

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imreplis 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 250 mcg ta' sargramostim*.

Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 250 mcg sargramostim.

*Sargramostim huwa fattur ta' tkabbir uman li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti-makrofagi (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) prodott minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA f' sistema ta' espressjoni tal-*hmira* (*S. cerevisiae*).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab lijoofilizzat, abjad għal offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imreplis huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti ta' kull età esposti b'mod akut għal dożi ta' radjazzjoni majelosoppressivi (b'Sottosindrome ematopojetiku tas-Sindromu ta' Radjazzjoni Akuta [H-ARS, *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*]).

Imreplis għandu jintuża f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet uffiċjali ta' emergenza radjoloġika/nukleari.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Imreplis għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli fi kwalunkwe adult, adoloxsent, tifel jew tifla li jkunu ġew esposti b'mod akut għal dożi majelosoppressivi (akbar minn 2 gray [Gy]) ta' radjazzjoni b'H-ARS issuspettata abbażi ta' sinjali u sintomi kliniċi jew H-ARS ikkonfermat abbażi ta' testijiet tal-laboratorju. Jekk ikun possibbli, għandu jinkiseb għadd tad-demmi shiħ (CBC, *complete blood count*) fil-linja bażi b'differenzjal.

Jekk ikun possibbli, istma doża ta' radjazzjoni assorbita ta' pazjent (jigifieri, il-livell ta' esponiment għar-radjazzjoni) ibbażata fuq informazzjoni mill-awtoritajiet tas-saħħa pubblika, il-bijodożimetrija jekk disponibbli, jew karatteristiċi kliniċi u sejbiet tal-laboratorju bħall-kinetiċi tat-tnaqqis tal-limfoċiti.

It-trattament ma għandux jiġi sospiż jekk ikun hemm suspett jew dijanjożi ta' H-ARS anke jekk id-doża ta' radjazzjoni assorbita tiġi stmata bħala anqas minn 2 Gy. Imreplis m'għandux jiddewwem jekk ma jkunx hemm CBC disponibbli minnufih jew jekk id-doża ta' radjazzjoni assorbita ma tkunx tista' tiġi stmata.

Požoloġija

Imreplis għandu jingħata darba kuljum bħala injezzjoni taħt il-ġilda u d-dożaġġ huwa bbażat fuq il-piż tal-ġisem kif ġej:

- 7 mikrogrammi/kg fi tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti
- 10 mikrogrammi/kg fi tfal u adolexxenti li jiżnu minn 15 kg sa 40 kg
- 12-il mikrogramma/kg fi trabi tat-twelid, trabi jew tfal li jiżnu inqas minn 15 kg

Ara r-*Rispons għat-Trattament* għal gwida dwar id-durata tat-trattament b'Imreplis.

Tibdil fid-doża

Għal reazzjonijiet avversi ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.8), id-doża ta' Imreplis għandha titnaqqas għal 50 %, jew għandha tiġi interrotta sakemm ir-reazzjoni avversa tittaffa u mbagħad għandha titkompla għal 50 % tad-doża. Miżuri oħrajn għall-ġestjoni tar-reazzjoni avversa għandhom jinbdeu u jitkomplew kif meħtieġ. Jekk reazzjoni avversa ta' grad 3 jew 4 tippersisti jew terġa' sseħħ wara aġġustament/tkomplija tad-doża, Imreplis għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Għal reazzjonijiet avversi ta' grad 1 jew 2 (ara sezzjoni 4.8), sargramostim għandu jitkompla b'monitoraġġ mill-qrib tal-pazjent u b'ġestjoni tar-reazzjoni avversa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'individwi anzjani ta' età ta' ≥ 65 sena

Rispons għat-trattament

Għandu jinkiseb CBC ta' linja bażi b'differenzjali u mbagħad CBCs serjali bejn wiehied u ieħor kull tielet jum (meta jkun possibbli) sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) jibqa' akbar minn $1\,000/\text{mm}^3$ għal 3 CBCs konsekuttivi. Wara l-ewwel kisba ta' ANC akbar minn $1\,000/\text{mm}^3$, għandhom jingabru CBCs serjali kuljum (meta jkun possibbli) biex jiġi evitat trattament mhux neċessarju u biex jiġi mminimizzat kwalunkwe riskju ta' lewkoċitożi (ara sezzjoni 4.4). Il-bidu jew it-tkomplija tal-ġhoti ta' Imreplis m'għandux jiddewwem jekk ma jkunx hemm CBC disponibbli.

