

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imreplys 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 250 µg sargramostīma* (*sargramostim*).
Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs satur 250 µg sargramostīma.

* Sargramostīms ir cilvēka granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošs augšanas faktors (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, [GM-CSF]), ko iegūst, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju rauga (*S. cerevisiae*) ekspresijas sistēmā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Liofilizēts, balts līdz gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imreplys ir indicēts visu vecumu pacientu, kuri ir akūti pakļauti mielosupresīvām starojuma devām un kuriem ir akūta radiācijas sindroma hematopoētiskais apakšsindroms (*Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*; H-ARS).

Imreplys jālieto saskaņā ar oficiālajiem radioloģijas/kodolavārijas ārkārtas situācijas ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Imreplys jāuzsāk pēc iespējas ātrāk jebkuram pieaugušajam, pusaudzim, bērnam vai zīdainim, kurš ir bijis akūti pakļauts mielosupresīvām starojuma devām (vairāk nekā 2 Greji [Gy]), ja ir aizdomas par H-ARS, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm un simptomiem, vai apstiprināts H-ARS, pamatojoties uz laboratorijas analīzēm. Ja iespējams, sākumā jāiegūst pilna asins aina ar leikocītu formulu.

Ja iespējams, novērtējiet pacienta absorbētā starojuma devu (t. i., radiācijas iedarbības līmeni), pamatojoties uz sabiedrības veselības iestāžu informāciju, biodozimetriju, ja pieejama, vai klīniskām pazīmēm un laboratorijas atradēm, piemēram, limfocītu noārdīšanās kinētiku.

Ja ir aizdomas vai diagnosticēts H-ARS, ārstēšanu nedrīkst atlikt pat tad, ja novērtētā absorbētā starojuma deva ir mazāka par 2 Gy. Imreplys lietošanu nedrīkst atlikt, ja pilna asins aina nav uzreiz pieejama vai absorbēto starojuma devu nevar noteikt.

Devas

Imreplis jāievada vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā, un devas pamatā ir ķermeņa masa, kā norādīts tālāk:

- 7 mikrogrami/kg bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 40 kg, un pieaugušajiem;
- 10 mikrogrami/kg bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 40 kg;
- 12 mikrogrami/kg jaundzimušajiem, zīdaiņiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg.

Norādījumus par ārstēšanas ilgumu ar Imreplis skatiet sadaļā *Atbildes reakcija uz ārstēšanu*.

Devas pielāgošana

3. vai 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu) Imreplis deva jāsamazina līdz 50 % vai jāpārtrauc tā lietošana, līdz nevēlamās blakusparādības samazinās, un pēc tam jāatsāk ar 50 % no devas. Jāuzsāk un pēc vajadzības jāturpina citi pasākumi, lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības. Ja 3. vai 4. pakāpes blakusparādība saglabājas vai atkārtojas pēc devas pielāgošanas/atsākšanas, Imreplis lietošana pilnībā jāpārtrauc.

1. vai 2. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu) jāturpina sargamostīma lietošana, rūpīgi uzraugot pacientu un kontrolējot nevēlamo blakusparādību.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu

Sākumā jāiegūst pilna asins aina ar leukocītu formulu un pēc tam sērijveidā jāveic pilna asins aina aptuveni katru trešo dienu (ja iespējams), līdz neitrofilo leukocītu absolūtais skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) 3 secīgās pilnās asins ainās ir lielāks par $1\,000/\text{mm}^3$. Kad sasniegts pirmais ANC rādītājs, kas pārsniedz $1\,000/\text{mm}^3$, sērijveida pilna asins aina jānosaka katru dienu (ja iespējams), lai izvairītos no nevajadzīgas ārstēšanas un samazinātu jebkādu leukocitozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Imreplis ievadīšanas sākšanu vai turpināšanu nedrīkst atlikt, ja nav pieejama pilna asins aina. Imreplis ievadīšana jāturpina, līdz ANC paliek lielāks par $1\,000/\text{mm}^3$ 3 secīgās pilnās asins ainās vai pārsniedz $10\,000/\text{mm}^3$ pēc starojuma izraisīta zemākā līmeņa. Ja pilnas asins ainas veikšana nav pieejama vai nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu, Imreplis lietošanu var pārtraukt pēc 23 secīgām dienām ar devas ievadīšanu.

Lietošanas veids

Imreplis jāivada subkutāni vēderā, augšstilbā vai augšdelmā.

Imreplis var ievadīt pats vai aprūpētājs.

Imreplis jāatšķaida 1 ml ūdens injekcijām. Norādījumi par atšķaidītā Imreplis pulvera pagatavošanu un ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 3. punktā "Kā lietot Imreplis".

4.3. Kontrindikācijas

Anamnēzē ir nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse, uz cilvēka GM-CSF vai no rauga atvasinātiem produktiem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārīgi ieteikumi

Imreplis var lietot kopā ar citu atbalstošu terapiju H-ARS ārstēšanai.

Ņemot vērā, ka starojuma toksicitātes mehānisms sākas iedarbības laikā, ārstēšana ar Imreplis jāsāk pēc iespējas ātrāk pēc starojuma iedarbības. Tomēr sargramostīma efektivitātes pētījumi, lietojot agrāk nekā 24 stundas pēc mielosupresīvu starojuma devu iedarbības, nav veikti lielā dzīvnieku modelī ar visa ķermeņa apstarošanas izraisītu H-ARS.

Paaugstināta jutība un anafilakse

Lietojot sargramostīmu, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaktiskām reakcijām. Sargramostīma lietošana jāpārtrauc tām personām, kurām ir bijusi anafilakse pēc iepriekš saņemtas sargramostīma devas.

Hemodinamiska tūska, izsvīdumi un šķidruma pārslodze

Pacienti pēc sargramostīma ievadīšanas hematoloģisku slimību gadījumā ir ziņots par tūska, kapilāru noplūdes sindromu un izsvīdumu pleirā un/vai perikardā.

Pacienti ar jau esošiem izsvīdumiem pleirā un perikardā sargramostīma lietošana var pasliktināt šķidruma aizturi. Šķidruma aizture, kas saistīta ar sargramostīma lietošanu vai ko tā lietošana ir pasliktinājusi, ir atgriezeniska pēc sargramostīma lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ar diurētisko terapiju vai bez tās.

Imreplis ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar iepriekš esošu šķidruma aizturi, plaušu infiltrātiem vai sastrēguma sirds mazspēju. Sargramostīma ievadīšanas laikā rūpīgi jāuzrauga ķermeņa masa un hidratācijas stāvoklis.

Supraventrikulāras aritmijas

Nekontrolētos pētījumos sargramostīma ievadīšanas laikā hematoloģisku slimību gadījumā ziņots par supraventrikulāru aritmiju, jo īpaši pacientiem ar sirds aritmiju anamnēzē. Šīs aritmijas bija atgriezeniskas pēc lietošanas pārtraukšanas. Pacienti ar jau esošu sirds slimību Imreplis jālieto piesardzīgi. Ja novēro jaunu aritmiju vai tās pasliktināšanos, jākonsultējas ar ārstu vai citu veselības aprūpes speciālistu.

Potenciāla ietekme uz ļaundabīgām šūnām

Sargramostīms ir augšanas faktors, kas stimulē normālus mieloīdos prekursorus. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka sargramostīms var darboties kā augšanas faktors jebkuram audzēja veidam, jo īpaši mieloīdiem ļaundabīgiem audzējiem. Pacienti, kuriem jau ir vēzis vai kuriem anamnēzē ir vēzis, Imreplis terapija jāsāk pēc iespējas ātrāk pēc starojuma iedarbības, jo iedarbība ir dzīvībai bīstama, un pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar onkologu.

Imunogenitāte

Tāpat kā ar visām terapeitiskajām olbaltumvielām, pastāv imunogenitātes iespējamība.

Ārstēšana ar sargramostīmu personām, kuras nav pakļautas mielosupresīvām starojuma devām, var izraisīt neitralizējošu antivielu veidošanos pret zālēm, kas var būt saistīts ar sargramostīma iedarbības ilgumu.

