dózisú sugárzás visszafordíthatatlan csontvelő-elégtelenséget okozhat, ami korlátozza az Imreplys potenciális előnyét a haemopoesis regenerációjának elősegítésében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre gyógyszerkölsönhatásokról. A mind szargramosztimot, mind leukocitózist indukáló gyógyszereket (pl. kortikoszteroidok, egyéb kolóniastimuláló faktorok, lítium) kapó betegeknél fokozott lehet a leukocitózis kockázata (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A myeloszuppresszív sugárdózisnak való akut expozíció önmagában mérgező hatással van a termékenységre és az embrió/magzat fejlődésére. Ezt az Imreplys terhes és/vagy szoptató nőknél történő alkalmazásának klinikai megítélésénél mérlegelni kell.

Terhesség

A szargramosztim terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Imreplys alkalmazható H-ARS szindrómában szenvedő terhes nőknél, ha ez klinikailag szükséges.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szargramosztim/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermek vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Imreplis-kezelés során fontolóra vehető a szoptatás, észben tartva, hogy az újszülött is kezelésre szorulhat.

Termékenység

A szargramosztim által emberi termékenységre kifejtett hatásról nem állnak rendelkezésre adatok. Nyulakkal végzett vizsgálatok a nőstények termékenységére kifejtett káros hatást igazoltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Imreplis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A szargramosztim biztonságosságát az összes rendelkezésre álló forrás felhasználásával értékelték, ideértve a felnőtteknél és gyermekeknél különböző indikációkban végzett klinikai vizsgálatokat, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokat, kért és kérés nélkül adott beszámolókat és szakirodalomban jelentett eseményeket is.

A biztonságossági profil összefoglalása

A szargramosztim-kezelés során előforduló legsúlyosabb nemkívánatos gyógyszerreakciók a következők voltak:

- súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát;
- hemodinamiás ödéma, folyadékgyülem és folyadéktúlterhelés;
- supraventricularis arrythmiák.

Az intravénásan beadott szargramosztimmal kapcsolatos leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerreakciók hematológiai daganattal kezelt betegeknél a következők: láz (fertőzés nélkül; legfeljebb 95%), hasmenés (legfeljebb 88%), hányás (legfeljebb 84%), bőrreakciók (legfeljebb 77%), kiütés (legfeljebb 70%), asthenia (legfeljebb 69%), anyagcsere-értékek laboratóriumi eltérései (legfeljebb 58%), rossz közérzet (legfeljebb 58%), magas glükózszint (legfeljebb 49%), hasi fájdalom (legfeljebb 38%), testtömegcsökkenés (legfeljebb 37%), alacsony albuminszint (legfeljebb 36%), viszketés (legfeljebb 23%), gastrointestinalis vérzés (legfeljebb 27%), hidegrázás (legfeljebb 25%), garatgyulladás (legfeljebb 23%), csontfájdalom (legfeljebb 21%), mellkasi fájdalom (legfeljebb 15%), hypomagnesémia (legfeljebb 15%), haematemesis (legfeljebb 13%), arthralgia (ízületi fájdalom; legfeljebb 11%), szorongás (legfeljebb 11%), szembevérzés (legfeljebb 11%). Néhány vizsgálati alanynál a háttérbetegségek hozzájárulhattak a nemkívánatos gyógyszerreakciók előfordulásához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A nemkívánatos gyógyszerreakciók táblázatos felsorolása 182, haematológiai daganatban szenvedő beteg részvételével lefolytatott 5 klinikai vizsgálaton alapul, akiknél a fehérvérsejtek érintettsége hasonló volt ahhoz, ahogy a myeloszuppresszív sugárdózisoknak való akut expozíció során történik. Ezekben a vizsgálatokban a szargramosztimot intravénásan adták be.

A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint történik. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori

($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Kontrollos klinikai vizsgálatok során intravénás szargramosztimmal kezelt, haematológiai daganatban szenvedő felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szorongás				
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szembevérzés				
Érbetegségek és tünetek		Vasodilatatio			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Garatgyulladás				
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom				
	Hasmenés				
	Gastrointestinalis vérzés				
	Haematemesis				
	Hányás				
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus				
	Kiütés				
	Bőrreakciók				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csontfájdalom				
	Arthralgia				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia				
	Mellkasi fájdalom				
	Hidegrázás				
	Láz (fertőzés nélkül)				
	Rossz közérzet				
	Testtömeg-csökkenés				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Magas glükózsztint				
	Alacsony albuminsztint				
	Hypomagnesemia				
	Anyagcsere-működési vizsgálat eltérései				

Gyermekek és serdülők

Összesen 332 gyermeket és serdülőt kezeltek intravénás szargramosztimmal 15 klinikai vizsgálatban, hematológiai állapotoknál, koraszülötteknél és Crohn betegség esetében, amelyek közül 5 volt kontrollós; 190 beteg 0–1 hónapos, 6 beteg >1 hónap – <2 éves, 1 beteg <1 éves (másként nem

meghatározott), 86 beteg 2 – <12 éves, és 49 beteg 12 – <18 éves volt. Az általános biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

A szargramosztim subcutan alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

További nemkívánatos gyógyszerreakciókat figyeltek meg egészséges felnőtt önkéntesekkel és Crohn-betegségben szenvedő gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatokban, ahol szargramosztimot a betegek többsége subcutan beadással kapott. Ezekből a vizsgálatokból az 1. táblázatban felsoroltakon kívül a következő nemkívánatos gyógyszerreakciókat jelentették: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (legfeljebb 91%), fejfájás (legfeljebb 50%), hátfájás (legfeljebb 47%), hányinger (legfeljebb 23%), hasi görcsök (legfeljebb 17%), nehézlégzés (legfeljebb 12%) és általános testi fájdalom (legfeljebb 13%).

Kért, kérés nélkül adott és szakirodalomban jelentett beszámolók szargramosztimmal kezelt betegeknél (különböző alkalmazási módoknál)

A leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerreakciók a láz, az injekció beadásának helyén fellépő reakció, nehézlégzés, hányinger, mellkasi fájdalom, hányás, hasmenés, hidegrázás, kiütés, alacsony vérnyomás, hasi fájdalom, lázas neutropenia, szepszis, tüdőgyulladás, szédülés és ájulás voltak.

Súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek a szargramosztim használatánál különféle egészségügyi állapotokban, beleértve az anaphylaxist, a hemodinamias ödémát, az effúziókat és a folyadéktúlerhelést és a szupraventrikuláris arrhythmiákat.

A biztonságossági profil tekintetében összességében nem figyelhető meg különbség a felnőttek és a gyermekek spontán beszámolói között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Legfeljebb 100 µg/ttkg/nap dóziséig (4000 µg/m²/nap, azaz a javasolt dózis körülbelül 16-szorosa) adtak be szargramosztimot 4, szilárd daganattal rendelkező betegnek egy I. fázisú, kontroll nélküli vizsgálatban, 7–18 napig tartó folyamatos intravénás infúzióban. A fehérvérsejtszám 200 000 sejt/mm³-ig történő növekedését figyelték meg.

Nehézlégzésről, rossz közérzetről, hányingerről, lázról, kiütésről, tachycardiáról, légzési rendellenességről, thrombocytopeniáról, fejfájásról és hidegrázásról számoltak be, amelyek a szargramosztim abbahagyása után visszafordíthatók voltak.

