

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imreplis 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 250 µg sargramostimo*.
Paruošus, kiekviename mililitre yra 250 µg sargramostimo.

* Sargramostimas yra žmogaus granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis augimo faktorius (GM-KSF), pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu mielių (*S. cerevisiae*) ekspresijos sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Liofilizuoti, balti arba balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imreplis skirtas gydyti visų amžiaus grupių pacientus, stipriai paveiktus mielosupresinės spinduliuotės dozės, sergančius ūminio spindulinio sindromo hemopoezinio subsindromu (angl. *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, (H-ARS)*).

Imreplis reikia vartoti atsižvelgiant į oficialias radiologinės / branduolinės nepaprastosios padėties rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Imreplis reikia pradėti kuo greičiau bet kuriam suaugusiajam, paaugliui, vaikui arba kūdikiui, kuris buvo stipriai paveiktas mielosupresinių dozių (didesnių nei 2 grėjų (Gy) spinduliuotės su įtariamu *H-ARS*, remiantis klinikiniais požymiais ir simptomais arba laboratoriniais tyrimais patvirtintu *H-ARS*. Jeigu įmanoma, reikia nustatyti bendro kraujo tyrimo (BKT) rezultatų pokyčius palyginti su pradinio BKT rezultatais.

Jeigu įmanoma, įvertinkite paciento absorbuotą spinduliuotės dozę (t. y. spinduliuotės apšvitos lygį), remdamiesi visuomenės sveikatos institucijų informacija, biodozimetrija, jeigu įmanoma, arba klinikinėmis ypatybėmis ir laboratoriniais duomenimis, pvz., limfocitų sumažėjimo kinetika.

Negalima nutraukti gydymo, jeigu įtariamas arba diagnozuotas *H-ARS*, net jeigu manoma, kad absorbuota spinduliuotės dozė yra mažesnė nei 2 Gy. Imreplis vartojimo nereikia atidėti, jeigu nėra įprastų galimybių atlikti BKT arba negalima įvertinti absorbuotos spinduliuotės dozės.

Dozavimas

Imreplis reikia suleisti po oda vieną kartą per parą, o dozavimas apskaičiuojamas pagal kūno masę taip:

- 7 mikrogramų/kg vaikams ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 40 kg ir suaugusiesiems
- 10 mikrogramų/kg vaikams ir paaugliams, sveriantiems nuo 15 kg iki 40 kg
- 12 mikrogramų/kg naujagimiams, kūdikiams ar vaikams, sveriantiems mažiau nei 15 kg

Nurodymus dėl gydymo Imreplis trukmės žr. „*Organizmo atsakas į gydymą*“.

Dozės keitimas

3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju (žr. 4.8 skyrių) Imreplis dozę reikia sumažinti iki 50 % arba laikinai nutraukti, kol nepageidaujama reakcija sumažės, o po to atnaujinti nuo 50 % dozės. Reikia nustatyti ir prireikus tęsti kitas nepageidaujamos reakcijos valdymo priemones. Jeigu 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija išlieka arba pasikartoja po dozės koregavimo / atnaujinimo, Imreplis vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

1 arba 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų atveju (žr. 4.8 skyrių) sargamostimo vartojimą reikia tęsti atidžiai stebint pacientą ir valdant nepageidaujamą reakciją.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

≥65 metų senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Organizmo atsakas į gydymą

Pradinio įvertinimo BKT su pokyčiu ir tada serijinius BKT reikia atlikti maždaug kas trečią parą (kai įmanoma), kol 3 iš eilės BKT absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) išliks didesnis nei 1 000/mm³. Pirmą kartą pasiekus didesnę kaip 1 000/mm³ ANS, kiekvieną parą (kai įmanoma) reikia atlikti serijinius BKT, kad būtų išvengta nereikalingo gydymo ir sumažinta bet kokia leukocitozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Jeigu BKT atlikti neįmanoma, Imreplis vartojimo pradžios arba tolesnio vartojimo nereikia atidėlioti.

Imreplis vartojimą reikia tęsti, kol 3 BKT iš eilės ANS liks didesnis nei 1 000/mm³ arba po spinduliuotės sukeltos mažiausios vertės viršys 10 000/mm³. Jeigu BKT atlikti neįmanoma arba nėra atsako į gydymą, Imreplis vartojimą galima nutraukti po 23 parų iš eilės.

Vartojimo metodas

Imreplis reikia leisti po oda į pilvą, šlaunį arba žastą.

Imreplis galima vartoti savarankiškai arba tai gali padaryti globėjas.

Imreplis reikia paruošti naudojant 1 ml injekcinio vandens. Paruošimo ir ištirpintų Imreplis miltelių vartojimo nurodymai pateikti pakuotės lapelyje, 3 skyriuje „Kaip vartoti Imreplis“.

4.3 Kontraindikacijos

Yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, žmogaus granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojančiam faktoriui (GM-KSF) arba mielių kilmės produktams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Imreplys galima vartoti kartu su kita palaikomąja priežiūra *H-ARS* gydyti.

Atsižvelgiant į tai, kad spinduliuotės toksiškumo mechanizmas prasideda ekspozicijos metu, gydymą Imreplys reikia pradėti kuo greičiau po spinduliuotės poveikio. Tačiau veiksmingumo tyrimų su sargramostimu, vartotu anksčiau nei praėjus 24 valandoms po mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspozicijos, nebuvo atlikti taikant didelių gyvūnų viso kūno švitinimo sukulto *H-ARS* modelį.

Padidėjęs jautrumas ir anafilaksija

Vartojant sargramostimo buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas. Sargramostimo vartojimas turi būti nutrauktas tiems, kurie patyrė anafilaksiją po ankstesnės sargramostimo dozės.

Hemodinaminė edema, efuzija ir skysčių perteklius

Pacientams pavartojus sargramostimo esant hematologinėms būklėms buvo nustatyta edemos, kapiliarinio nuotėkio sindromo ir skysčio pleuros ir (arba) perikardo ertmėje atvejų.

Pacientams, anksčiau patyrusiems skysčio pleuros ir perikardo ertmėje atvejų, sargramostimo vartojimas gali pabloginti skysčių susilaikymą. Su sargramostimu susijęs arba jo pablogintas skysčių susilaikymas buvo grįžtamas po sargramostimo vartojimo pertraukimo arba dozės sumažinimo gydant diuretikais arba be jų.

Imreplys reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems jau yra skysčių susilaikymas, plaučių infiltratai arba stazinis širdies nepakankamumas. Vartojant sargramostimą reikia atidžiai stebėti kūno masę ir hidratacijos būklę.

Supraventrikulinės aritmijos

Nekontroliuojamuose tyrimuose vartojant sargramostimą esant hematologinėms būklėms buvo nustatyta supraventrikulinė aritmija, ypač pacientams, kuriems širdies aritmija yra buvusi anksčiau. Nutraukus gydymą, šios aritmijos išnyko. Imreplys reikia atsargiai vartoti pacientams, jau sergantiems širdies liga. Jeigu pastebima kokia nors nauja arba pasunkėjusi aritmija, reikia pasitarti su gydytoju arba kitu sveikatos priežiūros specialistu.

Galimas poveikis piktybinėms ląstelėms

Sargramostimas yra augimo faktorius, stimuliuojantis normalius mieloidinius pirmtakus. Tačiau negalima atmesti galimybės, kad sargramostimas gali veikti kaip augimo faktorius bet kokio tipo navikams, ypač mieloidiniams piktybinėms navikams. Pacientus, kuries serga arba yra sirgę vėžiu, po spinduliuotės ekspozicijos dėl gyvybei pavojingo poveikio būtina kuo greičiau gydyti Imreplys ir kuo greičiau pasikonsultuoti su onkologu.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visų terapinių baltymų yra imunogeniškumo galimybė.

Gydymas sargramostimu asmenims, kurie nepatyrė mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspozicijos, gali paskatinti susidaryti neutralizuojančiuosius antikūnus prieš vaistinį preparatą ir tai gali būti susiję su sargramostimo ekspozicijos trukme.