Leikocitozes risks

Pacientiem, kuri saņēma sargramostīmu hematoloģisku slimību gadījumā, tika novērots leikocītu skaits $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Pēc sargramostīma terapijas pārtraukšanas leikocitoze izzuda 3–7 dienu laikā. Ja leikocītu skaits pacientam pārsniedz $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, Imreplis lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Efektivitātes ierobežojumi

Sargramostīma efektivitāte var būt ierobežota pacientiem ar novājinātu imunitāti un pacientiem ar pamatslimībām, kuras ietekmē kaulu smadzeņu darbību. Pacientiem ar iepriekš esošu kaulu smadzeņu darbības nomākumu, piemēram, pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, autoimūnām slimībām vai tiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija/staru terapija, var būt suboptimāla atbildes reakcija uz sargramostīmu pazeminātu cilmes šūnu rezervju vai traucētas hematopoēzes dēļ. Turklāt pastāv neskaidriības par sargramostīma efektivitāti cilvēkiem, kas akūti pakļauti augstas devas starojumam, kurš pārsniedz 7,3 Gy (skatīt 5.1. apakšpunktu, neklīniskā efektivitāte). Lielas starojuma devas iedarbība var izraisīt neatgriezeniskus kaulu smadzeņu darbības traucējumus, ierobežojot potenciālo ieguvumu no Imreplis, lai veicinātu hematopoētisko atveseļošanos.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir pieejami ierobežoti dati par zāļu mijiedarbību. Pacientiem, kuri saņem gan sargramostīmu, gan zāles, kas izraisa leikocitozi (piemēram, kortikosteroīdus, citus koloniju stimulējošus faktorus, litiju), var būt paaugstināts leikocitozes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Akūtai mielosupresīva starojuma devu iedarbībai ir toksiska ietekme uz auglību un embrija/augļa attīstību. Tas jāņem vērā, klīniski izvērtējot Imreplis lietošanu grūtniecēm un/vai sievietēm krūts barošanas laikā.

Grūtniecība

Dati par sargramostīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Imreplis var lietot grūtniecēm ar H-ARS, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sargramostīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērniem, kas tiek baroti ar krūti.

Ārstēšanas ar Imreplis laikā var apsvērt barošanu ar krūti, paturot prātā, ka arī jaundzimušajiem var būt nepieciešama ārstēšana.

Fertilitāte

Dati par sargramostīmu un cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar trušiem ir novērota nevēlama ietekme uz mātišu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Imreplis neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Sargramostīma drošums tika novērtēts, izmantojot visus pieejamos avotus, tostarp klīniskos pētījumus pieaugušajiem un bērniem ar dažādām indikācijām, veselīgu brīvprātīgo pētījumus, pieprasītus un nepieprasītus ziņojumus un literatūrā aprakstītos notikumus.

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk norādītas sargramostīma terapijas laikā novērotās smagākās zāļu blakusparādības:

- Smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse
- Hemodinamiska tūska, izsvīdumi un šķidruma pārslodze
- Supraventrikulāras aritmijas

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas hematoloģiska vēža pacientiem, kas ārstēti intravenozi ievadot sargramostīmu, ir: drudzis (bez infekcijas; līdz 95 %), caureja (līdz 88 %), vemšana (līdz 84 %), ādas reakcijas (līdz 77 %), izsitumi (līdz 70 %), astēnija (līdz 69 %), novirzes vielmaiņas analīzēs (līdz 58 %), slikta pašsajūta (līdz 58 %), augsts glikozes līmenis (līdz 49 %), sāpes vēderā (līdz 38 %), ķermeņa masas samazināšanās (līdz 37 %), zems albumīna līmenis (līdz 36 %), nieze (līdz 23 %), kuņģa un zarnu trakta asiņošana (līdz 27 %), drebuļi (līdz 25 %), faringīts (līdz 23 %), kaulu sāpes (līdz 21 %), sāpes krūtīs (līdz 15 %), hipomagnēmija (līdz 15 %), hematemēze (līdz 13 %), artralģija (locītavu sāpes; līdz 11 %), trauksme (līdz 11 %), asins izplūdums acī (līdz 11 %). Dažiem pacientiem šo nevēlamo blakusparādību sastopamību var būt veicinājušas pamatslimības.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību tabula ir balstīta uz 5 klīniskajiem pētījumiem ar 182 pacientiem ar hematoloģiskiem vēžiem, kur leikocīti tika ietekmēti līdzīgi tam, kā tas notiek akūtas mielosupresīva starojuma devas iedarbības laikā. Šajos pētījumos sargramostīms tika ievadīts intravenozi.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušajiem un bērniem ar hematoloģiskiem vēža veidiem, kuri kontrolētos klīniskajos pētījumos ārstēti ar intravenozi ievadītu sargramostīmu

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	Trauksme				
Acu bojājumi	Asins izplūdumi acīs				
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vazodilatācija			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Faringīts				
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā				
	Caureja				

Orgānu sistēmu klase (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana				
	Hematemēze				
	Vemšana				
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze				
	Izsitumi				
	Ādas reakcijas				
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes kaulos				
	Artralģija				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija				
	Sāpes krūtīs				
	Drebuļi				
	Drudzis (nav infekcijas)				
	Slikta pašsajūta				
	Ķermeņa masas samazināšanās				
Izmeklējumi	Augsts glikozes līmenis				
	Zems albumīna līmenis				
	Hipomagnēmija				
	Citur nenorādītas vielmaiņas funkciju testu novirzes				

Pediatriskā populācija

Kopumā 332 pediatriskie pacienti tika ārstēti ar intravenozi ievadītu sargramostīmu 15 klīniskajos pētījumos par hematoloģiskām slimībām, priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem un Krona slimību, no kuriem 5 bija kontrolēti; 190 pacienti bija 0–1 mēnesi veci, 6 pacienti bija vecumā no >1 mēneša līdz <2 gadiem, 1 pacients bija <1 gadu vecs (nav norādīts citādi), 86 pacienti bija vecumā no 2 līdz <12 gadiem un 49 pacienti bija vecumā no 12 līdz <18 gadiem. Vispārējais drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem.

Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, subkutāni ievadot sargramostīmu

Klīniskajos pētījumos tika novērotas papildu nevēlamās blakusparādības veseliem pieaugušajiem brīvprātīgajiem un bērniem ar Krona slimību, kur lielākajai daļai pacientu sargramostīms tika ievadīts subkutānā veidā. Šajos pētījumos papildus 1. tabulai nevēlamās blakusparādības ietver reakcijas injekcijas vietā (līdz 91 %), galvassāpes (līdz 50 %), muguras sāpes (līdz 47 %), sliktu dūšu (līdz 23 %), vēdera krampjus (līdz 17 %), aizdusu (līdz 12 %) un vispārējas ķermeņa sāpes (līdz 13 %).

Pieprasīti, nepieprasīti un literatūrā aprakstīti ziņojumi no pacientiem, kas ārstēti ar sargramostīmu (dažādi lietošanas veidi)

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija drudzis, reakcija injekcijas vietā, aizdusa, slikta dūša, sāpes krūtīs, vemšana, caureja, drebuļi, izsitumi, hipotensija, sāpes vēderā, febrila neitropēnija, sepsē, pneimonija, reibonis un sinkope.

Lietojot sargramostīmu dažādu saslimšanu gadījumos, ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi, hemodinamisku tūsku, izsvīdumiem un šķidruma pārslodzi, kā arī supraventrikulārām aritmijām.

Starp pieaugušo un bērnu populācijas ziņojumiem netika novērotas vispārējas drošuma profila atšķirības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Devas līdz 100 mcg/kg/dienā (4 000 mcg/m²/dienā vai aptuveni 16 reizes pārsniedzot ieteicamo devu) 1. fāzes nekontrolētā klīniskajā pētījumā ar nepārtrauktu intravenozu infūziju 7–18 dienas tika ievadītas 4 pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Tika novērots leukocītu skaita pieaugums līdz 200 000 šūnām/mm³.

Tika ziņots par aizdusu, sliktu pašsajūtu, sliktu dūšu, drudzi, izsitumiem, tahikardiju, elpošanas traucējumiem, trombocitopēniju, galvassāpēm un drebuļiem, un šīs blakusparādības bija atgriezeniskas pēc sargramostīma lietošanas pārtraukšanas.

Pārdozēšanas gadījumā pārtrauciet Imreplys terapiju un uzraugiet, vai pacientam nerodas leukocītu skaita palielināšanās un elpceļu simptomi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulanti, koloniju stimulējošie faktori, ATK kods: L03AA09

Darbības mehānisms

Sargramostīms ir rekombinants cilvēka GM-CSF. Saistīšanās ar GM-CSF receptoriem, kas ekspresēti uz mērķa šūnu virsmas (hematopoētiskās cilmes šūnas un nobriedušas imūnšūnas), ierosina intracelulāru signālu kaskādi, kura inducē šūnu atbildes reakciju (t. i., dalīšanos, nobriešanu, aktivizēšanu). GM-CSF ir vairāku līniju faktors un papildus no devas atkarīgai ietekmei uz mielomonocitāro līniju tas var veicināt megakariocītu un eritrocītu cilmes šūnu attīstīšanos un nobriešanu.