Túlادagolás esetén hagyja abba az Imreplis-kezelést, és figyelje meg a beteget a fehérvérsejt-értékek emelkedése és a légzési tünetek szempontjából.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA09

Hatásmechanizmus

A szargramosztim rekombináns humán GM-CSF. A célsejtek felszínén expresszált GM-CSF-receptorokhoz (haemopoetikus progenitor sejtek és érett immunsejtek) való kötődés intracelluláris jelátviteli kaszkádot indít el, ami sejtválaszokat (azaz osztódást, érését, aktiválódást) indukál. A GM-CSF több sejtvonalból származó faktor, és a myelomonocytás sejtvonalra gyakorolt dózisfüggő hatások mellett elősegítheti a megakaryocita- és erythroid progenitor sejtek proliferációját és érését.

Nem klinikai hatásosság

A szargramosztimnak H-ARS indikációban történő hatásossági vizsgálatai nem végezhetők el embereknél, mivel az ilyen vizsgálatok lefolytatása ellentétben áll az orvosi etika általánosan elfogadott alapelveivel, és gyakorlati kísérletek ionizáló sugárzásnak történt véletlen vagy szándékos expozícióról nem kivitelezhetők. Ezért 3 kielégítő és megfelelő kontrollt alkalmazó (azaz randomizált, vak, placebokontrollos) vizsgálatot végeztek a teljestest-irradiáció (TBI) kiváltotta H-ARS jól jellemzett rhesus majom modelljével.

Ezek a vizsgálatok minimális szupportív ellátást nyújtottak, egy radiológiai és/vagy nukleáris tömeges balesetet követő, korlátozott erőforrás-környezetet utánozva. Teljes vért, vérkészítményt vagy egyénre szabott antibiotikumot nem biztosítottak.

A rhesus majmoknak az összes vizsgálatban naponta egyszer subcutan injekcióban 7 µg/ttkg dózisban adták be a gyógyszert, ami a myeloszuppresszív sugárdózisnak kitett felnőttek számára ajánlott klinikai dózis (lásd 4.2 pont).

A szargramosztim hatásosságának elsődleges bizonyítékát az alábbi táblázatok foglalják össze.

2. táblázat: Randomizált, vak, placebokontrollos vizsgálat Rhesus majmoknál (1. vizsgálat)

Elrendezés	Rhesus majmokon végzett randomizált, vak, placebokontrollos hatásossági vizsgálat
Állatok száma	108 nem humán főemlős (non-human primates, NHP, 54 hím, 54 nőstény). 6,55 Gy sugárzásnak kitett állatok (36 hím:36 nőstény) vagy 7,13 Gy sugárzásnak kitett állatok (18 hím:18 nőstény)
Randomizálás	Szargramosztim (7 µg/ttkg/nap) vagy placebo (injekcióhoz való víz) kezelésre randomizált, nem humán főemlősök. A kezelés 48 ± 1 órával a teljestest-irradiáció után kezdődött és naponta folytatódott, amíg az ANC értéke ≥1000 sejt/µl nem lett 3 egymást követő napon át, vagy amíg az ANC el nem érte a ≥10 000 sejt/µl értéket
Sugárdózis	6,55 Gy, illetve 7,13 Gy
Elsődleges végpont	60 napos túlélés a besugárzás után
Eredmények	
Az elsődleges végpont eredményei (6,55 Gy TBI)	A szargramosztim szignifikánsan növelte a 60 napos túlélést: 28/36 (77,8%) élt túl a kontrollcsoport 15/36 (41,7%) értékéhez képest (p=0,0018, Fisher-féle egzakt egyoldalas próba)
Az elsődleges végpont eredményei (7,13 Gy TBI)	A szargramosztim javította a 60 napos túlélést: 11/18 (61,1%) élt túl a kontrollcsoport 3/18 (16,7%) értékéhez képest (p=0,0076, Fisher-féle egzakt egyoldalas próba)
A másodlagos végpont eredményei	A szargramosztim mindkét sugárdózisnál (6,55 és 7,13 Gy) javította a leukociták, neutrofilek és trombociták regenerálódási arányát. A bakteriális fertőzések előfordulásának csökkenését is feljegyezték.
Az Imreplis-expozíció átlagos időtartama	17,6 nap (tartomány: 12–23) [6,55 Gy csoport] 16,8 nap (tartomány: 12–23*) [7,13 Gy csoport]

Rövidítések: ANC: abszolút neutrofilszám; NHP: nem humán főemlős; TBI: teljestest-irradiáció

*A vizsgálati jelentés 32. táblázata az időtartam-tartományt 12 és 24 nap között adja meg, azonban a gyógyszert a 2–25. kezelési napokon kapó állat esetében kimaradt 1 nap, a 16. napon.

3. táblázat: A neutrofilek és a trombociták regenerálódásáig eltelt idő, illetve fertőzés előfordulása Rhesus majmoknál (1. vizsgálat)

1. vizsgálat	TBI dózis	Szargramosztim (N=36)	Vivőanyag kontroll (N=36)	Statisztikai szignifikancia (log -rank teszt)
Regenerálódásig eltelt idő (nap), napok medián száma (95%-os 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
Trombocitaszám ≥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
Trombocitaszám ≥20 000/μl		16 (15; 17)	20 (17; NE)	p=0,0002
Fertőzések előfordulási gyakorisága				
Bakteriális fertőzések előfordulása% (95%-os CI %)	6,55 Gy	32 (27; 38)	63 (58; 69)	p<0,0001
Pozitív haemokultúra% előfordulása	6,55 Gy	18%	45%	N/A

Rövidítések: ANC: abszolút neutrofilszám; CI: konfidenciaintervallum; NE: nem becsült

4. táblázat: Randomizált, placebokontrollos hatásossági vizsgálat a teljestest-irradiáció által indukált H-ARS Rhesus majom modelljében (2. vizsgálat)

Elrendezés	Hatásossági vizsgálat, konkrétan a szargramosztim által nyújtott túlélési előnyről és késleltetett válaszról (várható haemopoetikus regenerálódási válasz) az LD50/60 dózisú halálos teljestest-irradiáció (TBI) után 60 nappal, minimális szupportív ellátással (antibiotikumok és folyadékok) rhesus majmoknál.
Állatok száma	3 csoportba randomizált 105 hím NHP (n=35 csoportonként)
Kezelés	Naponta, amíg az ANC szám $\geq$ 1000 sejt/ μ l értéket ér el
Sugárdózis	6,80 Gy TBI
Elsődleges végpont	60 napos túlélés
Eredmények	
60 napos túlélés 24 -48 óra	A szargramosztimmal kezelt, túlélő NHP száma 35-ből 17 (49%) (p=0,11, log-rank teszt) 35-ből 21 (60%) (p=0,03, log-rank teszt)
60 napos túlélés kontroll	Túlélő kontroll NHP száma 34-ből 10 (29%)
Az Imreplis-expozíció átlagos időtartama	18 nap vagy amíg az ANC 1000 sejt/ μ l fölé nem emelkedett

Rövidítések: ANC: abszolút neutrofilszám; LD: halálos dózis; NHP: nem humán főemlős; TBI: teljestest-irradiáció