Leukocitozės rizika

Sargramostimą dėl hematologinių būklių vartojusiems pacientams nustatytas leukocitų (angl. White blood cell, WBC) skaičius yra siekęs $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Nutraukus gydymą sargramostimu, leukocitozė praėjo per 3–7 dienas. Jeigu bet kurio paciento WBC skaičius viršija $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, Imreplys vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Klinikinio veiksmingumo apribojimai

Sargramostimo klinikinis veiksmingumas gali būti ribotas pacientams, kurių imuninė sistema sutrikusi, ir tiems, kurių gretutinės būklės turi įtakos kaulų čiulpų funkcijai. Pacientams, patiriantiems kaulų čiulpų slopinimą, pvz., sergantiems piktybiniais hematologiniais navikais, autoimuniniais sutrikimais arba kuriems taikoma chemoterapija / spindulinė terapija, dėl sumažėjusių pirmtakinių ląstelių atsargų arba sutrikusios hemopoezės gali pasireikšti neoptimalus organizmo atsakas į sargramostimą. Be to, neaiškus sargramostimo veiksmingumas asmenims, patyrusiems didesnę nei 7,3 Gy spinduliuotės poveikį (žr. 5.1 skyriuje poskyrį „Ikiklininis veiksmingumas“). Didelės dozės spinduliuotės ekspozicija gali sukelti negrįžtamą kaulų čiulpų nepakankamumą, todėl Imreplys nauda skatinant hemopoezinį atsigavimą gali būti ribota.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Turima nedaug duomenų apie vaistų sąveiką. Pacientams, vartojantiems sargramostimą ir vaistinių preparatų, sukeliančių leukocitozę (pvz., kortikosteroidų, kitų kolonijas stimuliuojančių faktorių, ličio), gali padidėti leukocitozės rizika (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Ūmi ekspozicija mielosupresinėms spinduliuotės dozėms turi toksinį poveikį vaisingumui ir embriono / vaisiaus vystymuisi. Į tai reikia atsižvelgti priimant klinikinį sprendimą dėl Imreplys vartojimo nėščioms ir (arba) žindančioms moterims.

Nėštumas

Duomenų apie sargramostimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu kliniškai reikia, Imreplys galima vartoti nėščioms moterims, sergančioms *H-ARS*.

Žindymas

Nežinoma, ar sargramostimo / metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Gydant Imreplys, galima apsvarstyti maitinimą krūtimi, turint omenyje, kad naujagimiams taip pat gali prireikti gydymo.

Vaisingumas

Duomenų apie sargramostimą ir žmogaus vaisingumą nėra. Triušių tyrimai parodė nepageidaujamą poveikį patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Imreplis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sargramostimo saugumas buvo įvertintas naudojant visus prieinamus šaltinius, įskaitant klinikinius tyrimus su suaugusiais ir vaikais, susijusius su įvairiomis indikacijomis, sveikų savanorių asmenų tyrimais, užsakytais ir neužsakytais ataskaitomis ir literatūroje pateiktais reiškiniais.

Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), kurios pasireiškė gydant sargramostimu, buvo:

- sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją;
- hemodinaminė edema, efuzija ir skysčių perteklius;
- supraventrikulinės aritmijos.

Dažniausiai pasitaikančios į veną vartojamo sargramostimo NRV, stebėtos gydant kraujo vėžiu sergančius pacientus, yra: karščiavimas (be infekcijos; iki 95 %); viduriavimas (iki 88 %); vėmimas (iki 84 %), odos reakcijos (iki 77 %), bėrimas (iki 70 %), astenija (iki 69 %); medžiagų apykaitos laboratorinių tyrimų pokyčiai (iki 58 %), negalavimas (iki 58 %); didelė gliukozės koncentracija (iki 49 %), pilvo skausmas (iki 38 %), kūno masės mažėjimas (iki 37 %), maža albumino koncentracija (iki 36 %), niežėjimas (iki 23 %), virškinimo trakto kraujavimas (iki 27 %), šaltkrėtis (iki 25 %), faringitas (iki 23 %), kaulų skausmas (iki 21 %), krūtinės skausmas (iki 15 %), hipomagnezemia (iki 15 %), vėmimas krauju (hematemezė; iki 13 %), artralgija (sąnarių skausmas; iki 11 %); nerimas (iki 11 %), akių kraujavimas (iki 11 %). Kai kuriems tiriamiesiems šių NRV pasireiškimą galėjo paskatinti pagrindinės ligos.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys NRV lentelėje pagrįsti 5 klinikiniais tyrimais su 182 pacientais, sergančiais kraujo vėžiu, kai leukocitai yra paveikti panašiai kaip ir ūminės mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspozicijos atveju. Šiuose tyrimuose sargramostimas buvo leidžiamas į veną.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose užfiksuotos kraujo vėžiu sergančių ir sargramostimu į veną gydomų suaugusiųjų ir vaikų nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos
(MedDRA)					
Nervų sistemos sutrikimai	Nerimas				
Akių sutrikimai	Akių kraujavimas				
Kraujagyslių sutrikimai		Vazodilatacija			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Faringitas				
	Pilvo skausmas				

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos	Labai retos
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas				
	Virškinimo trakto kraujavimas				
	Hematomezė				
	Vėmimas				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas				
	Bėrimas				
	Odos reakcijos				
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų skausmas				
	Artralgija				
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija				
	Krūtinės skausmas				
	Šaltkrėtis				
	Karščiavimas (be infekcijos)				
	Negalavimas				
	Kūno masės mažėjimas				
Tyrimai	Didelė gliukozės koncentracija				
	Maža albumino koncentracija				
	Hipomagnezėmija				
	Medžiagų apykaitos funkcinių tyrimų pokyčiai (Kitaip neapibrėžta)				

Vaikų populiacija

15-oje klinikinių tyrimų, skirtų hematologinėms būklėms, su neišnešiotais naujagimiais ir sergančiais Krono liga, iš kurių 5 buvo kontroliuojami, iš viso 332 pacientai buvo gydomi į veną leidžiamu sargramostinu, 190 pacientų buvo nuo 0 iki 1 mėnesio, 6 pacientai buvo nuo >1 mėnesio iki <2 metų, 1 pacientas buvo <1 metų (kitais nenurodyta), 86 pacientai buvo nuo 2 iki <12 metų ir 49 pacientai buvo nuo 12 iki <18 metų amžiaus. Bendros saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta sargramostimą leidžiant po oda

Klinikiniuose tyrimuose su sveikais suaugusiais savanoriais ir Krono liga sergančiais vaikais, kuriuose daugumai pacientų sargramostimas leistas po oda, pastebėta papildomų NRV. Remiantis šiais tyrimais, be nurodytųjų 1 lentelėje, NRV apima reakcijas injekcijos vietoje (iki 91 %), galvos skausmą (iki 50 %), nugaros skausmą (iki 47 %), pykinimą (iki 23 %), pilvo mėšlungį (iki 17 %), dispneją (iki 12 %) ir bendrą kūno skausmą (iki 13 %).

Užsakytų, neužsakytų ataskaitų ir literatūroje pateiktų sargramostimu gydytų pacientų reiškiniai (įvairūs vartojimo būdai)

Dažniausios NRV buvo karščiavimas (pireksija), reakcija injekcijos vietoje, dispnėja, pykinimas, krūtinės skausmas, vėmimas, viduriavimas, šaltkrėtis, bėrimas, hipotenzija, pilvo skausmas, febrilinė neutropenija, sepsis, pneumonija, svaigulys ir apalpinimas (sinkopė).

Vartojant sargramostimą įvairioms sveikatos būklėms gydyti nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, hemodinaminę edemą, efuzijas ir skysčio perteklių bei supraventrikulines aritmijas.

Remiantis pranešimais, suaugusiųjų ir vaikų populiacijų bendrų saugumo savybių skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

1 fazės nekontroliuojamo tyrimo metu 4 pacientams, kuriems diagnozuota solidinių navikų, nepertraukiamai 7–18 dienų infuzija į veną buvo leidžiama iki 100 mikrogramų/kg per parą dozėmis (4 000 mikrogramų /m² per parą arba maždaug 16 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę). Buvo pastebėtas leukocitų skaičiaus padidėjimas iki 200 000 ląstelių/mm³.

Buvo pranešta apie dispnėją, negalavimą, pykinimą, karščiavimą, bėrimą, tachikardiją, kvėpavimo sutrikimus, trombocitopeniją, galvos skausmą ir šaltkrėtį, kurie praėjo nutraukus sargramostimo vartojimą.