Neklīniskā efektivitāte

Sargramostīma efektivitātes pētījumus H-ARS indikācijai nevarēja veikt cilvēkiem, jo šādu pētījumu veikšana ir pretrunā vispārpieņemtajiem medicīnas ētikas un pētījumu dabiskos apstākļos principiem pēc nejaušas vai apzinātas dzīvībai bīstamu devu jonizējošā starojuma iedarbības un tādēļ nav iespējami. Līdz ar to 3 atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi (t. i., randomizēti, maskēti, placebo kontrolēti) tika veikti labi raksturotā visa ķermeņa apstarošanas (*total body irradiation*, TBI) izraisīta H-ARS Rēzus pērtiķu modelī.

Šajos pētījumos nodrošināja minimālu atbalstošu aprūpi, atdarinot ierobežotu resursu vidi pēc radioloģiska un/vai masveida kodolkatastrofas incidenta. Netika nodrošinātas pilnas asinis, asins produkti vai personalizētas antibiotikas.

Visos pētījumos Rēzus pērtiķiem vienreiz dienā subkutānas injekcijas veidā ievadīja 7 mcg/kg, kas ir klīniskā ieteicamā deva pieaugušajiem, kuri pakļauti mielosupresīvām starojuma devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Primārie pierādījumi par sargramostīma efektivitāti ir apkopoti tabulās tālāk.

2. tabula. Randomizēts, maskēts, placebo kontrolēts Rēzus pērtiķu pētījums (1. pētījums)

Dizains	Randomizēts, maskēts, placebo kontrolēts efektivitātes pētījums, kas veikts ar Rēzus pērtiķiem
Dzīvnieku skaits	108 primāti, kas nav cilvēkveidīgie primāti (<i>Non-Human Primates</i> , NHP; 54 tēviņi, 54 mātītes). Dzīvnieki tika pakļauti 6,55 Gy (36 tēviņi:36 mātītes) vai 7,13 Gy (18 tēviņi:18 mātītes) iedarbībai
Randomizācija	NHP, kas randomizēti sargramostīma (7 mcg/kg/dienā) vai placebo (ūdens injekcijām) saņemšanai. Ārstēšana sākās 48 ± 1 stundu pēc TBI un turpinājās katru dienu, līdz $ANC \geq 1\,000$ šūnas/ μ l 3 dienas pēc kārtas vai $ANC \geq 10\,000$ šūnas/ μ l
Starojuma deva	6,55 un 7,13 Gy
Primārais mērķa kritērijs	60 dienu dzīvildze pēc apstarošanas
Rezultāti	
Primārā mērķa kritērija rezultāti (6,55 Gy TBI)	Sargramostīms ievērojami palielināja 60 dienu dzīvildzi: 28/36 (77,8 %) izdzīvoja, salīdzinot ar 15/36 (41,7 %) kontroles grupā ($p = 0,0018$, Fišera precīzais viensusējais tests)
Primārā mērķa kritērija rezultāti (7,13 Gy TBI)	Sargramostīms uzlaboja 60 dienu dzīvildzi: 11/18 (61,1 %) izdzīvoja, salīdzinot ar 3/18 (16,7 %) kontroles grupā ($p = 0,0076$, Fišera precīzais viensusējais tests)
Sekundārā mērķa kritērija rezultāti	Sargramostīms uzlaboja leukocītu, neitrofilo leukocītu un trombocītu atjaunošanās ātrumu grupās ar abām starojuma devām (6,55 un 7,13 Gy). Tika novērota arī bakteriālo infekciju sastopamības biežuma samazināšanās.
Vidējais Imreplis iedarbības ilgums	17,6 dienas (diapazons no 12 līdz 23) [6,55 Gy grupa] 16,8 dienas (no 12 līdz 23*) [7,13 Gy grupa]

Saīsinājumi: ANC: neitrofilo leukocītu absolūtais skaits; NHP: primāti, kas nav cilvēkveidīgie primāti; TBI: visa ķermeņa apstarošana

* Pētījuma ziņojuma 32. tabulā ir norādīts ilgums no 12 līdz 24, tomēr viena diena (16. diena) tika izlaista dzīvniekam, kas saņēma ārstēšanu 2.–25. dienā.

3. tabula. Laiks, līdz atjaunojās neitrofilie leukocīti (ANC) un trombocīti, un infekcijas sastopamība Rēzus pērtiķu populācijā (1. pētījums)

1. pētījums	TBI deva	Sargramostīms (N = 36)	Placebo kontrole (N = 36)	Statistiskā nozīme (log-rank tests)
Laiks līdz atjaunošanai (dienas), dienu mediāna (95 % TI)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p <0,0001
ANC ≥ 1 000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p <0,0001
Trombocītu skaits ≥ 20 000/μl		16 (NN, NN)	18 (18, NN)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1 000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Trombocītu skaits ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NN)	p = 0,0002
Infekciju sastopamība				

Bakteriālo infekciju sastopamība (95 % TI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p <0,0001
Pozitīvu hemokultūru sastopamība %	6,55 Gy	18 %	45 %	NA

Saīsinājumi: ANC: neitrofilo leikocītu absolūtais skaits; TI: ticamības intervāls; NN: nav novērtēts

4. tabula. Randomizēts, placebo kontrolēts efektivitātes pētījums ar TBI izraisīta H-ARS Rēzus pērtiķu modeli (2. pētījums)

Dizains	Efektivitātes pētījums, īpaši par dzīvildzes ieguvumu un aizkavētu sargamostīma atbildes reakciju (sagaidāmo hematopoētiskās atveseļošanās reakciju) 60 dienas pēc letālas TBI LD50/60 devas ar minimālu atbalstošo aprūpi (antibiotikas un šķidrumi) Rēzus pērtiķiem
Dzīvnieku skaits	105 NHP tēviņu, kas randomizēti 3 grupās (n = 35 katrā grupā)
Ārstēšana	Katru dienu līdz ANC skaitam $\geq 1\,000$ šūnas/ μ l
Starojuma deva	6,80 Gy TBI
Primārais mērķa kritērijs	60 dienu dzīvildze
Rezultāti	
60 dienu dzīvildze	Izdzīvojušo ar sargamostīmu ārstēto NHP skaits
24 stundas	17 no 35 (49 %) (p=0,11, log-rank tests)
48 stundas	21 no 35 (60 %) (p=0,03, log-rank tests)
60 dienu dzīvildze	Izdzīvojušo kontroles NHP skaits
Kontrole	10 no 34 (29 %)
Vidējais Imrepļys iedarbības ilgums	18 dienas vai līdz ANC palielinājās virs 1 000 šūnām/ μ l

Saīsinājumi: ANC: neitrofilo leikocītu absolūtais skaits; LD: letāla deva; NHP: primāti, kas nav cilvēkveidīgie primāti; TBI: visa ķermeņa apstarošana

Atbilstošie un labi kontrolētie efektivitātes (*adequate and well-controlled*, AWC) un apstiprinošie AWC efektivitātes pētījumi primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti (NHP), ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Randomizēts, placebo kontrolēts efektivitātes pētījums ar TBI izraisīta H-ARS Rēzus pērtiķu modeli 3. pētījums)

Dizains	Randomizēts, placebo kontrolēts efektivitātes pētījums ar TBI izraisīta H-ARS NHP modeli
Dzīvnieku skaits	308 NHP (154 tēviņi un 154 mātītes)
Ārstēšana	Ikdienas uzsākšana 48, 72, 96 vai 120 stundas pēc apstarošanas līdz ANC 3 dienas pēc kārtas bija atgriezies $\geq 1\,000$ / μ l līmenī. Ārstēšana tika pārtraukta, ja ANC bija $\geq 10\,000$ / μ l
Starojuma deva	7,13 Gy TBI
Primārais mērķis	Novērtēt sargamostīma (7 mcg/kg/dienā) efektivitāti salīdzinājumā ar placebo, ja tā lietošana NHP, kas pakļauti 7,13 Gy TBI iedarbībai, tiek uzsākta 48, 72, 96 vai 120 stundas pēc TBI
Primārais mērķa kritērijs	60 dienu dzīvildze
Sekundārie mērķi	Novērtēt efektivitāti uz hematoloģijas parametriem un infekcijas sastopamību
Rezultāti	
60 dienu dzīvildze	Ar sargamostīmu ārstēto izdzīvojušo NHP skaits
48 stundas	30 no 44 (68 %)
72 stundas	33 no 44 (75 %)
96 stundas	30 no 44 (68 %)

120 stundas	37 no 44 (84 %)
60 dienu dzīvildze	Izdzīvojušo kontroles NHP skaits
Kontrole	38 no 44 (86 %)
Vidējais Imreplis iedarbības ilgums	Aptuveni 16 dienas līdz ANC $\geq 1\,000$ šūnas/ μl 3 dienas pēc kārtas vai ANC $\geq 10\,000$ šūnas/ μl

* 60 dienu dzīvildzes rezultāti nav statistiski kontrolēti attiecībā uz atkārtotām. Līdz ar to pierādījumu ticamība ir ierobežota, un secinājumi ir jāinterpretē piesardzīgi.