A nem humán főemlősökben végzett, kielégítő és megfelelő kontrollt alkalmazó (adequate and well-controlled, AWC) hatásossági és AWC hatásossági megerősítő vizsgálatok eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Randomizált, placebokontrollos hatásossági vizsgálat a teljestest-irradiáció által indukált H-ARS Rhesus majom modelljében (3. vizsgálat)

Elrendezés	Randomizált, placebokontrollos hatásossági vizsgálat a teljestest-irradiáció által indukált H-ARS nem humán főemlős modelljében
Állatok száma	308 NHP (154 hím: 154 nőstény)
Kezelés	Napi a besugárzás után 48, 72, 96 vagy 120 órával indítva, amíg az ANC vissza nem tér $\geq 1000/\mu\text{l}$ értékre 3 egymást követő napon át. A kezelést leállították, ha az ANC $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ volt.
Sugárdózis	7,13 Gy TBI
Elsődleges célkitűzés	A szargramosztim (7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) hatásosságának értékelése placebóhoz képest 48, 72, 96 vagy 120 órával teljestest-irradiáció után 7,13 Gy TBI-expozícióval nem humán főemlősökben
Elsődleges végpont	60 napos túlélés
Másodlagos célkitűzések	A haematológiai paraméterekre és a fertőzés incidenciájára gyakorolt hatásosság felmérése
Eredmények	
60 napos túlélés	A szargramosztim-kezelést túlélő NHP-k száma
48 óra	44-ből 30 (68%)
72 óra	44-ből 33 (75%)
96 óra	44-ből 30 (68%)
120 óra	44-ből 37 (84%)
60 napos túlélés	Túlélt kontroll NHP száma
Kontroll	44-ből 38 (86%)
Az Imreplis-expozíció átlagos időtartama	Körülbelül 16 nap, amíg az ANC értéke ≥ 1000 sejt/ μl nem lett 3 egymást követő napon át, vagy az ANC értéke $\geq 10\,000$ sejt/ μl nem lett

* A 60 napos túlélési eredményeket nem kontrollálták statisztikailag multiplicitás szempontjából. Ennek következtében a bizonyíték erőssége korlátozott, és az eredményeket körültekintéssel kell értelmezni. Rövidítések: ANC: abszolút neutrofilszám; NHP: nem humán főemlős; TBI: teljestest-irradiáció

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, a szargramosztim esetében is fennáll az immunogenitás lehetősége.

A 2 Gy-nél alacsonyabb szintű besugárzásnak kitett és 7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisban, subcutan injekcióban beadott szargramosztimmal 14 napig kezelt Rhesus majmoknál nem figyeltek meg gyógyszer elleni antitesteket ADA. A besugárzás hatása várhatóan károsítja az emberi szervezet ADA termelésére való képességét.

Nem myeloszupprimált betegeknél mindaddig nem figyeltek meg gyógyszer elleni vagy gyógyszer elleni semlegesítő antitestekkel összefüggő klinikai biztonságossági jeleket.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a(z) Imreplis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan a betegség ritka előfordulása miatt, tudományos okokból kifolyólag és etikai okokból kifolyólag nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok a szargramosztimra vonatkozóan myeloszuppresszív sugárdózisoknak akutan kitett betegektől.

Az egészséges humán felnőttek farmakokinetikai adatainak modellezése és szimulációja azt jelzi, hogy a szargramosztim egészséges felnőtteknek adott 7 µg/ttkg dózisa mellett a C_{max} és a görbe alatti terület (AUC) szerinti expozíciók várhatóan meghaladják a Rhesus majmoknak adott azonos, 7 µg/ttkg dózis melletti C_{max} (a páciensek 97,6%-a) és AUC (a páciensek 100%-a) szerinti expozíciót.

A szargramosztim farmakokinetikáját egészséges gyermek betegeknél a felnőtt populációs farmakokinetikai modell gyermekpopulációra történő méretezésével becsülték meg. A szargramosztim 7, 10 és 12 µg/ttkg dózisánál a modell által előrejelzett AUC_{0-24} értékek 40 kg-nál nagyobb testtömegű (~serdülők), 15–40 kg testtömegű (~fiatal gyermekek), illetve 0 – <15 kg testtömegű (~újszülöttek, illetve kisgyermekek) gyermekeknél hasonlóak voltak a felnőttek AUC értékeihez 7 µg/ttkg dózis után.

A liofilizált szargramosztimra vonatkozó adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján az átlagos C_{max} 7 µg/ttkg subcutan dózis után (ami egy 1,96 m² testfelületű, 70 kg testtömegű embernek adagolt 250 µg/m² dózissal felel meg) 3,03 ng/ml, az átlagos AUC_{0-24} pedig 21,3×ng•h/ml volt. Ismételt subcutan adagolás után nem halmozódik fel a szargramosztim, és egyszeri subcutan adagolás után egyensúlyi állapot áll be.

Felszívódás

Subcutan beadás után a szérumban korán (15 perc elteltével) detektálták a szargramosztimot, és az a maximális szérumkoncentrációt 2,5 és 4 óra között érte el.

Egészséges férfi alanyoknál a 2–8 µg/ttkg dózistartományban a szargramosztim egyszeri subcutan adagolását követően az AUC értéknek a dózissal arányosnál nagyobb mértékű emelkedését figyeltek meg.

Eloszlás

Egy vizsgálatban egészséges alanyok 250 µg szargramosztimot kaptak intravénás infúzióban 2 óra alatt. Az intravénás beadást követően megfigyelt eloszlási térfogat (V_z) 14 liter volt.

Biotranszformáció

Nem végeztek konkrét anyagcsere-vizsgálatokat, mivel a szargramosztim fehérje, és várhatóan kis peptidekre és egyéni aminosavakra bomlik le.

Elimináció

Amikor a szargramosztimot subcutan adták egészséges felnőtt önkénteseknek, a terminális eliminációs felezési ideje 1,4 óra volt. A megfigyelt teljes test-clearance/subcutan biohasznosulás (CL/F) 23,9 l/h volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológia

Egy ismételt dózisú toxicitási vizsgálatban a szargramosztimot subcutan adták be naponta cynomolgus (hosszúfarkú makákó) majmoknak 20 és 200 µg/ttkg/nap dózisban, 30 napon át. A toxicitás elsődleges célpontjaként a nyirok- és vérképző rendszert állapították meg: a fehérvérsejtek és trombociták

számának növekedését, valamint a lép fokozott gyulladásos és lymphoid sejtes infiltrációját figyelték meg ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett.

A terminális feláldozásnál 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett közepes–közepesen súlyos csontvelői myeloid hyperplasiát és mononukleárissejt-infiltrátumokat figyeltek meg a szívben és más szervekben, illetve 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett mind terminális, mind gyógyuló állatoknál közepes–közepesen súlyos thymus-atrophiát figyeltek meg. Minden megállapítást a szargramosztim farmakológiájával összefüggőnek tekintettek, és ezért azok potenciálisan klinikailag relevánsak; azonban a megállapítások többsége olyan dózisonál volt megfigyelhető, amely testtömeg-arányosan körülbelül 17–29-szer nagyobb, mint a javasolt humán dózisoknál (7–12 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) várt klinikai expozíció.