L-ġhoti ta' Imreplis għandu jitkompla sakemm l-ANC jibqa' akbar minn $1\,000/\text{mm}^3$ għal 3 CBCs konsekuttivi jew jaqbeż $10\,000/\text{mm}^3$ wara nadir indott mir-radjazzjoni. Jekk is-CBCs ma jkunux disponibbli, jew fin-nuqqas ta' rispons għat-trattament, Imreplis jista' jitwaqqaf wara 23 jum konsekuttiv ta' dożaġġ.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imreplis għandu jiġi jingħata billi jiġi injettat taħt il-ġilda fiż-żaqq, fil-koxxa, jew fin-naħa ta' fuq tad-driegħ.

Imreplis jista' jingħata mill-pazjent stess jew inkella minn persuna li tkun qed tiehu ħsieb lill-pazjent.

Imreplis għandu jiġi rikostitwit f'1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. L-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ġhoti tat-trab ta' Imreplis rikostitwit huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 3, "Kif tuża Imreplis".

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Storja ta' reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluż anaflassi, għall-prodotti derivati mill-GM-CSF uman jew minn prodotti derivati mill-hmira, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Imreplis jista' jintuza flimkien ma' trattament ieħor ta' appoġġ għat-trattament ta' H-ARS.

Minhabba li l-mekkaniżmu tat-tossiċità mir-radjazzjoni jibda fil-hin tal-esponiment, it-trattament b'Imreplis għandu jinbeda malajr kemm jista' jkun wara l-esponiment għar-radjazzjoni. Madankollu, ma sarux studji dwar l-effikaċja għal sargramostim meta jingħata aktar kmieni minn 24 siegħa wara l-esponiment għal doża ta' radjazzjoni majelosoppressivi, f'mudell ta' annimal kbir ta' H-ARS indott mill-irradjazzjoni tal-ġisem kollu.-

Sensittività eċċessiva u anaflassi

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi b'sargramostim. It-trattament b'sargramostim għandu jitwaqqaf f'dawk li esperjenzaw anafilassi wara doża preċedenti ta' sargramostim.

Edema emodinamika, effużjonijiet u tagħbija żejda ta' fluwidu

Ġew irrapportati edema, sindromu ta' tnixxija kapillari, u effużjoni pleurali u/jew perikardjali f'pazjenti wara l-ġhoti ta' sargramostim f'kundizzjonijiet ematoloġiċi. F'pazjenti b'effużjonijiet plewrali u perikardjali preeżistenti, l-ġhoti ta' sargramostim jista' jaggrava r-ritenzjoni ta' fluwidu. Ir-ritenzjoni ta' fluwidu assoċjata ma' jew li taggrava b'sargramostim kienet riversibbli wara interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża ta' sargramostim bi jew mingħajr terapija dijuretika.

Imreplis għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'ritenzjoni ta' fluwidu, b'infiltrati pulmonari, jew b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva pre-eżistenti. Il-piż tal-ġisem u l-istat ta' idratazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa matul l-ġhoti ta' sargramostim.

Arritmiji supraventrikolari

Arritmija supraventrikolari ġiet irrapportata fi studji mhux ikkontrollati waqt l-ġhoti ta' sargramostim f'kundizzjonijiet ematoloġiċi, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja preċedenti ta' aritmija kardijaka. Dawn l-aritmiji kienu riversibbli wara t-twaqqif tat-trattament. Imreplis għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-qalb pre-eżistenti. Jekk tiġi osservata kwalunkwe aritmija ġdida jew jekk xi aritmija tiggrava, għandu jiġi kkonsultat tabib jew professjonista ieħor tal-kura tas-saħħa.