Saīsinājumi: ANC: neitrofilo leikocītu absolūtais skaits; NHP: primāti, kas nav cilvēkveidīgi primāti; TBI: visa ķermeņa apstarošana

Imunogenitāte

Tāpat kā ar visām terapeitiskajām olbaltumvielām, lietojot sargramostīmu, pastāv imunogenitātes iespējamība.

Rēzus pētiķi, kas pakļauti par 2 Gy mazākam starojumam un kas 14 dienas tika ārstēti ar subkutāni injicētu 7 mcg/kg/dienā sargramostīmu, antivielas pret zālēm netika novērotas. Sagaidāms, ka starojuma ietekme pasliktina cilvēka ķermeņa spēju izstrādāt antivielas pret zālēm.

Līdz šim nav bijuši klīniskie drošuma signāli, kas saistīti ar pret zālēm izstrādātām vai zāles neitralizējošām antivielām pacientiem bez mielosupresijas.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Imreplis vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās akūta radiācijas sindroma ārstēšana (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu, zinātnisku apsvērumu dēļ un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sargramostīma farmakokinētika nav pieejama pacientiem, kuri ir akūti pakļauti mielosupresīvām starojuma devām.

Veselu pieaugušo farmakokinētisko datu modelēšana un simulācija liecina, ka sargramostīma $C_{\max}$ un laukums zem līknes (AUC) pie devas 7 mcg/kg veseliem pieaugušajiem varētu pārsniegt sargramostīma $C_{\max}$ (97,6% pacientu) un AUC (100 % pacientu) iedarbību ar tādu pašu devu 7 mcg/kg Rēzus pētiķiem.

Sargramostīma farmakokinētika veseliem pediātriskiem pacientiem tika novērtēta, pieaugušo populācijas farmakokinētikas modeli mērogojot atbilstoši pediātriskajai populācijai. Paredzamās modeļa vidējās AUC₀₋₂₄ vērtības pie 7, 10 un 12 mcg/kg sargramostīma devas pediātriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg (aptuveni atbilst pusaudžiem), 15–40 kg (aptuveni atbilst maziem bērniem) un no 0 līdz mazāk nekā 15 kg (aptuveni atbilst jaundzimušiem un mazuļiem), bija līdzīgas AUC vērtībām pieaugušajiem pēc 7 mcg/kg devas.

Pamatojoties uz liofilizētā sargramostīma datiem populācijas farmakokinētikas analīzē, vidējais $C_{\max}$ pēc 7 mcg/kg subkutānas devas (ekvivalents 250 mcg/m² devai 70 kg cilvēkam ar ķermeņa virsmas

laukumu 1,96) bija 3,03 ng/ml un vidējais AUC_{0-24} bija 21,3 ng•h/ml. Pēc atkārtotas subkutānas devas ievadīšanas sargramostīms neuzkrājas, un pēc vienas subkutānas devas tiek panākts līdzsvara stāvoklis.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas sargramostīms serumā tika konstatēts agri (15 min) un sasniedza maksimālo koncentrāciju serumā 2,5–4 stundu laikā.

Veseliem vīriešu dzimuma pacientiem pēc vienas subkutānas sargramostīma 2–8 mcg/kg devas ievadīšanas tika novērots vairāk nekā devai proporcionāls AUC pieaugums.

Izkliede

Pētījumā veseliem pacientiem tika ievadīti 250 mcg sargramostīma intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā. Novērotais izklijes tilpums (V_z) pēc intravenozas ievadīšanas bija 14 l.

Biotransformācija

Specifiski metabolisma pētījumi netika veikti, jo sargramostīms ir olbaltumviela un ir paredzams, ka tas noārdīsies mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs.

Eliminācija

Kad veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem sargramostīms tika ievadīts subkutāni, tā terminālais eliminācijas pusperiods bija 1,4 stundas. Novērotais kopējais klīrenss/subkutānā biopieejamība (CL/F) bija 23,9 l/h.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā *cynomolgus* pērtiķisargramostīms tika ievadīts subkutāni (s.c.) katru dienu devā 20 un 200 mcg/kg/dienā 30 dienas. Limfātiskā-hematopoētiskā sistēma tika identificēta kā galvenais toksicitātes mērķis: leukocītu un trombocītu skaita palielināšanās, kā arī liesas iekaisuma un limfoīdo šūnu infiltrācija tika novērota pie ≥ 20 mcg/kg/dienā.

Vidēja līdz vidēji smaga kaulu smadzeņu mieloīda hiperplāzija un mononukleāro šūnu infiltrāti sirdī un citos orgānos tika novēroti pie 200 mcg/kg/dienā pie nāves iestāšanās, un vidēja līdz vidēji smaga aizkrūtes dziedzeru atrofija tika novērota pie 200 mcg/kg/dienā gan dzīvniekiem, kuriem iestājās nāve, gan tiem, kuri atveseļojās. Visas atrades tika uzskatītas par saistītām ar sargramostīma farmakoloģiju, un tāpēc tās ir potenciāli klīniski nozīmīgas; tomēr lielākā daļa atradņu tika novērotas devā, kas ir aptuveni 17–29 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība pie ieteiktajām cilvēka devām (7–12 mcg/kg/dienā), pamatojoties uz ķermeņa masas mērogošanu.

Līdzīgs toksicitātes modelis, bet ar mazāku devu (20 mcg/kg/dienā) tika novērots 42 dienu atkārtotas devas toksicitātes pētījumā, kurā *cynomolgus* pērtiķiem subkutāni tika ievadīti 20, 63 un 200 mcg/kg/dienā ar sargramostīma formu, kas satur etilēna diamīna tetraetiķskābi (EDTA), kas atšķiras no Imreplis. Šajā pētījumā sistēmiskā iedarbība (AUC) pie 20 mcg/kg/dienā bija aptuveni 2 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība pie ieteicamajām devām cilvēkiem (7–12 mcg/kg/dienā).

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Visi reproduktīvās toksicitātes pētījumi tika veikti, izmantojot sargramostīmu, kas satur EDTA un atšķiras no Imreplis.

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumā trušiem tika subkutāni ievadīts sargramostīms devās 25, 70 un 200 mcg/kg/dienā, uzsākot 6 dienas pirms mākslīgās apsēklošanas un turpinot līdz gestācijas 7. dienai. Toksiska ietekme uz mātītēm bija novērojama pie devas ≥ 70 mcg/kg/dienā. Pie devas 200 mcg/kg/dienā tika novērota implantācijas vietu skaita samazināšanās, preimplantācijas zaudējumu pieaugums un dzīvotspējīgo embriju skaita samazināšanās. AUC pie līmeņa, kurā nenovēroja nevēlamās blakusparādības (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) saistībā ar mātīšu reproduktīvās un agrīnas embrija attīstības toksicitāti, sākotnēji bija 70 mcg/kg/dienā (dozēšanas perioda sākumā), kas bija aptuveni 7,2 reizes lielāka par klīnisko iedarbību pie ieteicamās pieaugušo klīniskās devas (7 mcg/kg/dienā).

Embrija un augļa attīstības pētījumā grūsnēm trušiem sargramostīms tika ievadīts subkutāni periodā no 6. līdz 19. gestācijas dienai vai no 19. līdz 28. gestācijas dienai ar devu 25, 70 un 200 mcg/kg/dienā.