Hasonló toxicitási mintázatot figyeltek meg, de alacsonyabb dózisban (20 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) egy 42 napos, ismételt dózissú toxicitási vizsgálatban, amelyben cynomolgus (hosszúfarkú makákó) majmoknak 20, 63 és 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisban adtak be szargramosztimot subcutan egy etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA) tartalmazó szargramosztim-készítményben, amely eltér az Imreplystől. Ebben a vizsgálatban a szisztémás expozíció (AUC) a 20 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisonál körülbelül kétszer nagyobb volt, mint az ajánlott humán dózisoknál (7–12 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) várt klinikai expozíció.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Minden reprotoxiciási vizsgálatot a Imreplystől eltérő, EDTA-t tartalmazó sargramosztinnal végeztek.

Egy, a termékenységre és korai embrionális fejlődésre irányuló vizsgálatban a szargramosztimot 25, 70 és 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisban adták be subcutan adagolással nyulaknak a mesterséges megtermékenyítést megelőző 6. naptól kezdődően egészen a 7. gesztációs napig. Az anyai toxicitás nyilvánvaló volt ≥ 70 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisonál. A beágyazódási helyek csökkenését, a beágyazódás előtti veszteség növekedését és az életképes embriók számának csökkenését figyelték meg 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett. A nőstény reprodukcióra és a korai embrionális fejlődésre – 70 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett – kifejtett toxicitás szempontjából megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintnél (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) az AUC kezdetben (az adagolási időszak kezdetén) körülbelül 7,2-szerese volt az ajánlott felnőtt humán klinikai dózis (7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) melletti klinikai expozíciónak.

Egy embrionális-magzati fejlődési vizsgálatban vemhes nyulak a 6. gesztációs naptól a 19. gesztációs napig, illetve a 19-től a 28. gesztációs napig terjedő időszakban 25, 70 és 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisban kapták a szargramosztimot subcutan adagolással.

Az anyai toxicitás nyilvánvaló volt ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisonál. A késői magzatfelszívódás mértékének növekedését és csökkent magzati súlyt figyeltek meg ≥ 70 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett. A spontán vetélések számának növekedése és a beágyazódás utáni veszteség, az életképes magzatok számának csökkenése, valamint a csökkent vemhes méh- és méhlepénytömeg nyilvánvaló volt 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisonál. A 25 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett, kifejtett embrionális-magzati toxicitás szempontjából megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintnél (NOAEL) az AUC kezdetben (az adagolási időszak kezdetén) körülbelül 2,9-szerese volt az ajánlott felnőtt humán klinikai dózis (7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$) melletti klinikai expozíciónak.

Egy születés előtti és utáni fejlődési vizsgálatban nyulak kaptak subcutan szargramosztim-dózisokat a 6. gesztációs naptól a 19. gesztációs napig, a 19. gesztációs naptól az ellés napjáig, illetve az 1. szoptatási naptól (lactation day, LD) a 14. szoptatási napig 25, 70 és 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisban. Anyai toxicitást figyeltek meg ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózis mellett. A ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózisoknál az utódok születés utáni túlélésének csökkenését figyelték meg, amikor a nyulaknak a szoptatás alatt adták be a gyógyszert. A 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}$ mennyiségű nagy dózis az utódoknál csökkent testtömeget okozott, amikor a nyulaknak a gyógyszer szoptatás alatt és a 19. gesztációs naptól az ellésig adagolták. A 6. gesztációs naptól a 19. gesztációs napig és a 19. gesztációs naptól az ellés napjáig adott 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózissú kezelés vetéléseket okozott, míg a 6. gesztációs naptól a 19. gesztációs napig terjedő időszak után a 200 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ dózissú kezelés teljes alomvesztést, korai magzatfelszívódást, a született utódok számának csökkenését és a posztnatális fejlődés kezdetén élő alom méretének csökkenését okozta.

Újszülöttkori toxicitásra nincs NOAEL érték. A 25 µg/ttkg/nap dózis melletti AUC kezdetben (az adagolási időszak kezdetén) körülbelül 2,6-szerese volt az ajánlott humán felnőtt klinikai dózis (7 µg/ttkg/nap) melletti klinikai expozíciónak.

Az adagolási időszakok végére a szisztémás expozíció csökkent, mivel a szargramosztim elleni antitestek termelődése elérte a klinikai expozíció 1-szeresét, 0,2-szeresét, illetve 0,2-szeresét a termékenységre és korai embrionális fejlődésre irányuló, az embrionális-magzati fejlődési és a születés előtti és utáni fejlődési vizsgálatban.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Nem végeztek vizsgálatokat a szargramosztim mutagén és karcinogén potenciáljának értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421),
szacharóz,
trometamol,
sósav (a pH beállításához).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

4 év

További információk:

- Ha a felbontatlan injekciós üvegek hőmérséklete eléri a legfeljebb 25 °C-ot, akkor fénytől védve legfeljebb 1 évig stabilak.
- Ha a felbontatlan injekciós üvegek hőmérséklete eléri a legfeljebb 40 °C-ot, akkor fénytől védve legfeljebb 1 hónapig stabilak.
- Ne tegye ki 1 Gy-nél nagyobb ionizáló sugárzásnak. Ha a felbontatlan injekciós üvegeket legfeljebb 1 Gy ionizáló sugárzás éri, fénytől védve legfeljebb 2 hétig stabilak, legfeljebb 40 °C-os hőmérsékleten.

Feloldás után

Az injekcióhoz való vízzel (nincs mellékelve az Imreplis csomagolásában) történő feloldást követően a használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás 24 órán át, 2 °C – 8 °C-on igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha a feloldott gyógyszert nem használják fel azonnal, a használat előtti tárolási idő és feltételek betartása a felhasználó felelősségét képezi, és a tárolás általában ne legyen 24 óránál hosszabb 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a feloldás ellenőrzött és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kiszerelés: öt darab 8 ml-es injekciós üveg (I-es típusú átlátszó üveg).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne rázza fel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1924/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A szargramosztim hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése céljából a besugárzásos mieloszuppresszív dózisok akut expozíciójának kezelésében akut besugárzásos szindróma hematopoietikus szindrómájával (H-ARS), a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa köteles a PTX-01-001 vizsgálatot lefolytatni és eredményeit benyújtani, amely egy retrospektív megfigyeléses vizsgálat a szargramosztim hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan egyéneknél, akik ionizáló sugárzásos eseményt követően kaptak mieloszuppresszív sugárdózisokat bármely országban egy egyeztetett vizsgálati terv szerint.	A vizsgálati terv benyújtása: 2025. június 30. Lejárat napja: végleges vizsgálati eredmények a termék használata után 6 hónapon belül véletlen eseménynél
A szargramosztim biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében a hematopoietikus akut sugárszindróma (H-ARS) által okozott mieloszuppresszív sugárdózisok kezelésében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente tájékoztatást kell adnia a szargramosztim biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos új információkról.	A vizsgálati terv benyújtása: n.a. Lejárat napja: az éves újraértékelés részeként kell benyújtani

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imreplis 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
szargramosztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 µg szargramosztimot tartalmaz injekciós üvegenként
Feloldás után 250 µg szargramosztimot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), szacharózt, trometamolt és sósavat tartalmaz. További információ: lásd tájékoztató.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
5 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel.
Kizárólag egyszeri használatra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1924/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imreplis 250 µg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Imreplys 250 mikrogramm por injekcióhoz
szargramosztim
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imreplis 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz szargramosztim