Perdozavus, nutraukite gydymą Imreplys ir stebėkite, ar pacientui nepasireiškia leukocitų skaičiaus padidėjimas ir kvėpavimo simptomai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Imunostimuliatoriai, kolonijas stimuliuojantys faktoriai, ATC kodas – L03AA09

Veikimo mechanizmas

Sargramostimas yra rekombinantinis žmogaus GM-KSF. Prisijungimas prie GM-KSF receptorių, išreikštų tikslinių ląstelių paviršiuje (hemopoezinių pirmtakų ir brandžių imuninių ląstelių), inicijuoja ląstelių signalizacijos kaskadą, kuri sukelia ląstelių atsaką (t. y. dalijimąsi, brandimą, suaktyvėjimą). GM-KSF yra daugialypis faktorius ir, be nuo dozės priklausomo poveikio mielomonocitinei linijai, jis gali skatinti megakariocitinių ir eritroidinių pirmtakų proliferaciją ir brandimą.

Ikiklininis veiksmingumas

Žmogaus organizme negalima atlikti sargramostimo veiksmingumo tyrimų, skirtų *H-ARS* indikacijai, nes tokie tyrimai prieštarauja visuotinai pripažintiems medicinos etikos principams, o praktiniai tyrimai po atsitiktinės arba sąmoningos ekspozicijos gyvybei pavojingomis jonizuojančiosios spinduliuotės dozėmis nėra įmanomi. Todėl 3 tinkami ir gerai kontroliuojami tyrimai (t. y. randomizuoti koduoti placebo kontroliuojami) buvo atlikti taikant gerai charakterizuotą rezusų (*Rhesus* beždžionių) viso kūno švitinimo (VKŠ) sukulto *H-ARS* modelį.

Šie tyrimai parodė minimalią palaikomąją priežiūrą, imituojančią ribotų išteklių aplinką po radiologinio ir (arba) branduolinio incidento su daugybe aukų. Nei visos sudėties kraujo, nei kraujo preparatų, nei individualiai parinktų antibiotikų nebuvo skiriama.

Visuose tyrimuose rezusams buvo skiriama 7 mikrogramų/kg per parą vienkartinė injekcija po oda, kuri yra klinikinė rekomenduojama dozė suaugusiems, paveiktiems mielosupresinių spinduliuotės dozių (žr. 4.2 skyrių).

Pirminiai sargramostimo veiksmingumo įrodymai apibendrinti tolesnėse lentelėse.

2 lentelė. Randomizuotas koduotas placebo kontroliuojamas rezusų tyrimas (1 tyrimas)

Modelis	Randomizuotas koduotas placebo kontroliuojamas veiksmingumo tyrimas, atliktas su rezusais
Gyvūnų skaičius	108 nežmoginiai primatai (NŽP, 54 patinai, 54 patelės). Gyvūnai buvo paveikti 6,55 Gy (36 patinai ir 36 patelės) arba 7,13 Gy (18 patinų ir 18 patelių)
Randomizavimas	NŽP randomizuoti vartoti sargramostimą (7 mikrogramų/kg per parą) arba placebo (injekcinį vandenį). Gydymas prasidėjo praėjus 48 ± 1 val. po VKŠ ir tęsėsi kasdien iki 3 dienas iš eilės ANS buvo $\geq 1\,000$ ląstelių/ μ l arba pasiekė $\geq 10\,000$ ląstelių/ μ l
Spinduliuotės dozė	6,55 Gy ir 7,13 Gy
Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis	60 parų išgyvenamumas po spinduliuotės
Rezultatai	
Pirminės vertinamosios baigties rezultatai (6,55 Gy VKŠ)	Sargramostimas reikšmingai padidino 60 parų išgyvenamumą: išgyveno 28 iš 36 (77,8 %), palyginti su 15 iš 36 (41,7 %) kontrolinėje grupėje ($p = 0,0018$, Fisherio tikslus vienpusis)
Pirminės vertinamosios baigties rezultatai (7,13 Gy VKŠ)	Sargramostimas pagerino 60 parų išgyvenamumą: išgyveno 11 iš 18 (61,1 %), palyginti su 3 iš 18 (16,7 %) kontrolinėje grupėje ($p = 0,0076$, Fisher tikslus vienpusis)
Antrinės vertinamosios baigties rezultatai	Sargramostimas pagerino leukocitų, neutrofilų ir trombocitų atsigavimo rodiklius esant abiem spinduliuotės dozėms (6,55 Gy ir 7,13 Gy). Taip pat buvo pastebėtas bakterinių infekcijų dažnio sumažėjimas.
Vidutinė Imreplys ekspozicijos trukmė	17,6 paros (intervalas nuo 12 iki 23) [6,55 Gy grupė] 16,8 paros (intervalas nuo 12 iki 23*) [7,13 Gy grupė]

Trumpiniai: ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; NŽP – ne žmoginis primatas; VKŠ – viso kūno švitinimas

* Tyrimo ataskaitos 32 lentelėje nurodytas trukmės intervalas nuo 12 iki 24, tačiau 16 parų gyvūnui, kuris buvo gydomas 2–25 paromis, praleista 1-oji para.

3 lentelė. Rezusų laikas iki neutrofilų (ANS) ir trombocitų atsigavimo ir infekcijos dažnis (1 tyrimas)

1 tyrimas	VKŠ dozė	Sargramostimas (N = 36)	Placebo kontrolė (N = 36)	Statistinis reikšmingumas („log-rank“ testas)
Laikas iki atsigavimo (paros), parų mediana (95 % PI)				
ANS ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANS ≥ 1 000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Trombocitų skaičius ≥20 000/μl		16 (NĮ, NĮ)	18 (18, NĮ)	p = 0,0008
ANS ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ANS ≥ 1 000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Trombocitų skaičius ≥20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NĮ)	p = 0,0002
Infekcijos dažnis				
Bakterinės infekcijos dažnis, % (95% PI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Teigiamų rezultatų dažnis, %	6,55 Gy	18 %	45 %	NT

Trumpiniai: ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – neįvertinta

4 lentelė. Randomizuotas placebo kontroliuojamas veiksmingumo tyrimas pagal rezusų VKŠ sukulto H-ARS modelį (2 tyrimas)

Modelis	Veiksmingumo tyrimas, konkrečiai – sargramostimo nauda išgyvenamumui ir uždelstas atsakas (tikėtinas kraujodaros atsigavimo atsakas) praėjus 60 dienų po mirtino VKŠ LD50/60 dozė su minimalia palaikomąja priežiūra (antibiotikais ir skysčiais), atliekamas su rezusais
Gyvūnų skaičius	105 NŽP patinai randomizuoti į 3 grupes (n = 35 vienoje grupėje)
Gydymas	Kasdien iki ANS skaičius tampa $\geq$ 1 000 ląstelių/ μ l
Spinduliuotės dozė	6,80 Gy VKŠ
Pagrindinė vertinamoji baigtis	60 parų išgyvenamumas
Rezultatai	
60 parų išgyvenamumas 24 val. 48 val.	Išgyvenusių sargramostimu gydytų NŽP 17 iš 35 (49 %) (p = 0,11, „log-rank“ testas) 21 iš 35 (60 %) (p = 0,03, „log-rank“ testas)
60 parų išgyvenamumas Kontrolė	10 iš 34 (29 %)
Vidutinė Imreplys ekspozicijos trukmė	18 parų arba iki ANS padidėjimo virš 1 000 ląstelių/ μ l

Trumpiniai: ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; LD – mirtina dozė (angl. *lethal dose*); NŽP – ne žmogiškasis primatas; VKŠ – viso kūno švitinimas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų (TGK) veiksmingumo ir patvirtinamųjų TGK veiksmingumo su ne žmogiškais primatais (NŽP) tyrimų rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Randomizuotas placebo kontroliuojamas veiksmingumo tyrimas pagal rezusų VKŠ sukkelto H-ARS modelį (3 tyrimas)

Modelis	Randomizuotas placebo kontroliuojamas veiksmingumo tyrimas pagal NŽP VKŠ sukkelto H-ARS modelį
Gyvūnų skaičius	308 NŽP (154 patinai ir 154 patelės)
Gydymas	Kasdien, pradedant nuo 48, 72, 96 arba 120 valandų po apšvitinimo, kol ANS 3 paras iš eilės buvo $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$. Gydymas buvo nutrauktas, jeigu ANS buvo $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$
Spinduliuotės dozė	7,13 Gy VKŠ
Pagrindinis tikslas	Įvertinti sargramostimo (7 mikrogramų/kg per parą) veiksmingumą, palyginti su placebo, 7,13 Gy VKŠ paveiktiems NŽP, kai jis pradedamas vartoti 48, 72, 96 arba 120 valandų po VKŠ
Pagrindinė vertinamoji baigtis	60 parų išgyvenamumas
Antriniai tikslai	Įvertinti veiksmingumą kraujo parametrams ir infekcijos dažniui
Rezultatai	
60 parų išgyvenamumas 48 valandų 72 valandų 96 valandų 120 valandų	Išgyvenusių sargramostimu gydytų NŽP skaičius 30 iš 44 (68 %) 33 iš 44 (75 %) 30 iš 44 (68 %) 37 iš 44 (84 %)
60 parų išgyvenamumas Kontrolė	Išgyvenusių kontrolinės grupės NŽP skaičius 38 iš 44 (86 %)
Vidutinė Imreplis ekspozicijos trukmė	Maždaug 16 parų, iki 3 dienas iš eilės ANS $\geq 1\ 000$ ląstelių/ μl arba ANS $\geq 10\ 000$ ląstelių/ μl

* 60 parų išgyvenamumo rezultatai nebuvo statistškai kontroliuojami daugialypumo atžvilgiu. Dėl to įrodymų patikimumas yra ribotas, o išvados turėtų būti aiškinamos atsargiai.