Effett potenzjali fuq ċelloli malinj

Sargramostim huwa fattur tat-tkabbir li jstimula prekursori majelojdi normali. Madankollu, ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà li sargramostim jista' jaġixxi bħala fattur ta' tkabbir għal kwalunkwe tip ta' tumor, b'mod partikolari t-tumor malinn tal-majelojde. Pazjenti b'kanċer pre-eżistenti, jew bi storja medika ta' kanċer, għandhom jiġu ttrattati b'Imreplis kemm jista' jkun malajr wara esponiment għar-radjazzjoni minhabba n-natura ta' periklu għall-ħajja tal-esponiment u għandhom jikkonsultaw onkologu mill-aktar fis possibbli.

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal għal immunogeniċità. It-trattament b'sargramosein ta' persuni li ma jkunux ġew esposti għal dożi ta' radjazzjoni majelosoppressiva jista' jwassal għal antikorpi anti-mediċina newtralizzanti li jistgħu jkunu relatati mad-durata tal-esponiment għas-sargramostim.

Riskju ta' lewkoċitożi

Ġew osservati għedud ta' ċelloli bojod (WBC, *white blood cells*) ta' $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ f'pazjenti li kienu qed jirċievu sargramostim għal kundizzjonijiet ematoloġiċi. Wara l-waqfien tat-trattament b'sargramostim, il-lewkoċitożi rrisolviet ruħha fi żmien 3 sa 7 ijiem. Jekk l-għedud tal-WBC jaqbżu $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ fi kwalunkwe pazjent, Imreplis għandu jitwaqqaf minnufih.

Limitazzjonijiet tal-effikaċja

L-effikaċja ta' sargramostim tista' tkun limitata f'pazjenti immunokompromessi u f'dawk b'kundizzjonijiet sottostanti li jaffettwaw il-funzjoni tal-mudullun. Pazjenti b'soppressjoni diġà eżistenti tal-mudullun, bħal dawk b'tumuri ematoloġiċi, disturbati awtoimmuni, jew dawk li jkunu qed jingħataw terapija bil-kimoterapija/bir-radjazzjoni, jistgħu juru rispons subottimali għal sargramostim minhabba riżervi mnaqqsa taċ-ċelloli proġenitur jew ematopojesi indeboliti. Barra minn hekk, hemm incertezza dwar l-effikaċja ta' sargramostim f'individwi esposti b'mod akut għal radjazzjoni b'doża għolja li taqbeż 7.3 Gy (ara sezzjoni 5.1, Fffikaċja mhux klinika). L-esponiment għar-radjazzjoni b'doża għolja jista' jikkawża insuffiċjenza irriversibbli tal-mudullun, li tillimita l-benefiċċju potenzjali ta' Imreplis fil-promozzjoni tal-irkupru ematopojetiku.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Hemm disponibbli data limitata dwar interazzjonijiet bejn mediċina u ohra. Il-pazjenti li jirċievu kemm sargramostim kif ukoll prodotti mediċinali li jinduċu l-lewkoċitożi (eż., kortikosteroidi, fatturi ohra li jistimulaw il-kolonji, il-litju) jista' jkollhom riskju akbar ta' lewkoċitożi (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-esponiment akut għal dożi majelosoppressivi ta' radjazzjoni għandu fih innifsu effett tossiku fuq il-fertilità u fuq l-iżvilupp tal-embrijuni/tal-fetu. Dan għandu jiġi kkunsidrat għal ġudizzju kliniku dwar l-użu ta' Imreplis f'nisa tqal u/jew f'nisa li jkunu qegħdin ireddegħu.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' sargramostim f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Sargramostim jista' jintuża f'nisa tqal b'H-ARS jekk ikun klinikament meħtieġ.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sargramostim/metaboliti jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż.

It-treddigh jista' jiġi kkunsidrat waqt trattament b'Imreplis, filwaqt li wieħed irid iżomm f'moħħu li t-trabi tat-twelid jista' jkollhom bżonn huma wkoll ta' trattament.