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy egészségügyi szakemberhez. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imreplis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imreplis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Imreplist?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imreplist tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imreplis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imreplis a szargramosztim hatóanyagot tartalmazza, amely hasonló egy, a szervezetben lévő természetes fehérjéhez, az úgynevezett granulocita–makrofág kolónia-stimuláló faktorhoz (granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). A GM-CSF segít a csontvelőnek fehérvérsejteket és trombocitákat termelni, amelyek létfontosságúak a fertőzések leküzdésében és a sérülések gyógyulásában. Ezt a gyógyszert olyan felnőttek és gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik hirtelen nagy mennyiségű sugárzásnak lettek kitéve. Ennek a betegségnek a neve: Akut irradiációs szindróma haemopoetikus altípusa (Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS). A sugárzás súlyosan csökkentheti a fehérvérsejtszámot (növelve a fertőzések kockázatát), a vérlemezkeszámot (ami vérzéshez vezethet) és a vörösvértestek számát, ami vérszegénységet és potenciálisan szervkárosodást okozhat.

A szargramosztimról azt is kimutatták, hogy javítja a vérsejtszámokat bizonyos vér érintő daganatos betegségben szenvedő betegeknél, akik kemoterápián esnek át, illetve csontvelő-átültetés után. A daganatos betegekhez hasonlóan azoknak, akik sugárkezelésnek voltak kitéve, és akiknél H-ARS alakul ki, legyengült az immunrendszerük és csökkent a vérsejtjeik száma.

2. Tudnivalók az Imreplis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Imreplist:

- ha allergiás a szargramosztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha súlyos allergiás reakciója volt – beleértve az anafilaxiát is – a humán GM-CSF faktorra (szargramosztim) vagy más élesztőből készült termékekre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imreplys alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy egészségügyi szakemberhez.

Az általános allergia nem gyakori, de súlyos reakció az Imreplysre. Ez magában foglalhatja az egész testen jelentkező kiütést, csalánkiütést, légzési nehézséget, szapora pulzust, izzadást és ájulásérzést. Súlyos esetekben az általános allergia életveszélyes lehet. Ha úgy gondolja, hogy az Imreplys általános allergiás reakciót váltott ki Önnél, hagyja abba az Imreplys alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez.

Az akut vagy hirtelen nagy dózisú sugárzás életveszélyes lehet. Az Imreplys által a nagy dózisú sugárzásnak való kitettség okozta életveszély csökkentése tekintetében nyújtott lehetséges előnyöket a gyógyszer alkalmazásának lehetséges kockázataival szemben kell mérlegelni.

Az Imreplys egyes mellékhatásai a sugárterhelés vagy az Ön által kapott egyéb kezelések tünetei is lehetnek. Azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez, ha az Imreplys alkalmazása után:

- 38 °C feletti láza lesz;
- fertőzésre utaló jeleket észlel, így a következőket: hidegrázás, torokfájás vagy arcüregdugulás (például orrdugulás);
- légzési nehézsége van, vagy zihálás, ájulás, kiterjedt bőrkkiütés, csalánkiütés jelentkezik, vagy úgy érzi, hogy allergiás reakciója van;
- hirtelen súlygyarapodást vagy folyadékgyülem egyéb jeleit tapasztalja, például lábduzzanatot vagy lábfejeduzzanatot,
- mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfortérzés, gyors vagy szabálytalan pulzus jelentkezik.

Ha bármilyen más mellékhatás vagy tünet miatt aggódik, forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez.

A szargramosztim-kezelés során lehetőség szerint orvosnak, gyógyszerésznek, egy gondozást végző egészségügyi szakembernek vagy egy egészségügyi szolgáltatónak figyelemmel kell kísérnie az Ön vérszámait. A vizsgálatok eredményeként az Imreplys adagját módosíthatják, illetve leállíthatják az Imreplys-kezelést.

Ha daganatos betegsége van, és különösen akkor, ha jelenleg daganatellenes kezelés alatt áll, a sugárterhelést követően a lehető leghamarabb vegye fel a kapcsolatot a daganatot kezelő orvossal, függetlenül attól, hogy elkezdte-e az Imreplys alkalmazását vagy sem.

Egyéb gyógyszerek és az Imreplys

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy egészségügyi szakemberhez a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa mérlegeli az Imreplys használatának előnyeit és kockázatát Önre és gyermekére nézve. Nem ismert, hogy a szargramosztim károsíthatja-e a magzatot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Imreplis alkalmazása mellett nem jelentettek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásokat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Imreplyst?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg őket.

Az Imreplis adását akut, nagy dózisu sugárzásnak való kitettség után **a lehető leghamarabb** meg kell kezdeni.

Az Imreplis bőr alá beadandó (subcutan injekció) ajánlott adagja alább látható.

- 7 µg/ttkg 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél;
- 10 µg/ttkg 15 kg és 40 kg közötti testtömegű gyermekeknél és serdülőknél;
- 12 µg/ttkg újszülötteknél, csecsemőknél vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy egészségügyi szakemberhez megmondja majd Önnek, hogy milyen mennyiséget kell befecskendezni Önnek vagy gyermekének.

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy egészségügyi szakemberhez megmondja majd, hogy mennyi ideig kell Önt vagy gyermekét Imreplis-szel kezelni, amíg a vérvizsgálatok alapján a vörsejtszámok kellően nem javulnak. Ha nem lehet vérvizsgálatot végezni a vörsejtszámok meghatározásához, akkor az Imreplis 23 egymást követő napon történő adagolás után leállítható.

A beteg egyéni adagja (µg)	Beteg egyéni adagja (µg) = testtömeg (kg) × µg/ttkg-ban megadott adag • A kezdeti adag kiszámításához mindig a kezelés kezdetén mért tényleges testtömeget kell használni. • Ossa el a µg-ban megadott teljes mennyiséget 250 µg/ml-rel a szükséges ml érték meghatározásához.
Példa >40 kg testtömegű felnőtt, gyermek vagy serdülő esetére (80 kg testtömeg)	A beteg egyéni adagja (µg) = 80 kg × 7 µg/ttkg = 560 µg 560 µg Imreplisre lesz szükség, azaz 2 teli injekciós üveg Imreplisre és egy harmadik injekciós üveg tartalmának egy részére (a harmadik injekciós üvegben maradt gyógyszert ártalmatlanítani). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Ezért 3 ml-es fecskendőre lehet szükség.
Példa 15–40 kg testtömegű gyermek vagy serdülő esetére (20 kg testtömeg)	A beteg egyéni adagja (µg) = 20 kg × 10 µg/ttkg = 200 µg 200 µg Imreplisre lesz szükség, azaz 1 darab, Imreplis tartalmazó injekciós üveg tartalmának egy részére (az injekciós üvegben maradt gyógyszert ártalmatlanítani). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Ezért 1 ml-es fecskendőre lehet szükség.
Példa újszülött, csecsemő vagy <15 kg testtömegű gyermek esetére (5 kg testtömeg)	A beteg egyéni adagja (µg) = 5 kg × 12 µg/ttkg = 60 µg 60 µg Imreplisre lesz szükség, azaz 1 darab, Imreplis tartalmazó injekciós üveg tartalmának egy részére (az injekciós üvegben maradt gyógyszert ártalmatlanítani). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Ezért 1 ml-es fecskendőre lehet szükség.