Trumpiniai: ANS – absoliutus neutrofilų skaičius; NŽP – ne žmoginis primatas; VKŠ – viso kūno švitinimas

Imunogeniškumas

Kaip ir gydant visais kitais terapiniais baltymais, vartojant sargramostimą išlieka imunogeniškumo galimybė.

Rezusams, paveiktiems mažesne nei 2 Gy spinduliuote ir 14 parų injekcija po oda gydytiems 7 mikrogramų/kg sargramostimu, antikūnų prieš vaistą nepastebėta. Numatoma, kad spinduliuotės poveikis kenkia žmogaus organizmo gebėjimui kurti antikūnus prieš vaistą.

Iki šiol jokie klinikinės saugos signalai nebuvo siejami su kaulų čiulpų slopinimą patiriančių pacientų antikūnais prieš vaistą arba neutralizuojančiais antikūnais.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Imreplis tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydymas ūminiam spinduliniam sindromui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Išimtinės aplinkybės

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo, mokslinių priežasčių ir etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prirėkus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neturima duomenų apie mielosupresinės spinduliuotės dozės paveiktų pacientų sargramostimo farmakokinetiką.

Sveikų suaugusių žmonių farmakokinetikos duomenų modeliavimas ir simuliacija rodo, kad sargramostimo $C_{\max}$ ir plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) vartojant 7 mikrogramų/kg dozę sveikiems suaugusiems žmonėms turėtų viršyti sargramostimo $C_{\max}$ (97,6 % pacientų) ir AUC (100 % pacientų) rezusams skiriant tą pačią 7 mikrogramų/kg dozę.

Sveikų pacientų vaikų sargramostimo farmakokinetika buvo įvertinta pagal mastelį pritaikius suaugusiųjų populiacijos farmakokinetikos modelį vaikų populiacijai. Modeliu prognozuojamos vidutinės AUC_{0-24} vertės vartojant 7, 10 ir 12 mikrogramų/kg sargramostimo dozes vaikams, sveriantiems daugiau kaip 40 kg (~paaugliai), 15–40 kg (~maži vaikai) ir nuo 0 iki mažiau kaip 15 kg (~naujagimiai ir kūdikiai) buvo panašios į suaugusiųjų AUC vertes vartojant 7 mikrogramų/kg dozę.

Remiantis liofilizuoto sargramostimo duomenų populiacijos farmakokinetikos analize, vidutinis $C_{\max}$ suleidus 7 mikrogramų/kg dozę po oda (atitinka 250 mikrogramų/m² dozę 70 kg žmogui, kurio kūno paviršiaus plotas yra 1,96 m²) buvo 3,03 ng/ml, o vidutinis AUC_{0-24} buvo 21,3 ng•h/ml. Po pakartotinės dozės po oda sargramostimas nesikaupia, o po vienos dozės po oda tenkinamos pastovios būklės sąlygos.

Absorbcija

Suleidus po oda, sargramostimo serume buvo aptikta anksti (15 min.), o didžiausią koncentraciją serume pasiekė po 2,5–4 val.

Po vienkartinės sargramostimo dozės suleidimo po oda sveikiems tiriamiesiems vyrams, kuriems buvo skiriamos nuo 2 iki 8 mikrogramų/kg dozės, buvo pastebėtas didesnis nei proporcingas dozei AUC padidėjimas.

Pasiskirstymas

Tyrime sveikiems tiriamiesiems per 2 valandas intravenine infuzija buvo leidžiama 250 mikrogramų sargramostimo. Pastebėtas pasiskirstymo tūris (V_z) po intraveninio vartojimo buvo 14 l.

Biotransformacija

Specifiniai metabolizmo tyrimai nebuvo atlikti, nes sargramostimas yra baltymas ir tikimasi, kad jis suirs į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Kai sargramostimas buvo skiriamas po oda sveikiems suaugusiems savanoriams, jo galutinė pusinės eliminacijos trukmė buvo 1,4 val. Stebėtas bendras kūno klirensas / poodinis biologinis prieinamumas (CL/F) buvo 23,9 l/val.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologija

Kartotinių dozių toksiškumo tyrime sargramostimas 30 parų buvo leidžiamas po oda krabaėdėms makakoms 20 mikrogramų/kg ir 200 mikrogramų/kg per parą dozėmis. Limfohemopoezinė sistema buvo nustatyta kaip pagrindinis toksiškumo tikslas: baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų kiekio padidėjimas, taip pat blužnies uždegiminė ir limfoidinių ląstelių infiltracija buvo stebėta suleidus ≥ 20 mikrogramų/kg per parą dozę.

Vidutinio sunkumo arba vidutiniškai sunki kaulų čiulpų mieloidinė hiperplazija ir monobranduolinių ląstelių infiltracija į širdį ir kitus organus buvo pastebėta suleidus 200 mikrogramų/kg per parą dozę tarp paaukotų gyvūnų, o vidutinė arba vidutiniškai sunki užkrūčio liaukos atrofija suleidus 200 mikrogramų/kg per parą dozę buvo stebėta tiek tarp paaukotų, tiek atsigaunančių gyvūnų. Visi rezultatai buvo laikomi susijusiais su sargramostimo farmakologija, todėl jie gali būti kliniškai reikšmingi; tačiau dauguma rezultatų buvo stebėti vartojant dozę, kuri yra maždaug 17–29 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją rekomenduojamomis žmogui dozėmis (7–12 mikrogramų/kg per parą), remiantis kūno masės proporcija.

Panašus toksiškumo modelis, tačiau vartojant mažesnę dozę (20 mikrogramų/kg per parą) buvo stebėtas 42 parų kartotinių dozių toksiškumo tyrime, kuriame krabaėdėms makakoms po oda buvo suleista 20, 63 ir 200 mikrogramų/kg per parą sargramostimo, kurio formulės sudėtyje buvo etilendiaminotetraacto rūgšties (EDTA) ir kuris skiriasi nuo Imreplys. Šiame tyrime sisteminė ekspozicija (AUC) suleidus 20 mikrogramų/kg per parą dozę buvo maždaug 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmonėms rekomenduojamomis dozėmis (7–12 mikrogramų/kg per parą).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Visi toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai buvo atlikti naudojant sargramostimą, kurio sudėtyje yra EDTA, skirtingai nei Imreplys.

Atliekant vaisingumo ir ankstyvo embrioninio vystymosi tyrimą, sargramostimo buvo leidžiama po oda triušiams 25, 70 ir 200 mikrogramų/kg per parą dozėmis pradedant nuo 6 parų iki dirbtinio apvaisinimo ir iki vaikingumo (7) dienos (VD). Toksiškumas motinai buvo akivaizdus suleidus ≥ 70 mikrogramų/kg per parą dozę. Implantavimo vietų sumažėjimas, praradimo iki implantacijos padidėjimas ir gyvybingų embrionų sumažėjimas buvo stebimas esant 200 mikrogramų/kg per parą. AUC esant 70 mikrogramų/kg per parą patelių reprodukcinio ir ankstyvo embrioninio vystymosi toksiškumo nesamo nepageidaujamo poveikio lygiui (angl. *no-observed-adverse-effect-level*, *NOAEL*) (dozavimo laikotarpio pradžioje) iš pradžių buvo maždaug 7,2 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, vartojant rekomenduojamą suaugusiųjų klinikinę dozę (7 mikrogramų/kg per parą).