Fertilità

Ma hemm l-ebda data disponibbli dwar sargramostim u l-fertilità tal-bniedem. Studji fil-fniek urew effetti avversi fuq il-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Imreplys ma ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Is-sigurtà ta' sargramostim giet evalwata bl-użu tas-sorsi kollha disponibbli, inklużi studji kliniċi fl-adulti u fi tfal fost diversi indikazzjonijiet, studji fuq voluntiera umani b'saħħithom, rapporti solleċitati u mhux solleċitati, u avvenimenti rrapportati fil-letteratura.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji għall-medicina (ADR, *adverse drug reactions*) li sehhew waqt it-trattament b'sargramostim kienu:

- Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva inkluża l-anafilassi
- Edema emodinamika, effużjonijiet u tagħbija żejda ta' fluwidu
- Arritmiji supraventrikolari

L-ADRs l-aktar komuni osservati f'pazjenti b'kanċer ematoloġiku ttrattati b'sargramostim mogħti ġol-vini huma: deni (mingħajr infezzjoni; sa 95 %), dijarea (sa 88 %), rimettar (sa 84 %), reazzjonijiet tal-ġilda (sa 77 %), raxx (sa 70 %), astenja (sa 69 %), anormalitajiet metabolici tal-laboratorju (sa 58 %), tħossok hażin b'mod ġenerali (sa 58 %). livell għoli ta' glukozju (sa 49 %), uġiġħ addominali (sa 38 %), telf ta' piż (sa 37 %), livell baxx ta' albumina (sa 36 %), ħakk (sa 23 %), emorraġija GI (sa 27 %), tertir ta' bard (sa 25 %), faringite (sa 23 %), uġiġħ fl-għadam (sa 21 %), uġiġħ fis-sider (sa 15 %), ipomanjeżemija (sa 15 %), ematemesi (sa 13 %), artralġja (uġiġħ fil-ġogi; sa 11 %), ansjetà (sa 11 %), emorraġija fl-għajnejn (sa 11 %). F'xi individwi, il-mard sottostanti seta' kkontribwixxa għall-okkorrenza ta' dawg l-ADRs

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella tal-ADRs hija bbażata fuq 5 studji kliniċi f'182 pazjent b'kanċers ematoloġiċi fejn il-WBC huma affettwati b'mod simili għal dak li jsehh waqt esponiment akut għal dożi ta' radjazzjoni majelosoppressivi. F'dawn l-istudji, sargramostim ingħata ġol-vina.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-adulti u fit-tfal b'kanċers ematoloġiċi ttrattati b'sargramostim fil-vina fi studji kliniċi kkontrollati

Sistema tal-klassifika tal-organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża	Ansjetà				
Disturbi fl-għajnejn	Emorraġija fl-għajnejn				
Disturbi vaskulari		Važodilazzjoni			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Faringite				
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ addominali				
	Dijarea				

Sistema tal-klassifika tal-organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
	Emorraġija Gastro-intestinali				
	Ematemesi				
	Rimettar				
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk				
	Raxx				
	Reazzjonijiet tal-ġilda				
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh fl-ġhadam				
	Artralġja				
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja				
	Uġiġh fis-sider				
	Tertir bil-bard				
	Deni (l-ebda infezzjoni)				
	Thossok ħażin b'mod ġenerali				
	Telf ta' piż				
Investigazzjonijiet	Livell għoli ta' glukozju				
	Livell baxx ta' albumina				
	Ipomanjeżemija				
	Anormalitajiet f'testijiet tal-funzjoni metabolika NOS				

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 332 individwu pedjatriku ġew ittrattati b'sargramostim ġol-vini fi 15-il studju kliniku f'kundizzjonijiet ematoloġiċi, fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u fil-marda ta' Crohn li minnhom 5 kienu kkontrollati, 190 pazjent kellhom età ta' bejn 0-1 xahar, 6 pazjenti kellhom > 1 xahar sa < sentejn, pazjent 1 kellu < 1 sena (mhux speċifikat mod ieħor), 86 pazjent kellhom sentejn sa < 12-il sena, u 49 kellhom bejn 12 u < 18-il sena. Il-profil ġenerali tas-sigurtà kien simili għal dak li deher fl-adulti.

Reazzjonijiet avversi għall-medicina rapportati bl-ġhoti taht il-ġilda ta' sargramostim

Fi studji kliniċi ġew osservati ADRs addizzjonali f'voluntiera adulti b'saħħithom u fi tfal bil-marda ta' Crohn, fejn il-maġġoranza tal-pazjenti ngħataw sargramostim permezz tar-rota taht il-ġilda. Minn dawn l-istudji, minbarra t-Tabella 1, ADRs jinkludu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (sa 91 %), uġiġh ta' ras (sa 50 %) uġiġh fid-dahar, (sa 47 %), dardir (sa 23 %), bughawwieġ addominali (sa 17 %), qtugħ ta' nifs (sa 12 %), u uġiġh ġenerali fil-ġisem (sa 13 %).