Az Ön adagja	A beteg egyéni adagja (μg) = $\text{--- kg} \times \text{--- } \mu\text{g/ttkg} = \text{--- } \mu\text{g}$ $\text{--- } \mu\text{g}$ Imreplysre lesz szükség (--- teli injekciós üveg Imreplysre és [1 vagy 0] darab, Imreplyst tartalmazó injekciós üveg tartalmának egy részére [ha egy injekciós üveg tartalmának csak egy részére van szükség, a megmaradt gyógyszert áratalmatlanítani]). $\text{--- } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{--- ml}$. Ezért --- ml-es fecskendőre lehet szükség.
--------------	---

Ha az előírtnál több Imreplyst fecskendezett be

Minél előbb forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez. Előfordulhat, hogy egy egészségügyi szolgáltató figyelemmel szeretné kísérni Önt.

Ha elfelejtette alkalmazni az Imreplyst

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A szargramosztímot alkalmazó betegek egy részénél nemkívánatos mellékhatások léphetnek fel, amelyeknek a többsége enyhe–közepes fokú és nem súlyos.

A legsúlyosabb mellékhatás a súlyos allergiás reakció (ideértve az anafilaxiát is); ha ez Önnél előfordul, hagyja abba az Imreplys alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez.

Egyéb fontos mellékhatások: magas láz (38°C felett), fertőzés jelei (például hidegrázás, torokfájás, arcüregdugulás, orrfolyás), légzési nehézség vagy zihálás, ájulásérzés, kiterjedt bőrkivetés vagy csalánkiütés kialakulása vagy allergiás reakció egyéb jelei, hirtelen súlygyarapodás, lábszárduzzanat vagy lábfejduzzanat vagy folyadékgyülem egyéb jelei, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfortérzés, illetve gyors vagy rendszertelen pulzus. Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy egy egészségügyi szakemberhez.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint egyet érinthet):

Hasmenés, hányás, influenzaszerű tünetek, fáradtság vagy gyengeség érzete, izomfájdalom, kóros vérvizsgálati eredmények, fejfájás, hátfájás, súlycsökkenés, gyomorfájdalom, gyomorvérzés, csontfájdalom, vérhányás, ízületi fájdalom, általános testfájdalom, torokfájás, feszültség vagy aggódás, valamint szemvérzés.

Az injekció beadása után körülbelül 1–4 órával (38°C -osnál alacsonyabb) hőemelkedés is jelentkezhet, vagy duzzanat, bőrpír és/vagy kellemetlenségérzet jelentkezhet az Imreplys injekció beadásának a helyén. A bőr vörössé, fájdalmassá vagy duzzadtá válhat. Ez az injekció beadásának helyén fellépő reakciót jelezhet. Emiatt általában nem szükséges abbahagynia a szargramosztímot alkalmazását. Az injekció beadásának helyén fellépő reakció esetén forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy más egészségügyi szakemberhez. A további bőrreakciók megelőzése érdekében a következőket teheti:

- Legalább 30 perccel az injekció tervezett beadása előtt vegye ki az Imreplys és az injekcióhoz való víz injekciós üvegeit a hűtőszekrényből, és hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek az injekció beadása előtt.
- Minden injekció beadásakor más-más beadási helyet használjon.
- Ne dörzsölje a bőrt az injekció beadása előtt vagy után.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egyet érinthet)

Vérerek kitágulása

Ha aggályai vannak ezekkel vagy bármilyen más mellékhatással kapcsolatban, forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez, egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez vagy más egészségügyi szakemberhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, köztük olyanok, amelyek nem szerepelnek a jelen beteg tájékoztatóban, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy más egészségügyi szakemberhez. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imreplyst tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő EXP/Felh.: után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

Különleges óvintézkedések:

- Ha a felbontatlan injekciós üvegek hőmérséklete eléri a legfeljebb 25 °C-ot, akkor fénytől védve legfeljebb 1 évig stabilak.
- Ha a felbontatlan injekciós üvegek hőmérséklete eléri a legfeljebb 40 °C-ot, akkor fénytől védve legfeljebb 1 hónapig stabilak.
- Ne tegye ki 1 Gy-nél nagyobb ionizáló sugárzásnak. Ha a felbontatlan injekciós üvegeket legfeljebb 1 Gy ionizáló sugárzás éri, fénytől védve legfeljebb 2 hétig stabilak, legfeljebb 40 °C-os hőmérsékleten.

Ha nem áll rendelkezésre hűtés, a lezárt gyógyszer szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) legfeljebb egy évig tárolható. A 25 °C-nál magasabb, de 40 °C-ot meg nem haladó hőmérsékletnek kitett, lezárt Imreplys injekciós üvegek egy hónapig tárolhatók.

Az injekcióhoz való vízzel történő hígítás után az Imreplys oldat hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) legfeljebb 24 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imreplys?

- A készítmény hatóanyaga a szargramosztim. 250 µg szargramosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után 250 µg szargramosztimot tartalmaz milliliterenként.

- Egyéb segédanyagok a mannit (E421), a szacharóz, a trometamol és a sósav.

Milyen az Imreplis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imreplis por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz) fehér liofilizált por. Öt darab 250 µg-os, egyadagos injekciós üveget tartalmazó dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Hogyan kell elkészíteni és beadni az Imreplis injekciót?

Az Imreplis a bőr alá fecskendezik be (szubkután injekció). Kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez közli majd Önnel a befecskendezendő mennyiséget (ml).

Kövesse kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez által adott összes utasítást. Ne változtassa meg az adagját, és ne hagyja abba az Imreplis alkalmazását, kivéve, ha orvos, gyógyszerész, egy gondozást végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szolgáltató erre utasítja.

Az Imreplis injekciós üvegek kizárólag egyszeri használatra szolgálnak.

A beteg testtömegétől függően egynél több injekciós üveg Imreplisre lehet szükség az egyes dózisokhoz. Például ha egy felnőtt beteg testsúlya 80 kg, három injekciós üveg Imreplisre lesz szükség, és minden injekciós üveghez injekcióhoz való vízre lesz szüksége a gyógyszer feloldásához.

Az alábbiakban felsoroljuk azokat a használandó eszközöket, amelyek **nincsenek** az Imreplis csomagolásban, de nélkülözhetetlenek a megfelelő beadáshoz:

- injekcióhoz való víz injekciós üvegben vagy ampullában (ez egy speciális víztípus, amelyet kifejezetten az injekcióban beadandó gyógyszerek elkészítésére használnak);
- egyszer használatos, mértékkel ellátott fecskendő és tű az injekcióhoz való víz hozzáadásához, hogy az injekciós üvegben feloldódjon az Imreplis. Szűrőtűt kell használni, ha injekcióhoz való víz üveg ampulláját használják.
- egyszer használatos fecskendő és tű az Imreplis oldat adagjának befecskendezéséhez, miután azt injekcióhoz való vízzel feloldották. Kérjük, vegye figyelembe, hogy a megfelelő fecskendő kiválasztásakor fontos annak biztosítása, hogy a fecskendő mérete megfelelő legyen a

- gyógyszer szükséges mennyiségének beadásához. A fecskendők tipikus mérete (teljes térfogat) 2 ml, 3 ml és 5 ml;
- alkoholos törülközők a bőre megtisztításához az injekció beadásának helyén, valamint az injekciós üveg(ek) és/vagy ampulla/ampullák tetejének tisztításához;
 - vattacsomó vagy gézlap;
 - ragtapaszcsík;
 - tű- és fecskendőgyűjtő hulladéktartály.