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime vaikingoms triušėms 6–19 VD arba 19–28 VD laikotarpiu buvo leidžiamos 25, 70 ir 200 mikrogramų/kg per parą sargramostimo dozės po oda.

Toksiškumas motinai buvo akivaizdus esant ≥ 25 mikrogramų/kg per parą. Vėlyvos rezorbcijos padąžnėjimas ir vaisiaus svorio sumažėjimas stebėtas suleidus ≥ 70 mikrogramų/kg per parą. Persileidimų padažnėjimas ir netekimas po implantavimo, gyvybingų vaisių sumažėjimas ir sumažėjęs gimdos su vaisiumi ir placentos svoris buvo akivaizdūs esant 200 mikrogramų/kg per parą. AUC esant 25 mikrogramų/kg per parą embriono ir vaisiaus toksiškumo *NOAEL* (dozavimo laikotarpio pradžioje) iš pradžių buvo maždaug 2,9 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, vartojant rekomenduojamą suaugusiųjų klinikinę dozę (7 mikrogramų/kg per parą).

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime su triušiais nuo 6 VD iki 19 VD, nuo GD19 iki atsivedimo arba nuo 1 iki 14 laktacijos dienos (LD) buvo leidžiamos 25, 70 ir 200 mikrogramų/kg per parą sargramostimo po oda dozės. Toksinis poveikis motinai buvo stebėtas esant ≥ 25 mikrogramų/kg per parą. Esant ≥ 25 mikrogramų/kg per parą dozėms, skirtoms triušiams laktacijos metu, buvo stebėtas gimusių palikuonių išgyvenamumo sumažėjimas. Didelės 200 mikrogramų/kg dozės lėmė sumažėjusį triušiuokų kūno svorį, dozės buvo skiriamos laktacijos metu ir nuo 19 VD iki atsivedimo. 200 mikrogramų/kg per parą skyrimas 6–19 VD ir nuo 19 VD iki atsivedimo lėmė persileidimus, o po 6–19 VD 200 mikrogramų/kg per parą skyrimas lėmė visišką vados praradimą, ankstyvą rezorbciją, sumažėjusių gimusių gyvūnų skaičių ir sumažėjusį vados dydį 0 dieną po gimimo. Nėra naujagimių toksiškumo *NOAEL*. AUC esant 25 mikrogramų/kg per parą dozei (dozavimo laikotarpio pradžioje) iš pradžių buvo maždaug 2,6 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, vartojant rekomenduojamą suaugusiųjų klinikinę dozę (7 mikrogramų/kg per parą).

Dozių vartojimo laikotarpių pabaigoje sisteminė ekspozicija sumažėjo dėl sargramostimo antikūnų gamybos: vaisingumo ir ankstyvo embrioninio vystymosi, embriono ir vaisiaus vystymosi bei prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose ši ekspozicija atitinkamai siekė tik 1, 0,2 ir 0,2 karto klinikinės ekspozicijos.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Tyrimų, skirtų įvertinti sargramostimo mutageninį ir kancerogeninį poveikį, nebuvo atlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sacharozė
Trometamolis
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Papildoma informacija

- Jeigu neatidaryti flakonai pasiekia iki 25 °C temperatūrą, jie išlieka stabilūs iki 1 metų, kai apsaugomi nuo šviesos.
- Jeigu neatidaryti flakonai pasiekia iki 40 °C temperatūrą, jie išlieka stabilūs iki 1 mėnesio, kai apsaugomi nuo šviesos.
- Saugokite nuo daugiau kaip 1 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės. Jeigu neatidaryti flakonai veikiami iki 1 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės, temperatūroje iki 40 °C jie išlieka stabilūs iki 2 savaičių, kai apsaugomi nuo šviesos.

Po paruošimo

Po ištirpinimo injekciniame vandenyje (Imreplys pakuotėje nėra), paruoštas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus iki 24 valandų 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas ir paprastai šis laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent paruošta kontroliuojamomis ir patvirtintomis steriliomis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotės dydis – penki 8 ml (I tipo skaidraus stiklo) flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nekratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Airija.
D02NT28
Tel.: +353.1264.1754
El. paštas: info@partnertx.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1924/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant papildomai apibūdinti sargramostimo veiksmingumą ir saugumą gydant ūminės mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspozicijos pasekmes esant ūminio spindulinio sindromo hemopoeziniam subsindromui (<i>H-ARS</i>), registruotojas turi atlikti tyrimą PTX-01-001 – retrospektyvinį stebėjimo tyrimą, skirtą įvertinti sargramostimo veiksmingumą ir saugumą asmenims, patyrusiems mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspoziciją po jonizuojančiosios spinduliuotės įvykio, ir pateikti jo rezultatus pagal sutartą protokolą.	Protokolo pateikimas: iki 2025 m. birželio 30 d. Terminas. Galutiniai tyrimo rezultatai turi būti pateikti per 6 mėnesius po vaistinio preparato panaudojimo po incidento.
Siekiant užtikrinti pakankamą sargramostimo saugumo ir veiksmingumo stebėjimą gydant ūminės mielosupresinių spinduliuotės dozių ekspozicijos pasekmes esant ūminio spindulinio sindromo hemopoeziniam subsindromui (<i>H-ARS</i>), registruotojas turi kuo anksčiau pateikti bet kokią naują informaciją apie sargramostimo saugumą ir veiksmingumą.	Protokolo pateikimas. NT Terminas. Turi būti teikiama pagal kasmetinio pakartotinio įvertinimo programą

NT: netaikoma

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imreplis 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
sargramostimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 250 µg sargramostimo
Paruošus, kiekviename mililitre yra 250 µg sargramostimo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio (E421), sacharozės, trometamolio ir vandenilio chlorido rūgšties. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
5 flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nekratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1924/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imreplys 250 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Imreplys 250 mikrogramų injekciniai milteliai
sargramostimas
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imreplis 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui sargramostimas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imreplis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imreplis
3. Kaip vartoti Imreplis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imreplis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imreplis ir kam jis vartojamas

Imreplis sudėtyje yra veikliosios medžiagos sargramostimo, kuris yra panašus į natūralų organizmo baltymą, vadinamą granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GM-KSF). GM-KSF padeda kaulų čiulpams gaminti baltąsias kraujo ląsteles ir kraujo plokšteles (trombocitus), kurios yra labai svarbios kovojant su infekcijomis ir gyjant sužalojimams. Šis vaistas vartojamas staiga dideliu spinduliuotės kiekiu paveiktiems suaugusiesiems ir vaikams nuo gimimo gydyti. Ši būklė vadinama: ūminio spindulinio sindromo hemopoeziniu subsindromu (*H-ARS*). Spinduliuotė gali smarkiai sumažinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių (padidėja infekcijos rizika), trombocitų skaičių (sukelia kraujavimą) ir raudonųjų kraujo ląstelių skaičių, sukeldama anemiją ir galimą organų pažeidimą.

Taip pat nustatyta, kad sargramostimas pagerina kraujo ląstelių skaičių pacientams, sergantiems tam tikrais kraujo vėžio tipais, kuriems atliekama chemoterapija arba po kaulų čiulpų transplantacijos. Kaip ir vėžiu sergantiems pacientams, žmonės, kurie buvo paveikti spinduliuotės ir kuriems atsirado *H-ARS*, turės susilpnėjusią imuninę sistemą ir sumažėjusį kraujo ląstelių skaičių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imreplis

Imreplis vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija sargramostimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, įskaitant anafilaksiją, į žmogaus GM-KSF (sargramostimą) arba kitus produktus, pagamintus iš mielių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku, slaugytoju arba sveikatos priežiūros specialistu prieš pradėdami vartoti Imreplys.

Išplitusi alergija yra nedažna, bet sunki reakcija į Imreplys. Tai gali būti viso kūno bėrimas, dilgėlinė, kvėpavimo sutrikimas, greitas pulsas, prakaitavimas ir apalpinimas. Sunkiais atvejais išplitusi alergija gali kelti pavojų gyvybei. Jeigu manote, kad Jums pasireiškia išplitusi alergija Imreplys, nustokite vartoti Imreplys ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

Ūminės arba staigios didelės dozės spinduliuotės poveikis gali būti pavojingas gyvybei. Galima Imreplys nauda mažinant grėsmę gyvybei dėl didelės spinduliuotės dozės poveikio turi būti vertinama palyginti su galima vaisto vartojimo rizika.