Toksiska ietekme uz mātītēm bija novērojama pie ≥ 25 mcg/kg/dienā. Pie ≥ 70 mcg/kg/dienā palielinājās vēlīna resorbcija un samazinājās augļa svars. Pie 200 mcg/kg/dienā palielinājās spontānu abortu un pēcimplantācijas zudumu skaits, samazinājās dzīvotspējīgu augļu skaits un samazinājās gravīdas dzemdes un placentas masa. AUC pie NOAEL saistībā ar embriju un augļu toksicitāti sākotnēji bija 25 mcg/kg/dienā (dozēšanas perioda sākumā), kas bija aptuveni 2,9 reizes lielāka par klīnisko iedarbību pie ieteicamās pieaugušo klīniskās devas (7 mcg/kg/dienā).

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības pētījumā trušiem sargramostīms tika subkutāni ievadīts 25, 70 un 200 mcg/kg/dienā devās no 6. līdz 19. gestācijas dienai, no 19. gestācijas dienas līdz dzemdībām vai no 1. līdz 14. laktācijas dienai. Toksicitāte mātītēm tika novērota pie devas ≥ 25 mcg/kg/dienā. Lietojot ≥ 25 mcg/kg/dienā devas, pēcdzemdību periodā tika novērota pēcnācēju dzīvildzes samazināšanās, ja trušiem tika ievadītas devas laktācijas laikā. Liela 200 mcg/kg deva izraisīja mazuļu ķermeņa svara samazināšanos, ja trušiem devas tika ievadītas laktācijas laikā un no 19. gestācijas dienas līdz dzemdībām. 200 mcg/kg/dienā ievadīšana no 6. līdz 19. gestācijas dienai un no 19. gestācijas dienai līdz dzemdībām izraisīja abortus, bet pēc 200 mcg/kg/dienā ievadīšanas no 6. līdz 19. gestācijas dienai vēlāk novēroja arī kopējo metienu zudumu, agrīnu resorbciju, samazinātu dzimušo mazuļu skaitu un samazinātu dzīvo metienu lielumu pēcdzemdību 0. dienā. Jaundzimušo toksicitātei nav NOAEL. AUC pie devas 25 mcg/kg/dienā sākotnēji (dozēšanas perioda sākumā) bija aptuveni 2,6 reizes lielāka par klīnisko iedarbību pie ieteicamās pieaugušo klīniskās devas (7 mcg/kg/dienā).

Dozēšanas perioda beigās sistēmiskā iedarbība samazinājās, jo pret sargramostīmu tika ražotas antivielas, attiecīgi 1, 0,2 reizes un 0,2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību fertilitātes un agrīnas embrija attīstības, embrija un augļa attīstības un fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumos.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu sargramostīma mutagēno un kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Saharoze
Trometamols
Sālsskābe (pH regulēšanai)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Papildu informācija:

- ja neatvērti flakoni sasniedz temperatūru līdz 25 °C, zāles ir stabilas līdz 1 gadam, ja tās pasargā no gaismas;
- ja neatvērti flakoni sasniedz temperatūru līdz 40 °C, zāles ir stabilas līdz 1 mēnesim, ja tās pasargā no gaismas;
- nepakļaujiet vairāk nekā 1 Gy jonizējoša starojuma iedarbībai. Ja neatvērti flakoni tiek pakļauti līdz 1 Gy jonizējoša starojuma iedarbībai, zāles ir stabilas līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 40 °C, ja tās pasargā no gaismas.

Pēc izšķīdināšanas

Pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām (nav iepakojumā ar Imreplis) ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa produkts jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas, un tas parasti nav ilgāks par 24 stundām 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma lielums ir pieci 8 ml (I klases caurspīdīga stikla) flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nekratiet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Īrija.
D02NT28
Tālr.: +353.1264.1754
E-pasts: info@partnertx.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1924/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk raksturotu sargramostīma efektivitāti un drošumu akūtas mielosupresīvas starojuma devas iedarbības ārstēšanā ar akūta radiācijas sindroma hematopoētisko apakšsindromu (H-ARS), reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz pētījuma PTX-01-001 rezultāti, kas ir retrospektīvs novērošanas pētījums, lai novērtētu sargramostīma efektivitāti un drošumu personām, kas pakļautas mielosupresīvām starojuma devām pēc jonizējošā starojuma notikuma saskaņā ar apstiprināto protokolu.	Protokola iesniegšana: 2025. gada 30. jūnijs Termiņš: galīgie pētījuma rezultāti 6 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas incidenta gadījumā.
Lai nodrošinātu atbilstošu sargramostīma drošuma un efektivitātes uzraudzību akūtas mielosupresīvas starojuma devas iedarbības ārstēšanā ar akūta radiācijas sindroma hematopoētisko apakšsindromu (H-ARS), reģistrācijas apliecības īpašniekam katru gadu jāsniedz atjauninājumi par jebkādu jaunu informāciju par sargramostīma drošumu un efektivitāti.	Protokola iesniegšana: nav piemērojama Termiņš: jāiesniedz ikgadējās atkārtotās novērtēšanas ietvaros.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imreplis 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
sargramostim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 250 µg sargramostīma
Pēc izšķīdināšanas katrs 1 ml satur 250 µg sargramostīma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu (E421), saharozi, trometamolu un sāļsskābi. Papildu informāciju skatīt lietošanas
instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratiet.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1924/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imreplys 250 mcg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Imreplys 250 mikrogrami pulveris injekcijām
sargmostim
s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

Imreplis 250 mikrogrami pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai sargramostim

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam, medmāsai vai veselības aprūpes speciālistam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nenododiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Imreplis un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imreplis lietošanas
3. Kā lietot Imreplis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imreplis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Imreplis un kādam nolūkam tās lieto

Imreplis satur aktīvo vielu sargramostīmu, kas ir līdzīgs dabiskai organisma olbaltumvielai, ko dēvē par granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru (GM-CSF). GM-CSF palīdz kaulu smadzenēm ražot leukocītus un trombocītus – asins šūnas, kas ir ļoti svarīgas infekciju apkarošanai un traumu ārstēšanai. Šīs zāles lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no dzimšanas, kas pēkšņi pakļauti liela starojuma daudzumam. Šādu stāvokli dēvē par: akūta radiācijas sindroma hematopoētisko apakšsindromu (H-ARS). Starojums var būtiski samazināt leukocītu skaitu (pastiprinot infekcijas risku), trombocītu skaitu (izraisot asiņošanu) un eritrocītu skaitu, izraisot anēmiju un iespējamus orgānu bojājumus.

Ir pierādīts, ka sargramostīms uzlabo arī asins šūnu skaitu pacientiem ar noteiktiem asins vēža veidiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija vai pēc kaulu smadzeņu transplantācijas. Tāpat kā vēža pacientiem, cilvēkiem, kuri ir bijuši pakļauti starojumam un kuriem izveidojas H-ARS, ir novājinātas imūnsistēmas un samazināts asins šūnu skaits.

2. Kas Jums jāzina pirms Imreplis lietošanas

Nelietojiet Imreplis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sargramostīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija, tostarp anafilakse, pret cilvēka GM-CSF (sargramostīmu) vai citiem produktiem, kas izgatavoti no rauga.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imreplis lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ģeneralizēta alerģija ir retāka, bet nopietna reakcija uz Imreplis. Tā var ietvert izsitumus uz visa ķermeņa, nātreni, grūtības elpot, ātru pulsu, svīšanu un ģiboni. Smagos gadījumos ģeneralizēta alerģija var būt dzīvībai bīstama. Ja domājat, ka Jums ir ģeneralizēta alerģija pret Imreplis, pārtrauciet lietot Imreplis un nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu.

Akūta vai pēkšņa augstas devas starojuma iedarbība var būt dzīvībai bīstams stāvoklis. Jāapsver iespējama ieguvums no Imreplis lietošanas, lai samazinātu apdraudējumu dzīvībai no lielas starojuma devas iedarbības, salīdzinājumā ar zāļu lietošanas iespējamajiem riskiem,

Dažas Imreplis blakusparādības var būt arī starojuma iedarbības simptomi vai citas saņemtās ārstēšanas simptomi. Pēc Imreplis lietošanas nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu, ja:

- Jums attīstās drudzis virs 38 °C;
- Jūs pamanāt jebkādas infekcijas pazīmes, tostarp drebuļus, iekaisušu kaklu vai iesnas (piemēram, aizliktu degunu);
- Jums ir apgrūtināta elpošana vai rodas sēkšana, ģibonis, plaši ādas izsitumi, nātrene vai sajūta, ka Jums ir alerģiska reakcija;
- Jums rodas pēkšņa svara palielināšanās vai citas šķidruma uzkrāšanās pazīmes, piemēram, kāju vai pēdu pietūkums;
- Jums attīstās sāpes krūtīs, diskomforts krūtīs vai ātrs vai neregulārs pulss.