Gondozó általi beadás/öninjekciózás

Az Imreplyst beadhatja a beteg saját magának vagy gondozó is beadhatja neki.

Az Imreplys injekciós üveg tartalmának feloldására és beadására vonatkozó átfogó utasításokat a betegájékoztató „3. Hogyan kell alkalmazni az Imreplyst?” része tartalmazza.

Az Imreplys injekciós üvege(ke)t és a megfelelő beadáshoz szükséges eszközöket gyermekektől elzárva kell tartani.

1. lépés: Előkészületek

Alaposan mosson kezet szappannal és vízzel. Tiszta törülközővel törölje szárazra a kezét.

Kérjük, nézze meg a lejárat dátumot az Imreplys injekciós üvegen és egyéb kellékeken, hogy megbizonyosodjon arról, hogy nem járt(ak) le.

Minden adag beadásához helyezze a szükséges Imreplyst és injekcióhoz való vizet tiszta, jól megvilágított felületre, és hagyja, hogy az injekció elkészítése előtt szobahőmérsékletre melegedjenek.

- **Ne próbálja hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával melegíteni a gyógyszereket!**
- **Ne tegye ki közvetlenül az Imreplys injekciós üvege(ke)t napfénynek! Az injekciós üvege(ke)t a felhasználás időpontjáig tartsa a dobozban.**
- **Ne rázza fel az Imreplyst!**

Vegye le a sötétkék műanyag kupako(ka)t az Imreplys injekciós üveg(ei)ről, és a kupako(ka)t/tető(ke)t az injekcióhoz való víz injekciós üvegéről/üvegeiről. Ne vegye le az injekciós üvegek dugóit. Ne távolítsa el az ezüstsínű fémgyűrűt az injekciós üveg(ek) teteje körülről. *Az ábrán egy Imreplys injekciós üvegre vonatkozó művelet látható.*



Ha injekcióhoz való víz ampullá(ka)t használ, felnyitás előtt tisztítsa meg alkoholos törülközővel. Az üveg ampulla kinyitásához függőlegesen kell tartani. Ellenőrizze, hogy minden folyadékot eltávolított az ampulla nyakából. Ha nem, óvatosan kocogtassa meg az ampulla tetejét, hogy a folyadék lefolyjon. Ha van pont az ampullán, az nézzen Öntől elfelé. Gézzel vagy papírtörülközővel tartsa az ampullát, hogy védje az ujjait. Egyik kezében tartsa az ampullát, másik kezével pattintsa le az ampulla nyakát. Műanyag ampulla esetén csavarja az ampulla tetejét, amíg le nem esik.

Tisztítsa meg az injekciós üvegek dugóit, új alkoholos törülkőt használva minden injekciós üveghez. Hagyja az injekciós üvegeket maguktól megszáradni (ne fújjon rá).

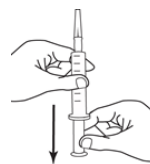


2. lépés: Az injekcióhoz való víz felszívása egy fecskendőbe

Ismételje meg a 2. és 3. lépést minden olyan Imreplis injekciós üvegre, amely az Ön adagjához szükséges, a kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez által előírtak szerint.

Keresse meg a tűt és a fecskendőt az injekcióhoz való víz felszívásához. Üvegampulla használata esetén szűrőtűt kell használni. Ha a tű nincs a fecskendőhöz csatlakoztatva, csatlakoztassa a fecskendőhöz úgy, hogy a tűvédő kupak még rajta van.

Ha injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveget használ: Húzza le egyenes mozdulattal, a testétől elfelé irányulva a tűvédő kupakot. Ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen. Húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy 1 ml levegőt szívjon be a fecskendőbe.



A tűt egyenesen szúrja be az injekcióhoz való víz injekciós üvege gumidugójának közepébe.

Nyomja le a fecskendő dugattyúját, hogy a fecskendőből az összes levegőt benyomja az injekciós üvegbe. Tartsa az ujját a dugattyún, hogy a levegő ne jöjjön vissza a fecskendőbe.

Tartsa a tűt az injekciós üvegben, és fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget. Ügyeljen, hogy a folyadék befedje a tű hegyét.



Tartsa az injekciós üveget fejjel lefelé, és lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, amíg 1 ml injekcióhoz való víz nem kerül a fecskendő hengerébe, mielőtt kivenné a fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből. Ha légbuborék van a fecskendőben, ujjával óvatosan ütögesse meg a fecskendő hengerét, amíg a légbuborék a fecskendő tűs végéhez nem emelkedik. Óvatosan nyomja fel a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékot a fecskendőből. Szükség szerint ismételje meg ezeket a lépéseket, amíg 1 ml injekcióhoz való vizet nem nyer légbuboréktól mentes fecskendőben.

Vegye ki a fecskendőt a csatlakoztatott tűvel az injekciós üvegből, dobja ki az injekciós üveget, és folytassa a 3. lépéssel.

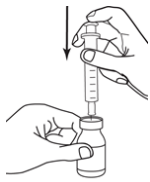
Ha injekcióhoz való vizet tartalmazó ampullát használ: Egyenes mozdulattal, a testétől elfelé irányulva húzza le a szűrőtűvédő kupakot. Ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.



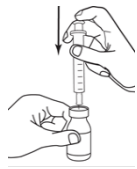
A tűt egyenesen szúrja be az injekcióhoz való víz ampullájába. Ügyeljen, hogy a folyadék befedje a szűrőtű hegyét. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, amíg 1 ml injekcióhoz való víz nem kerül a fecskendő hengerébe. Ha légbuborék van a fecskendőben, vegye ki a fecskendőt a hozzá csatlakoztatott szűrőtűvel az ampullából, és tartsa a tűvel felfelé. Ujjával óvatosan ütögesse meg a fecskendő hengerét, amíg a légbuborék a fecskendő tűs végéhez nem emelkedik. Óvatosan nyomja fel a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékot a fecskendőből. Szükség szerint ismételje meg ezeket a lépéseket, amíg 1 ml injekcióhoz való vizet nem nyer légbuboréktól mentes fecskendőben. Vegye ki a szűrőtűt a fecskendőből. Csatlakoztassa az új tűt (ekkor nincs szükség szűrőre) a következő lépéshez. Dobja ki az ampullát, és folytassa a 3. lépéssel.

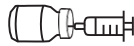


3. lépés Az Imreplys por feloldása a 2. lépésben felszívott injekcióhoz való vízben

Szűrje be az injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendőn lévő tűt az Imreplys injekciós üveg gumidugója közepébe. Lassan nyomja le a fecskendő dugattyúját, amíg a fecskendőből befecskendezendő összes víz az Imreplys injekciós üvegbe nem kerül. Húzza ki teljesen a fecskendőt és a tűt az Imreplys injekciós üvegből, és dobja ki a tű- és fecskendőgyűjtő hulladéktartályba.	
Sík felületen függőlegesen tartsa az Imreplys injekciós üveget, majd óvatosan fordítsa el körkörösén, amíg a por teljesen fel nem oldódik és az oldat tiszta és színtelen nem lesz. Ne rázza fel az injekciós üveget. Feloldás után hűtőszekrényben, 2°C – 8°C-on kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni. Legfeljebb 8°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! Ismételje meg a 2. és 3. lépést minden olyan Imreplys injekciós üvegre, amely az Ön adagjához szükséges, a kezelőorvosa, gyógyszerésze, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez által előírtak szerint.	