Tam tikras Imreplys šalutinis poveikis taip pat gali būti spinduliuotės poveikio arba kitų gydymo būdų simptomai. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą, jeigu po Imreplys pavartojimo:

- Jums kyla karščiavimas virš 38 °C
- Pastebėsite bet kokius infekcijos požymius, įskaitant šaltnę, gerklės (ryklės) skausmą arba paburkimą (pvz., užkimštą nosį).
- Jums sunku kvėpuoti arba atsiranda švokštimas, apalpinimas, didelis odos bėrimas, dilgėlinė arba jaučiate alerginę reakciją
- Jums staiga padidėja svoris arba atsiranda kitų skysčių kaupimosi požymių, pvz., patinusios kojos arba pėdos;
- Jums pasireiškia krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje arba greitas ar nereguliarus pulsas;

Jeigu nerimaujate dėl bet kokio kito šalutinio poveikio arba simptomų, kuriuos galite patirti, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

Gydant sargamostimu, jeigu įmanoma, gydytojas, vaistininkas, slaugytojas arba sveikatos priežiūros specialistas turėtų stebėti Jūsų kraujo ląstelių skaičių. Atlikus ištyrimą, Jūsų Imreplys dozė gali būti koreguojama arba gydymas Imreplys gali būti nutrauktas.

Jeigu sergate vėžiu, ypač jeigu šiuo metu esate gydomi nuo vėžio, kuo greičiau po spinduliuotės poveikio kreipkitės į gydytoją, gydantį nuo vėžio, nesvarbu, ar pradėjote vartoti Imreplys, ar ne.

Kiti vaistai ir Imreplys

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui, slaugytojui arba sveikatos priežiūros specialistui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jūsų gydytojas apsvaistys Imreplys vartojimo naudą ir riziką Jums ir Jūsų kūdikiui.

Nežinoma, ar sargamostimas pakenks Jūsų vaisiui (negimusiam kūdikiui).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Apie poveikį gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus vartojant Imreplys nepranešta.

3. Kaip vartoti Imreplys

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas, slaugytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas. Jeigu abejojate, kreipkitės į juos.

Imreplys turi būti vartojamas *kuo greičiau* po ūminio didelių spinduliuotės dozių poveikio.

Rekomenduojama Imreplys dozė, kuri suleidžiama po oda (poodinė injekcija) nurodyta toliau.

- 7 mikrogramų/kg vaikams ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 40 kg ir suaugusiesiems
- 10 mikrogramų/kg vaikams ir paaugliams, sveriantiems nuo 15 kg iki 40 kg
- 12 mikrogramų/kg naujagimiams, kūdikiams arba vaikams, sveriantiems mažiau nei 15 kg

Gydytojas, vaistininkas, slaugytojas arba sveikatos priežiūros specialistas Jums pasakys, kiek vaisto Jums arba Jūsų vaikui reikia suleisti.

Gydytojas, vaistininkas, slaugytojas arba sveikatos priežiūros specialistas pasakys, kiek laiko Jums arba Jūsų vaikui reikia gydytis Imreplys, kol kraujo ląstelių skaičius bus pakankamai pagerintas, kaip rodo kraujo tyrimai. Jeigu kraujo tyrimų, skirtų nustatyti kraujo ląstelių skaičių, atlikti neįmanoma, Imreplys galima nutraukti po 23 iš eilės vartojimo parų.

Individuali paciento dozė (mikrogramų)	Individuali paciento dozė (mikrogramų) = svoris (kg) × dozė mikrogramų/kg • Apskaičiuojant pradinę dozę gydymo pradžioje visada reikia naudoti faktinį kūno svorį. • Padalinkite visą apskaičiuotą mikrogramų kiekį iš 250 mikrogramų/ml, kad nustatytumėte reikiamą ml skaičių.
Suaugusiojo, vaiko arba paauglio (>40 kg) pavyzdys (80 kg kūno svoris)	Individuali paciento dozė (mikrogramų) = 80 kg × 7 mikrogramų/kg = 560 mikrogramų Reikės 560 mikrogramų Imreplys, t. y. 2 pilnų Imreplys flakonų ir dalies trečiojo (likusią vaisto dalį trečiajame flakone reikia išmesti). 560 mikrogramų ÷ 250 mikrogramų/ml = 2,2 ml. Todėl gali prireikti 3 ml švirkšto.
15–40 kg vaiko ir paauglio pavyzdys (20 kg kūno svoris)	Individuali paciento dozė (mikrogramų) = 20 kg × 10 mikrogramų/kg = 200 mikrogramų Reikės 200 mikrogramų Imreplys, t. y. dalies vieno Imreplys flakono (likusią vaisto dalį flakone reikia išmesti). 200 mikrogramų ÷ 250 mikrogramų/ml = 0,80 ml. Todėl gali prireikti 1 ml švirkšto.
Naujagimio, kūdikio arba vaiko (<15 kg) pavyzdys (5 kg kūno svoris)	Individuali paciento dozė (mikrogramų) = 5 kg × 12 mikrogramų/kg = 60 mikrogramų Reikės 60 mikrogramų Imreplys, t. y. dalies vieno Imreplys flakono (likusią vaisto dalį flakone reikia išmesti). 60 mikrogramų ÷ 250 mikrogramų/ml = 0,24 ml. Todėl gali prireikti 1 ml švirkšto.
Jūsų dozė	Individuali paciento dozė (mikrogramų) = ____ kg × ____ mikrogramų/kg = ____ mikrogramų Reikės ____ mikrogramų Imreplys (____ pilni flakonai ir [1 arba ne] dalies flakono [jeigu lieka, likusią vaisto dalį flakone reikia išmesti]). ____ mikrogramų ÷ 250 mikrogramų/ml = ____ ml. Todėl gali prireikti ____ ml švirkšto.

Ką daryti suleidus per didelę Imreplys dozę?

Kiek įmanoma greičiau kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą. Sveikatos priežiūros specialistas gali norėti Jus stebėti.

Pamiršus pavartoti Imreplys dozę

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuriems sargramostimą vartojantiems pacientams gali pasireikšti nepageidaujamas šalutinis poveikis, kuris dažniausiai yra lengvo arba vidutinio sunkumo ir nėra pavojingas.

Sunkiausias šalutinis poveikis yra pavojinga alerginė reakcija (įskaitant anafilaksiją); jeigu taip atsitiktų, nustokite vartoti Imreplys ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

Kitas svarbus šalutinis poveikis yra didelis karščiavimas (virš 38 °C), infekcijos požymiai (pvz., šaltkrėtis, gerklės (ryklės) skausmas, paburkimas [nosies užgulimas], sloga), sunkumas kvėpuoti arba švokštimas, alpimas, didelis odos bėrimas arba dilgėlinė ar kiti alerginės reakcijos požymiai, staigus svorio padidėjimas, patinusios kojos ar pėdos arba kiti skysčių kaupimosi požymiai, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje arba greitas ar nereguliarus pulsas. Jeigu pasireiškė bet kuris iš paminėtų šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba sveikatos priežiūros specialistą.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): viduriavimas, vėmimas, jausmas, kad sergate gripu, nuovargio arba silpnumo jausmas, raumenų skausmai, nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai, galvos skausmas, nugaros skausmas, kūno svorio kritimas, skrandžio skausmas, virškinimo sistemos kraujavimas, kaulų skausmas, skrandžio sutrikimas, vėmimas krauju, sąnarių skausmas, bendras kūno skausmas, gerklės (ryklės) skausmas, įtampos arba nerimo jausmas, kraujavimas iš akies.

Jums taip pat gali atsirasti nedidelis karščiavimas (mažiau nei 38 °C) praėjus maždaug 1–4 valandoms po vaisto suleidimo (injekcijos), arba galite patirti patinimą, paraudimą ir (ar) nemalonų pojūtį (diskomfortą) Imreplys injekcijos vietoje. Oda gali parausti, būti skausminga arba patinusi. Tai gali rodyti reakciją injekcijos vietoje. Tai paprastai nereiškia, kad Jums teks nustoti vartoti sargramostimą. Jeigu atsiranda reakcija injekcijos vietoje, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba kitą sveikatos priežiūros specialistą. Siekiant išvengti tolesnių reakcijų injekcijos vietoje, gali būti imtasi šių veiksmų:

- Mažiausiai 30 minučių prieš planuodami injekciją, išimkite Imreplys ir injekcinio vandens flakonus iš šaldytuvo ir leiskite jiems sušilti iki kambario temperatūros prieš leidžiant.
- Kiekvienai injekcijai rinkitės kitą vietą.
- Venkite trinti odą prieš injekciją arba po jos

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): Kraujagyslių išsiplėtimas.