Ja Jums ir bažas par jebkādam citām blakusparādībām vai simptomiem, kas Jums varētu rasties, sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu.

Sargamostīma lietošanas laikā, ja iespējams, ārstam, farmaceitam, medmācai vai veselības aprūpes speciālistam jāuzrauga Jūsu asins šūnu skaits. Analīžu rezultātā var tikt koriģēta Jūsu Imreplis deva vai pārtraukta Jūsu ārstēšana ar Imreplis.

Ja Jums ir vēzis un jo īpaši, ja Jūs pašlaik ārstē pret vēzi, sazinieties ar savu vēža ārstu, cik drīz vien iespējams pēc starojuma iedarbības, neatkarīgi no tā, vai esat vai neesat uzsācis Imreplis lietošanu.

Citas zāles un Imreplis

Pastāstiet ārstam, farmaceitam, medmācai vai veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Jūsu ārsts apsvērs Imreplis lietošanas ieguvumus un risku Jums un Jūsu mazulim.

Nav zināms, vai sargamostīms kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav ziņots par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus Imreplis lietošanas laikā.

3. Kā lietot Imreplis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiņiet viņiem.

Imreplis ievadīšana jāveic *pēc iespējas ātrāk* pēc akūtu lielu starojuma devu iedarbības.

Ieteicamā Imreplis deva, kas jāinjicē zem ādas (subkutāna injekcija), ir parādīta tālāk:

- 7 mikrogrami/kg bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 40 kg, un pieaugušajiem;
- 10 mikrogrami/kg bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu no 15 kg līdz 40 kg;
- 12 mikrogrami/kg jaundzimušajiem, zīdaiņiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 15 kg.

Ārsts, farmaceits, medmāsa vai veselības aprūpes speciālists pateiks Jums vai Jūsu bērnam pareizo injicējamo tilpumu.

Ārsts, farmaceits, medmāsa vai veselības aprūpes speciālists Jums pateiks, cik ilgi Jūs vai Jūsu bērnu jāārstē ar Imreplis, līdz asins šūnu skaits būs pietiekami uzlabojies, ko noteiks asins analīzēs. Ja nav iespējams veikt asins analīzes, lai noteiktu asins šūnu skaitu, Imreplis lietošanu var pārtraukt pēc 23 secīgām devu ievadīšanas dienām.

Individuāla pacienta deva (mcg)	Individuālā pacienta deva (mcg) = svars (kg) × deva mcg/kg
	• Aprēķinot sākotnējo devu, vienmēr jālieto faktiskais ķermeņa svars ārstēšanas sākumā. • Sadaliet kopējo mcg skaitu ar 250 mcg/ml, lai noteiktu nepieciešamo mililitru skaitu.
Piemērs: pieaugušais, bērns vai pusaudzis > 40 kg (80 kg ķermeņa masas)	Individuālā pacienta deva (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Būs nepieciešami 560 mcg Imreplis, t. i., 2 pilni Imreplis flakoni un daļēji trešais flakons (atlikušās zāles trešajā flakonā jāiznīcina). $560 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Tādējādi var būt nepieciešama 3 ml šļirce.
Piemērs: bērns vai pusaudzis 15–40 kg (20 kg ķermeņa masas)	Individuālā pacienta deva (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Būs nepieciešams 200 mcg Imreplis, t. i., 1 daļējs Imreplis flakons (atlikušās zāles flakonā jāiznīcina). $200 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Tādējādi var būt nepieciešama 1 ml šļirce.
Piemērs: jaundzimušais, zīdains vai bērns < 15 kg (5 kg ķermeņa masas)	Individuālā pacienta deva (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Būs nepieciešams 60 mcg Imreplis, t. i., 1 daļējs Imreplis flakons (atlikušās zāles flakonā jāiznīcina). $60 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Tādējādi var būt nepieciešama 1 ml šļirce.
Jūsu deva	Individuāla pacienta deva (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg Būs nepieciešams ____ mcg Imreplis (____ pilni flakoni un [1 vai nē] daļējs flakons [atlikušās zāles flakonā jāiznīcina, ja nepieciešams daļējs flakons]). $\text{____ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = \text{____ ml}$. Tādējādi var būt nepieciešama ____ ml šļirce.

Ja esat injicējis Imreplis vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu. Veselības aprūpes sniedzējs var vēlēties Jūs novērot.

Ja esat aizmirsis lietot Imreplis devu

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažiem pacientiem, kuri lieto sargramostīmu, var rasties nevēlamas blakusparādības, no kurām lielākā daļa ir vieglas līdz vidēji smagas un nav nopietnas.

Nopietnākā blakusparādība ir smaga alerģiska reakcija (ieskaitot anafilaksi); ja tā Jums rodas, pārtrauciet lietot Imreplis un nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu.

Citas svarīgas blakusparādības ir liels drudzis (virs 38 °C), infekcijas pazīmes (piemēram, drebuļi, iekaisis kakls, aizlikts deguns, iesnas), apgrūtināta elpošana vai sēkšana, ģībonis, plaši izsitumi uz ādas vai nātrene, vai citas alerģiskas reakcijas pazīmes, pēkšņa svara palielināšanās, kāju vai pēdu pietūkums vai citas šķidruma uzkrāšanās pazīmes, sāpes krūtīs, diskomforts krūtīs vai ātrs vai neregulārs pulss. Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai veselības aprūpes speciālistu.

Ļoti bieži sastopamās blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

caureja, vemšana, sajūta, ka Jums ir gripa, noguruma vai vājuma sajūta, muskuļu sāpes, novirzes asins analīžu rezultātos, galvassāpes, muguras sāpes, svara zudums, sāpes vēderā, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, kaulu sāpes, kuņģa darbības traucējumi, asiņu vemšana, locītavu sāpes, vispārējas sāpes ķermenī, sāpes kaklā, sasprindzinājuma sajūta vai bažas un asins izplūdums acī.

Aptuveni vienu līdz 4 stundas pēc injekcijas Jums var būt arī viegls drudzis (mazāks par 38 °C), vai arī Jums var būt pietūkums, apsārtums un/vai diskomforts vietā, kur tika injicēts Imreplis. Āda var kļūt sarkana, sāpīga vai pietūkusi. Tas var norādīt uz reakciju injekcijas vietā. Tā dēļ parasti nav jāpārtrauc sargamostīma lietošana. Ja rodas reakcija injekcijas vietā, sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai citu veselības aprūpes speciālistu. Lai novērstu turpmākas reakcijas injekcijas vietā, var veikt tālāk norādītās darbības.

- Vismaz 30 minūtes pirms injekcijas izņemiet flakonus ar Imreplis un ūdeni injekcijām no ledusskapja un ļaujiet tiem pirms injicēšanas sasniegt istabas temperatūru.
- Katru reizi, kad veicat injekciju, izmantojiet citu injekcijas vietu.
- Izvairieties no ādas berzēšanas pirms vai pēc injekcijas.

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem): asinsvadu paplašināšanās.

Ja Jums ir bažas par šīm vai citām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai citu veselības aprūpes speciālistu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, tostarp tādas, kas nav minētas šajā instrukcijā, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, medmāsu vai citu veselības aprūpes speciālistu. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imreplis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus oriģinālajā ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Īpaši nosacījumi:

- Ja neatvērti flakoni sasniedz temperatūru līdz 25 °C, zāles ir stabilas līdz 1 gadam, ja tās aizsargā no gaismas.
- Ja neatvērti flakoni sasniedz temperatūru līdz 40 °C, zāles ir stabilas līdz 1 mēnesim, ja tās aizsargā no gaismas.
- Nepakļaujiet vairāk nekā 1 Gy jonizējoša starojuma iedarbībai. Ja neatvērti flakoni tiek pakļauti līdz 1 Gy jonizējoša starojuma iedarbībai, zāles ir stabilas līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 40 °C, ja tās ir aizsargā no gaismas.

Ja Jums nav ledusskapja, noslēgto produktu var uzglabāt istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) līdz vienam gadam. Noslēgtus Imreplis flakonus, kas ir bijuši pakļauti temperatūrai, kura pārsniedz 25 °C un nepārsniedz 40 °C, var uzglabāt vienu mēnesi.