4. lépés: Az Imreplys oldat felszívása egy fecskendőbe

Nézze át a receptjét, hogy ellenőrizze, mennyi (ml) Imreplys oldatot kell beadnia a bőr alá.	
Helyezze az Imreplys oldatot tartalmazó injekciós üvege(ke)t sík felületre. Ha az injekciós üveg(ek) hideg(ek), hagyja (őket) szobahőmérsékletre melegedni legalább 30 percen át. Tisztítsa meg az Imreplys injekciós üveg(ek) dugóját új alkoholos törlővel. Hagyja levegőn megszáradni.	
Keresse meg a tűt és a fecskendőt az Imreplys oldat felszívásához. Ha a tű nincs a fecskendőhöz csatlakoztatva, csatlakoztassa a fecskendőhöz úgy, hogy a tűvédő kupak még rajta van. Egyenes mozdulattal, a testétől elfelé irányulva, felfelé húzza le a tűvédő kupakot. Ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.	
Sík felületen függőlegesen tartsa az Imreplys oldat injekciós üvegét/üvegeit, és a tűt egyenesen lefelé szűrje be a dugó közepébe.	
Tartsa a tűt az injekciós üvegben, és fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget (ha szükséges). Ügyeljen, hogy az Imreplys oldat befedje a tű hegyét. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy a fecskendő hengerét a megfelelő mennyiségig (ml) töltse fel, amely megfelel az Ön számára felírt adagnak. Több injekciós üvegnyi Imreplys oldatra lehet szükség.	

Tartsa a tűt az injekciós üvegben, és ellenőrizze, hogy nincsenek-e légbuborékok a fecskendőben. Ha légbuborék van a fecskendőben, ujjával óvatosan ütögesse meg a fecskendő hengerét, amíg a légbuborék a fecskendő tetejéhez nem emelkedik. Óvatosan nyomja fel a dugattyút, hogy kinyomja a légbuborékot a fecskendőből. Tartsa a tű hegyét a folyadékban, és húzza vissza a dugattyút a fecskendőhengeren az adagjának megfelelő számig (ml). Szükség szerint ismételje meg ezeket a lépéseket.	
Ismét ellenőrizze, hogy a fecskendőben a megfelelő adag van-e. Fontos, hogy pontosan az orvos, gyógyszerész, gondozást végző egészségügyi szakember vagy más egészségügyi szakemberhez által előírt adagot alkalmazza. NE vegye ki a tűt az injekciós üvegből! Fektesse az injekciós üveget az oldalára úgy, hogy a tű még mindig az injekciós üvegben legyen.	

5. lépés: Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

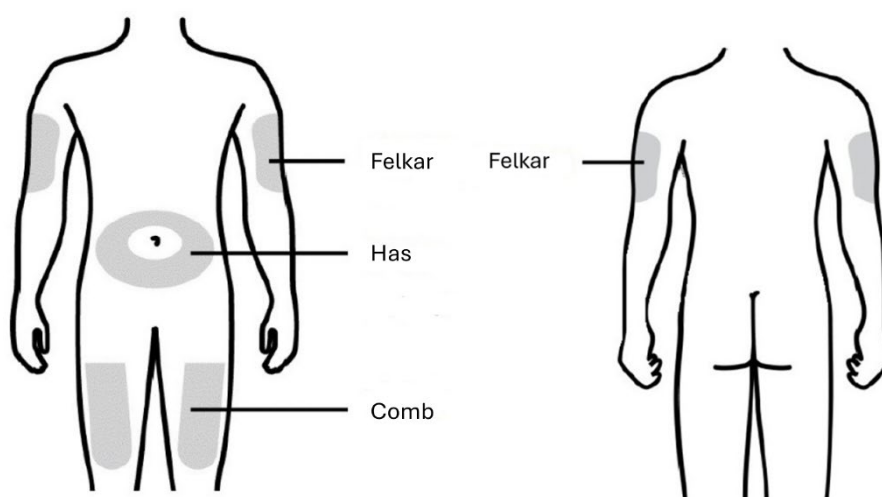
Alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekció tervezett beadási helyének közvetlen környékét. Hagyja a bőrét megszáradni. Ne érintse meg újra ezt a területet az injekció beadása előtt!

Ne használja ugyanazt az injekcióbeadási helyet, mint amelyet az előző injekciónál használt. **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr megégett vagy sérült (fekélyesedett), fájdalmas, véraláfutásos, vörös vagy kemény! Ne adja be az injekciót heges vagy striás területekre.

Az injekció beadásához az alábbi helyek bármelyikét használhatja:

- comb;
- has, a köldök körüli 5 cm-nyi terület kivételével;
- a felkar külső része (csak akkor, ha valaki más adja be Önnek az injekciót).

Csecsemőknél és gyermek betegeknél a comb az előnyben részesített beadási hely.



6. lépés: Az Imreplys oldat befecskendezése a bőr alá (szubkután beadás)

Vegye ki az előírt Imreplys adagot tartalmazó fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből. A hüvelykujjával és mutatóujjával csípje össze az injekció beadási helyét. Ügyeljen arra, hogy ne érintse meg magát az injekció beadási helyét. Az injekció beadása közben tartsa összezsípvé a bőrt. A másik kezével fogja meg a fecskendőt. 45–90 fokos szögben, gyorsan szúrja be a tűt a bőrbe. Minél gyorsabban szúrja be a tűt az összezsíptott bőrbe, annál kevésbé lesz kellemetlen vagy fájdalmas. Lassú és állandó nyomással nyomja be a fecskendő dugattyúját, amíg az összes Imreplys oldatot be nem fecskendezte. Ha elkészült, óvatosan húzza ki a tűt a bőrből. Ha a beadási helyen vér buggyan ki, vattacsomóval vagy gézzel fedje le a területet. Ha szükséges, helyezzen ragtapaszcsíkot a vattacsomóra vagy gézre. Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.	
--	--

7. lépés: Megfelelő ártalmatlanítás

Tegye a következőket: Az alább ismertetett módon dobja ki az összes kelléket. Egyszeri használat után • Azonnal dobja ki a fecskendőt a hozzá csatlakoztatott tűvel a tű- és fecskendőgyűjtő hulladéktartályba. • Azonnal dobja ki az elhasznált Imreplys injekciós üveget egy megfelelő hulladéktartályba. • Ügyeljen, hogy az összes többi anyagot megfelelő tartályokba dobja ki. A fecskendőt, a tűt, az Imreplys injekciós üveget és az injekcióhoz való vizet SOHA nem szabad újra felhasználni! Ha nincs tű- vagy fecskendőgyűjtő hulladéktartály, akkor használhat szűrásálló, szívárgásmentes tartályt. Fontos: A tű- és fecskendőgyűjtő hulladéktartályt mindig tartsa gyermekektől elzárva.	
--	--

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL ÉS
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.