Jeigu nerimaujate dėl šio ar kito šalutinio poveikio, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, slaugytoją arba kitą sveikatos priežiūros specialistą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, arba sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imreplys

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti gamintojo išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Specialieji nurodymai:

- Jeigu neatidaryti flakonai pasiekia iki 25 °C temperatūrą, jie išlieka stabilūs iki 1 metų, kai būna apsaugoti nuo šviesos.
- Jeigu neatidaryti flakonai pasiekia iki 40 °C temperatūrą, jie išlieka stabilūs iki 1 mėnesio, kai būna apsaugoti nuo šviesos.
- Saugokite nuo daugiau kaip 1 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės. Jeigu neatidaryti flakonai veikiami iki 1 Gy jonizuojančiosios spinduliuotės, temperatūroje iki 40 °C jie išlieka stabilūs iki 2 savaičių, kai būna apsaugoti nuo šviesos.

Jeigu neturite šaldytuvo, užsandarintą vaistą galite laikyti kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) iki vienerių metų. Sandarūs Imreplis flakonai, kurie buvo laikomi aukštesnėje kaip 25 °C ir ne didesnėje kaip 40 °C temperatūroje, gali būti laikomi vieną mėnesį.

Ištirpinus injekciniam vandenyje, gautą Imreplis tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) iki 24 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imreplis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sargramostimas. Kiekviename stikliniame flakone yra 250 mikrogramų sargramostimo. Paruošus, kiekviename mililitre yra 250 mikrogramų sargramostimo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), sacharozė, trometamolis, vandenilio chlorido rūgštis.

Imreplis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imreplis milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai) yra balti, liofilizuoti milteliai, tiekiami kartotinėje dėžutėje, kurioje yra penki 250 mikrogramų vienadoziai stiklo flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

Kaip paruošti ir suleisti Imreplys

Imreplys bus leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Jūsų gydytojas, vaistininkas, slaugytojas arba kitas sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums pasakys, kiek (ml) reikia leisti.

Laikykitės visų gydytojo, vaistininko, slaugytojo arba kito sveikatos priežiūros specialisto pateiktų nurodymų. Nekeiskite dozės ir nenutraukite Imreplys vartojimo, nebent apie tai praneštų gydytojas, vaistininkas, slaugytoja arba kitas sveikatos priežiūros specialistas.

Imreplys flakonai skirti vienkartiniam vartojimui.

Priklausomai nuo paciento svorio, kiekvienai dozei gali prireikti daugiau nei vieno Imreplys flakono. Pavyzdžiui, jeigu suaugusio paciento svoris yra 80 kg, reikės trijų Imreplys flakonų ir kiekvienam flakonui reikės injekcinio vandens vaistui ištirpinti.

Toliau pateikiamas sąrašas daiktų, kurių **nėra** Imreplys pakuotėje, tačiau kurie yra būtini tinkamai vartoti:

- Injekcinis vanduo flakone arba ampulėje (tai yra specialus vandens tipas, kuris gaminamas specialiai injekciniams vaistams paruošti).
- Vienkartinis graduotas švirkštas su adata, skirtas injekciniam vandeniui supilti, kad Imreplys būtų ištirpintas flakone. Jeigu naudojama vandens injekcijoms stiklinė ampulė, reikia naudoti filtro adatą.
- Vienkartinis švirkštas ir adata, skirti Imreplys tirpalo dozei suleisti, kai ji ištirpinta injekciniu vandeniui. Atkreipkite dėmesį, kad renkantis tinkamą švirkštą svarbu pasirinkti, kad švirkšto dydis būtų pakankamas reikiamam vaisto tūriui suleisti. Tipiniai švirkštų dydžiai (bendras tūris) yra 2 ml, 3 ml ir 5 ml.
- Spiritu suvilgyti tamponai, skirti nuvalyti odą injekcijos vietoje ir flakono (-ų) ir (arba) ampulės (-ų) viršų
- Vatos gumulėlis arba marlės tamponas
- Pleistro juostelė
- Adatos ir švirkšto išmetimo talpyklė

Globėjo atliekamas / savarankiškas vartojimas

Imreplys galima vartoti savarankiškai arba tai gali padaryti globėjas.

Išsamūs paruošimo ir ištirpinto Imreplys flakono vartojimo nurodymai pateikti pakuotės lapelyje, 3 skyriuje „Kaip vartoti Imreplys“.

Imreplys flakoną (-ius) ir tinkamo vartojimo reikmenis reikia laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.

1 veiksmas. Pasiruošimas

Stropiai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu. Nusausinkite jas švari rankšluosčiu.

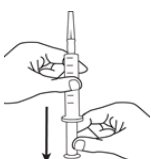
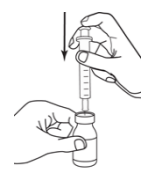
Prašome patikrinti Imreplys flakono ir kitų reikmenų tinkamumo laiką, kad įsitikintumėte, jog gaminys (-iai) tinkamas (-i) naudoti.

Kiekvienai dozei ant švaraus gerai apšviesto paviršiaus padėkite reikiamą Imreplys ir injekcinį vandenį ir leiskite jiems pasiekti kambario temperatūrą prieš pasiruošiant injekcijai.

- **Nebandykite** šildyti vaistinių preparatų naudodami šilumos šaltinį, pvz., karštą vandenį arba mikrobangų krosnelę.
- **Nepalikite** Imreplis flakono (-ių) tiesioginėje šviesoje. Flakoną (-ius) iki naudojimo laiko laikykite dėžutėje.
- **Nekratykite** Imreplis.

Nuimkite tamsiai mėlyną plastikinį dangtelį (-ius) nuo Imreplis flakono ir dangtelį (-ius) / viršų nuo injekcinio vandens flakono (-ų). Nenuimkite flakonų kamščių. Nenuimkite sidabro spalvos metalinio žiedo aplink flakono (-ų) viršų (-ius). <i>Paveiksle pavaizduotas veiksmas su Imreplis flakonu.</i> Jeigu naudojate injekcinio vandens ampulę (-es), prieš atidarydami jas nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu. Atidarant stiklinę ampulę ją reikia laikyti statmenai. Patikrinkite, ar visas skystis išteko iš ampulės kakliuko. Jeigu ne, atsargiai pastuksenkite ampulės viršų, kol skystis subėgs į ją. Jeigu ant ampulės yra taškas, jis turi būti nukreiptas į priešingą pusę nuo Jūsų. Ampulės viršų laikykite marlės tamponu arba popieriniu rankšluosčiu, kad apsaugotumėte pirštus. Laikydami ampulę viena ranka kita nulaužkite jos kakliuką nukreipdami nuo savęs. Jeigu ampulė yra plastikinė, pasukite jos viršų, kol jis atsiskirs.	
Kiekvieno flakono kamštį nuvalykite nauju alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite flakonui savaime nudžiūti (nepūskite ant jo).	

2 veiksmas. Įtraukite injekcinį vandenį į švirkštą

Pakartokite 2 ir 3 veiksmus su kiekvienu Imreplis flakonu, kurio reikia Jūsų dozei, kurią nurodė gydytojas, vaistininkas, slaugytoja arba kitas sveikatos priežiūros specialistas. Paimkite adatą ir švirkštą injekciniam vandeniui įtraukti. Jeigu naudojama stiklo ampulė, reikia naudoti filtro adatą. Jeigu adata neprijungta prie švirkšto, pritvirtinkite ją prie švirkšto, uždėdami adatos dangtelį. <u>Jeigu naudojamas injekcinio vandens flakonai:</u> Numaukite adatos gaubtelį tiesiai ir kryptimi nuo kūno. Nieko nelieskite adata. Patraukite švirkšto stūmoklį atgal, kad į švirkštą prileistumėte 1 ml oro.	
Įdurkite adatą tiesiai į injekcinio vandens flakono guminio kamščio vidurį. Stumkite švirkšto stūmoklį žemyn, kad iš švirkšto į flakoną išstumtumėte visą orą. Laikykite pirštą ant stūmoklio, kad oras negrįžtų į švirkštą. Laikykite adatą flakone ir apverskite flakoną aukštyn kojomis. Įsitikinkite, kad adatos galiukas yra skystyje.	