Pēc atšķaidīšanas ar ūdeni injekcijām Imreplis šķīdumu var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 24 stundām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imreplis satur

- Aktīvā viela ir sargramostīms. Katrs stikla flakons satur 250 µg sargramostīma. Pēc izšķīdināšanas katrs 1 ml satur 250 µg sargramostīma.
- Citas palīgvielas ir mannīts (E421), saharoze, trometamols un sālsskābe.

Imreplis ārējais izskats un iepakojums

Imreplis pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām) ir balts liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts kastītē, kurā ir pieci 250 µg vienas devas stikla flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Kā sagatavot un injicēt Imreplys

Imreplys tiks injicēts zem ādas (subkutāna injekcija). Ārsts, farmaceits, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists Jums pateiks injicējamo tilpumu (ml).

Ievērojiet visus ārsta, farmaceita, medmāsas vai cita veselības aprūpes speciālista sniegtos norādījumus. Nemainiet devu un nepārtrauciet lietot Imreplys, ja vien to neliel darīt ārsts, farmaceits, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists.

Imreplys flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Atkarībā no pacienta ķermeņa masas katrai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens Imreplys flakons. Piemēram, ja pieauguša pacienta svars ir 80 kg, būs nepieciešami trīs Imreplys flakoni un katram flakonam būs nepieciešams ūdens injekcijām, lai izšķīdinātu zāles.

Tālāk ir sniegts saraksts ar priekšmetiem, kas **nav iekļauti** Imreplys iepakojumā, bet ir būtiski pareizai ievadīšanai:

- Ūdens injekcijām flakonā vai ampulā (šis ir īpašs ūdens veids, kas ir īpaši izgatavots, lai lietotu zāļu sagatavošanai injekcijām).
- Vienreiz lietojama šļirce ar iedaļām un adatu, lai *pievienotu* ūdeni injekcijām un izšķīdinātu Imreplys flakonā. Ja tiek izmantota stikla ampula ar ūdeni injekcijām, jāizmanto filtra adata.
- Vienreiz lietojama šļirce un adata, lai *injicētu* Imreplys šķīduma devu pēc tam, kad tā izšķīdināta ūdenī injekcijām. Lūdzu, ņemiet vērā, ka, izvēloties pareizo šļirci, ir svarīgi nodrošināt, ka šļirces lielums ir pietiekams, lai injicētu nepieciešamo zāļu tilpumu. Parastie šļirču lielumi (kopējais tilpums) ir 2, 3 un 5 ml.
- Spirta salvetes ādas tīrīšanai injekcijas vietā un flakona(-u) un/vai ampulas(-u) galu tīrīšanai.
- Kokvilnas vates bumbiņa vai marles spilventiņš.
- Līmējošs plāksteris.
- Kontainers, kur izmest adatu un šļirci.

Aprūpētājs/pašinjicēšana

Imreplys var ievadīt pats vai aprūpētājs.

Visaptveroši norādījumi par atšķaitītā Imreplys flakona sagatavošanu un ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 3. punktā „Kā lietot Imreplys”.

Imreplys flakons(-i) un pareizas ievadīšanas priekšmeti jāglabā bērniem nepieejamā vietā.

1. darbība. Sagatavojieties

Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet tās ar tīru dvieli.

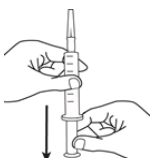
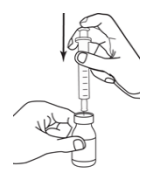
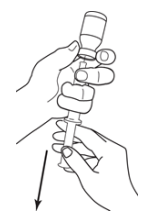
Lūdzu, apskatiet derīguma termiņu uz Imreplys flakona un citiem piederumiem, lai pārliecinātos, ka produkta(-u) derīguma termiņš nav beidzies.

Katrai devai novietojiet nepieciešamo Imreplys un ūdeni injekcijām uz tīras, labi apgaismotas virsmas un ļaujiet tiem sasniegt istabas temperatūru pirms injekcijas sagatavošanas.

- Nemēģiniet sasildīt produktus, izmantojot siltuma avotu, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.
- Neatstājiet Imreplys flakonu(-s) tiešā gaismā. Līdz lietošanas laikam uzglabājiet flakonu(-s) kastītē.
- Nekratiet Imreplys.

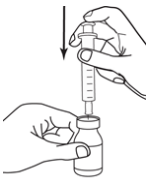
Noņemiet tumši zilo plastmasas vāciņu(-s) no Imreplis flakona un vāciņu(-s)/augšpusi no ūdens injekcijām flakona(-iem). Nenoņemiet flakonu aizbāžņus. Nenoņemiet sudraba krāsas metāla gredzenu ap flakona(-u) augšpusi(-ēm). <i>Attēls parāda darbību, kas jāveic ar Imreplis flakonu.</i> Ja lietojat ampulu(-as) ar ūdeni injekcijām, pirms atvēršanas notīriet to/tās ar spirta salveti. Lai atvērtu stikla ampulu, tā jātur vertikāli. Pārļiecinieties, ka no ampulas kakliņa tiek izvadīts viss šķidrums. Ja nē, viegli uzsitiet pa ampulas augšdaļu, līdz šķidrums ietek atpakaļ tajā. Ja uz ampulas ir punkts, pārļiecinieties, ka punkts ir vērsts virzienā prom no Jums. Izmantojiet marles tamponu vai papīra dvieli, lai turētu ampulas augšdaļu, aizsargājot pirkstus. Turiet ampulu vienā rokā, ar otru roku atlaužot ampulas kakliņu prom no sevis. Ja lietojat plastmasas ampulu, pagrieziet ampulas augšdaļu, līdz tā tiek izņemta.	
Notīriet katra flakona aizbāzni ar jaunu spirta salveti katram flakonam. Ļaujiet flakonam pašam nožūt (nepūtiet uz tā).	

2. darbība. Ievelciet šļircē ūdeni injekcijām

Atkārtojiet 2. un 3. darbību katram Imreplis flakonam, kas nepieciešams Jūsu deīvai, kā norādījis ārsts, farmaceits, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists. Atrodiet adatu un šļirci, lai ievilkto ūdeni injekcijām. Ja tiek izmantota stikla ampula, jāizmanto adata ar filtru. Ja adata nav pievienota šļircei, pievienojiet to šļircei, nenoņemot adatas uzgali. <u>Ja tiek izmantots flakons ar ūdeni injekcijām.</u> Noņemiet adatas uzgali taisni un prom no sava ķermeņa. Neļaujiet adatai nekam pieskarties. Pavelciet atpakaļ šļirces virzuli, lai šļircē pievienotu 1 ml gaisa.	
Turot adatu taisni uz leju, ievietojiet to gumijas aizbāžņa centrā uz flakona ar ūdeni injekcijām. Nospiediet šļirces virzuli uz leju, lai visu gaisu no šļirces iespiestu flakonā. Turiet pirkstu uz virzuļa, lai gaiss nenonāktu atpakaļ šļircē. Turiet adatu flakonā un apgrieziet flakonu otrādi. Pārļiecinieties, ka šķidrums pārklāj adatas galu.	
Pirms šļirces un adatas izņemšanas no flakona turiet flakonu otrādi un lēnām pavelciet atpakaļ šļirces virzuli, līdz 1 ml ūdens injekcijām atrodas šļirces cilindrā. Ja šļircē ir gaisa burbuļi, viegli pasitiet šļirces cilindru ar pirkstu, līdz gaisa burbuļi paceļas līdz šļirces adatas galam. Uzmanīgi spiediet virzuli uz augšu, lai izspiestu gaisa burbuļus no šļirces. Atkārtojiet šīs darbības pēc nepieciešamības, līdz šļircē ir 1 ml ūdens injekcijām bez gaisa burbuļiem. Izņemiet šļirci ar pievienoto adatu no flakona, izmetiet flakonu un pārejiet uz 3. darbību.	

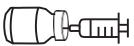
<u>Ja tiek izmantota ampula ar ūdeni injekcijām.</u> Noņemiet adatas ar filtru uzgali taisni un prom no sava ķermeņa. Neļaujiet adatai nekam pieskarties.	
Pavērsiet adatu ar filtru tieši uz leju un ievietojiet ampulā ar ūdeni injekcijām. Pārliedzinieties, ka šķidrums pārklāj adatas ar filtru galu. Lēnām pavelciet atpakaļ šļirces virzuli, līdz 1 ml ūdens injekcijām ir šļirces cilindrā. Ja šļircē ir gaisa burbuļi, izņemiet šļirci ar pievienotu adatu ar filtru no ampulas un vērsiet uz augšu. Viegli pasitiet šļirces cilindru ar pirkstu, līdz gaisa burbuļi paceļas līdz šļirces adatas galam. Uzmanīgi spiediet virzuli uz augšu, lai izspiestu gaisa burbuļus no šļirces. Atkārtojiet šīs darbības pēc nepieciešamības, līdz šļircē ir 1 ml ūdens injekcijām bez gaisa burbuļiem. Noņemiet adatu ar filtru no šļirces. Pievienojiet jaunu adatu (filtrs nav nepieciešams) nākamajai darbībai. Izmetiet ampulu un pārejiet uz 3. darbību.	

3. darbība. Izšķīdiniet Imreplis pulveri ūdenī injekcijām, ko ievilkāt 2. darbībā.

Caur gumijas aizbāžņa centru uz Imreplis flakona ievietojiet adatu, kas uzlikta uz šļirces ar ūdeni injekcijām. Lēnām spiediet šļirces virzuli uz leju, līdz viss ūdens injekcijām no šļirces ir Imreplis flakonā. Pilnībā izvelciet šļirci un adatu no Imreplis flakona un izmetiet adatu un šļirci izmešanas konteinerā.	
Turot Imreplis flakonu vertikāli uz līdzenas virsmas, uzmanīgi pagrieziet Imreplis flakonu pa apli, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis un šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains. Nekratiet flakonu. Pēc izšķīdināšanas tas jāuzglabā ledusskapī 2–8 °C temperatūrā un jāizlieto 24 stundu laikā. Neuzglabājiēt temperatūrā, kas pārsniedz 8 °C. Nesasaldējiet. Atkārtojiet 2. un 3. darbību katram Imreplis flakonam, kas nepieciešams Jūsu devai, kā norādījis ārsts, farmaceits, medmāsa vai cits veselības aprūpes speciālists.	

4. darbība. Ievelciet Imreplis šķīdumu šļircē

Apskatiet savu recepti, lai pārliedzinātos, kāds Imreplis šķīduma tilpums (ml) Jums jāinjicē zem ādas.	
Novietojiet Imreplis šķīduma flakonu(-s) uz līdzenas virsmas. Ja flakons(-i) ir auksts, ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai vismaz 30 minūtes. Notīriet Imreplis flakona aizbāžni(-žņus) ar jaunu spirta salveti. Ļaujiet nožūt.	
Atrodiet adatu un šļirci, lai ievilkto Imreplis šķīdumu. Ja adata nav pievienota šļircei, pievienojiet to šļircei, nenoņemot adatas uzgali. Noņemiet adatas uzgali taisni uz augšu un prom no sava ķermeņa. Neļaujiet adatai nekam pieskarties.	

Turiet Imreplis šķīduma flakonu(-s) vertikāli uz līdzenas virsmas un ievietojiet adatu taisni uz leju caur aizbāžņa centru.	
Turiet adatu flakonā un apgrieziet flakonu otrādi (ja nepieciešams). Pārliecinieties, ka Imreplis šķīdums pārklāj adatas galu. Lēnām pavelciet atpakaļ šļirces virzuli, lai uzpildītu šļirces cilindru līdz pareizajam daudzumam (ml), kas atbilst receptē norādītajai devai. Var būt nepieciešami vairāki Imreplis šķīduma flakoni.	
Turiet adatu flakonā un pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja šļircē ir gaisa burbuļi, viegli pasitiet šļirces cilindru ar pirkstu, līdz gaisa burbuļi paceļas līdz šļirces adatas galam. Uzmanīgi spiediet virzuli, lai izspiestu gaisa burbuļus no šļirces. Turiet adatas galu šķīdumā un pavelciet virzuli atpakaļ līdz skaitlim uz šļirces cilindra, kas atbilst Jūsu devai (ml). Atkārtojiet šīs darbības pēc nepieciešamības.	
Pārbaudiet vēlreiz, vai šļircē ir pareizā deva. Ir svarīgi, lai Jūs lietotu precīzu ārstu, farmaceitu, medmāsu vai cita veselības aprūpes speciālista parakstīto devu. NEIZŅĒMIET adatu no flakona. Nolieciet flakonugulus uz sāniem, adai jāprojām atrodas flakonā.	

5. darbība. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

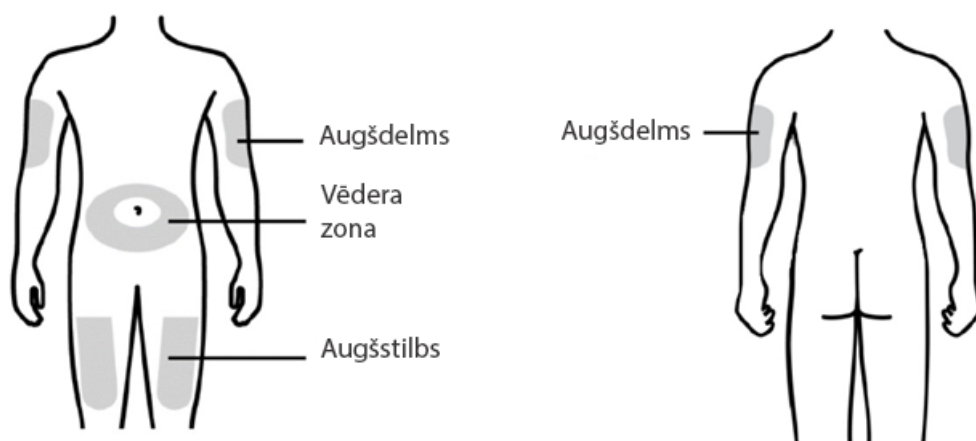
Ar spirta salveti notīriet zonu tieši ap injekcijas vietu, kuru plānojat izmantot. Ļaujiet ādai nožūt. Pirms injekcijas nepieskarieties šai zonai vēlreiz.

Nelietojiet to pašu injekcijas vietu, ko izmantojāt iepriekšējai injekcijai. **Izvairieties** injicēt vietās, kur āda ir apdedzināta vai ievainota (ar čūlām), sāpīga, sasista, apsārtusi vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.

Injekcijai varat izmantot kādu no tālāk norādītajām vietām:

- augšstilbu;
- vēdera zonu, izņemot 5 cm zonu tieši ap nabu;
- augšdelma ārējo daļu (tikai tad, ja injekciju veic kāds cits).

Ieteicamā ievadīšanas vieta zīdaiņiem un pediatriem ir augšstilbs.



6. darbība. Injicējiet Imrepļys šķīdumu zem ādas (subkutāni)

Izņemiet no flakona šļirci un adatu, kas satur Jums nozīmēto Imrepļys devu.

Saspiediet injekcijas vietu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Uzmanieties, lai nepieskartos pašai injekcijas vietai. Injekcijas laikā turiet ādu saspiestu.

Turiet šļirci ar otru roku. Ātri ievietojiet adatu ādā 45–90 grādu leņķī. Jo ātrāk iedursiet adatu saspīestajā ādā, jo mazāku diskomfortu un sāpes izjutīsiet.

Izmantojot lēnu un pastāvīgu spiedienu, spiediet šļirces virzuli, līdz ir injicēts viss Imrepļys šķīdums.

Kad tas ir izdarīts, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas.

Ja ir asinis, pārklājiet vietu ar vates bumbiņu vai marli. Ja nepieciešams, uzlīmējiet plāksteri virs vates bumbiņas vai marles. Neberzējiet injekcijas vietu.

7. darbība. Pareiza izmešana

Veiciet tālāk norādītās darbības.

Atbilstoši izmetiet visus piederumus, kā aprakstīts tālāk.

Pēc vienas lietošanas reizes

- Nekavējoties izmetiet šļirci ar adatu, ievietojot adatu un šļirci izmešanas konteinerā.
- Nekavējoties izmetiet izlietoto Imrepļys flakonu atbilstošā atkritumu konteinerā.
- Pārliecinieties, ka visi pārējie materiāli ir izmesti atbilstošos konteineros.

Šļirci, adatu, Imrepļys flakonu un ūdeni injekcijām NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nedrīkst izmantot atkārtoti.

Ja Jums nav adatu un šļircu izmešanas konteineru, varat izmantot mājāsaimniecības konteineri, kas ir izturīgs pret caurduršanu un noplūdi.

Svarīgi! Vienmēr glabājiet adatu un šļirci izmešanas konteineri bērniem nepieejamā vietā.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.