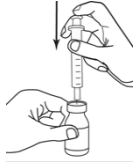
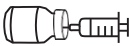
Flakoną laikykite apverstą ir lėtai traukite atgal švirkšto stūmoklį, kol 1 ml injekcinio vandens bus švirkšte, o tada ištraukite švirkštą ir adatą iš flakono. Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų, švelniai pastuksenkite švirkšto korpusą pirštu, kad burbuliukai sukiltų į švirkšto viršų. Švelniai stumkite stūmoklį aukštyn, kad iš švirkšto išstumtumėte oro burbuliukus. Jeigu reikia, pakartokite šiuos veiksmus, kol švirkšte bus 1 ml injekcinio vandens be oro burbuliukų. Ištraukite švirkštą su prijungta adata iš flakono, išmeskite flakoną ir pereikite prie 3 veiksmo. <u>Jeigu naudojama injekcinio vandens ampulė:</u> Numaukite filtro adatos gaubtelį tiesiai ir kryptimi nuo kūno. Nieko nelieskite adata.	
Įdurkite filtro adatą tiesiai į injekcinio vandens ampulę. Įsitikinkite, kad filtro adatos galiukas yra skystyje. Lėtai traukite švirkšto stūmoklį, kol 1 ml injekcinio vandens pateks į švirkštą. Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų, ištraukite švirkštą su filtro adata, esančia ampulėje, ir nukreipkite į viršų. Švelniai pastuksenkite švirkšto korpusą pirštu, kad burbuliukai sukiltų į švirkšto viršų. Švelniai stumkite stūmoklį aukštyn, kad iš švirkšto išstumtumėte oro burbuliukus. Jeigu reikia, pakartokite šiuos veiksmus, kol švirkšte bus 1 ml injekcinio vandens be oro burbuliukų. Ištraukite filtro adatą iš švirkšto. Kitam veiksmui prijunkite naują adatą (filtro nereikia). Išmeskite ampulę ir pereikite prie 3 veiksmo.	

3 veiksmas. Ištirpinkite Imreplis miltelius injekciniu vandeniu, kurio pritraukėte 2 veiksmu.

Įdurkite adatą ant švirkšto su injekciniu vandeniu į Imreplis flakono guminio kamščio centrą. Lėtai stumkite švirkšto stūmoklį žemyn, kol visas injekcinis vanduo iš švirkšto atsидurs Imreplis flakone. Visiškai ištraukite švirkštą ir adatą iš Imreplis flakono ir išmeskite į adatos ir švirkšto išmetimo talpyklę.	
Laikydami Imreplis flakoną vertikaliai ant lygaus paviršiaus, atsargiai pasukiokite Imreplis flakoną ratu, kol milteliai visiškai ištirps ir tirpalas taps skaidrus ir bespalvis. Nekratykite flakono. Paruoštas tirpalas turi būti laikomas šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje ir suvartojamas per 24 valandas. Laikyti ne aukštesnėje kaip 8 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Pakartokite 2 ir 3 veiksmus su kiekvienu Imreplis flakonu, kurio reikia Jūsų dozei, kurią nurodė gydytojas, vaistininkas, slaugytoja arba kitas sveikatos priežiūros specialistas.	

4 veiksmas. Į švirkštą įtraukite Imreplis tirpalo

Peržiūrėkite receptą ir patikrinkite, kokį tūrį (ml) Imreplis tirpalo reikia suleisti po oda.	
Ant lygaus paviršiaus padėkite Imreplis tirpalo flakoną (-us). Jeigu flakonas (-iai) yra šaltas (-i), leiskite jam (jiems) sušilti iki kambario temperatūros mažiausiai 30 minučių.	

Nuvalykite Imreplys flakono kamštį (-čius) nauju alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite jam išdžiūti ore.	
Pasiimkite adatą ir švirkštą, kad įtrauktumėte Imreplys tirpalą. Jeigu adata neprijungta prie švirkšto, pritvirtinkite ją prie švirkšto, uždėdami adatos gaubtelį. Numaukite adatos gaubtelį tiesiai į viršų ir kryptimi nuo kūno. Nieko nelieskite adata.	
Imreplys tirpalo flakoną (-us) laikykite vertikaliai ant lygaus paviršiaus ir įdurkite adatą tiesiai per kamščio vidurį.	
Laikykite adatą flakone ir apverskite flakoną aukštyn kojomis (jeigu reikia). Įsitinkinkite, kad adatos galiukas būtų Imreplys tirpale. Lėtai traukite švirkšto stūmoklį atgal, kad užpildytumėte švirkštą iki reikiamo kiekio (ml), atitinkančios skirtąją dozę. Gali prireikti kelių Imreplys tirpalo flakonų.	
Laikykite adatą flakone ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų, švelniai pastuksenkite švirkšto korpusą pirštu, kad burbuliukai sukiltų į švirkšto viršų. Švelniai stumkite stūmoklį, kad iš švirkšto išstumtumėte oro burbuliukus. Laikykite adatos galiuką skystyje ir traukite stūmoklį atgal iki skaičiaus, esančio ant švirkšto korpuso, atitinkančio Jūsų dozę (ml). Jeigu reikia, pakartokite šiuos veiksmus.	
Dar kartą patikrinkite, ar švirkšte yra tinkama dozė. Svarbu, kad vartotumėte tikslią gydytojo, vaistininko, slaugytojo arba kito sveikatos priežiūros specialisto paskirtą dozę. NEIŠTRAUKITE adatos iš flakono. Paguldykite flakoną ant šono, adatai tebesant flakone.	

5 veiksmas Pasirinkite ir paruoškite injekcijos vietą

Alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite vietą aplink planuojamą injekcijos vietą. Leiskite odai nudžiūti. **Nebelieskite** šios vietos iki injekcijos.

Injekcijai nenaudokite vietos, kurioje buvo daryta ankstesnė injekcija. **Venkite** leisti į vietas, kuriose oda nudegusi arba pažeista (išopėjusi), skausminga, sumušta, paraudusi arba kieta. Venkite leisti į vietas, kuriose yra randų arba strijų.

Injekcijai galite naudoti bet kurią iš šių vietų:

- Šlaunis
- Pilvo sritis, išskyrus 5 cm plotą aplink bambą
- Išorinė žasto sritis (tik jei injekciją atlieka kitas asmuo)

Tinkamiausia vartojimo vieta kūdikiams ir vaikams yra šlaunis.



6 veiksmas Imreplis tirpalo suleidimas po oda

Išimkite švirkštą ir adatą, kuriuose yra Jums paskirta Imreplis dozė.

Suspauskite injekcijos vietą nykščiu ir smiliumi. Būkite atsargūs, kad nepaliestumėte pačios injekcijos vietos. Injekcijos metu laikykite odą suspaustą.

Laikykite švirkštą kita ranka. Įdurkite adatą į odą 45–90 laipsnių kampų. Kuo greičiau dursite adatą į suspaustą odą, tuo mažiau diskomforto arba skausmo jausite.

Lėtai ir nuolat spausdami stumkite švirkšto stūmoklį, kol suleisite visą Imreplis tirpalą.

Baigę švelniai ištraukite adatą iš odos.

Jeigu yra kraujo, uždenkite vietą vatos arba marlės gabalėliu. Jeigu reikia, ant vatos arba marlės užklijuokite pleistro juostelę. Neatrinkite injekcijos vietos.

7 veiksmas Tinkamas atliekų išmetimas

Atlikite šiuos veiksmus: Tinkamai išmeskite visus reikmenis, kaip aprašyta toliau. Po vieno naudojimo • Nedelsdami išmeskite švirkštą su adata į adatų ir švirkštų išmetimo talpyklę. • Nedelsdami išmeskite panaudotą Imreplys flakoną į atitinkamą atliekų talpyklę. • Pasirūpinkite, kad visos kitos medžiagos būtų išmestos į tinkamas talpykles. Švirkšto, adatos, Imreplys flakono ir injekcinio vandens NIEKADA negalima naudoti pakartotinai. Jeigu neturite adatų arba švirkštų išmetimo talpyklės, galite naudoti buitinių atliekų dėžę, kuri yra nepraduriama ir sandari. Svarbu. Adatos ir švirkšto išmetimo dėžę visada laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.	
--	--

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.