Avvenimenti mitluba, mhux mitluba, u avvenimenti rappurtati fil-letteratura f'pazjenti ttrattati b'sargramostim (f'diversi postijiet ta' mnejn jingħata)

L-ADRs l-aktar komuni kienu deni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, dispnea, dardir, uġiġh fis-sider, rimettar, dijarea, tertir bil-bard, raxx, pressjoni baxxa, uġiġh addominali, newtropsenja bid-deni, sepsis, pnemonja, sturdament u sinkope.

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva li jinkludu anafilassi, edema emodinamika, effużjonijiet u tagħbija żejda ta' fluwidu u aritmiji supraventrikulari ġew irrappurtati bl-użu ta' sargramostim f'diversi kundizzjonijiet tas-saħħa.

Ma giet osservata l-ebda differenza ġenerali fil-profil tas-sigurtà bejn ir-rapporti spontanji mill-popolazzjonijiet adulti u pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 100 mcg/kg/jum (4 000mcg/m²/jum jew madwar 16-il darba d-doża rakkomandata) ingħataw lil 4 pazjenti b'tumuri solidi fi studju mhux ikkontrollat ta' Fażi 1 permezz ta' infużjoni kontinwa fil-vini għal 7 sa 18-il jum. Ġew osservati żidiet fil-WBC sa 200 000 ċellola/mm³. Ġew irrappurtati dispnea, tħossok hażin b'mod ġenerali, dardir, deni, raxx, takikardija, disturb respiratorju, tromboċitopenja, uġiġħ ta' ras, u tertir bil-bard u dawn kienu riversibbli wara li twaqqaf sargramostim. F'każ ta' doża eċċessiva, waqqaf it-terapija b'Imreplis u mmonitorja l-pazjent għal żieda fil-WBC u fis-sintomi respiratorji.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Fatturi li jistimulaw il-kolonji, Kodiċi ATC: L03AA09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sargramostim huwa GM-CSF uman rikombinanti. It-twaħħil mar-riċetturi GM-CSF espressi fuq il-wiċċ taċ-ċelloli fil-mira (proġenituri ematopojetiki u ċelloli immuni maturi), jibda kaskata ta' sinjalazzjoni intraċellulari li tinduċi r-risponsi ċellulari (jiġifieri, diviżjoni, maturazzjoni, attivazzjoni). Il-GM-CSF huwa fattur ta' nisel multiplu u, minbarra l-effetti dipendenti fuq id-doża fuq in-nisel majelomonoċitiku, jista' jippromwovi l-proliferazzjoni u l-maturazzjoni tal-proġenituri megakarjoċiti u eritrojdi.

Effikaċja mhux klinika

Studji tal-effikaċja ta' sargramostim għall-indikazzjoni ta' H-ARS ma setgħux isiru fil-bnedmin minhabba li t-twettiq ta' dawn l-istudji jmur kontra l-prinċipji ġeneralment aċċettati tal-etika medika u studji fuq il-post wara esponiment aċċidentali jew intenzjonat għal doži ta' radjazzjoni jonizzanti ta' theddida għall-ħajja mhumiex fattibbli. Għalhekk, saru 3 studji adegwati u kkontrollati tajjeb (jiġifieri, randomizzati, blinded ikkontrollati bi placebo) f'mudell ta' xadina Rhesus ikkaratterizzat tajjeb ta' H-ARS indotta mill-irradjazzjoni tal-ġisem kollu (TBI, *total body irradiation*).

Dawn l-istudji pprovdew kura minima ta' appoġġ, li tixbah l-ambjent ta' riżorsi limitati wara incident radjoloġiku u/jew nukleari b'massa nies jeħtieġu trattament mediku. Ma gie pprovdut l-ebda demm shi, l-ebda prodott tad-demm, jew antibijotiċi individwalizzati.

Fl-istudji kollha, xadini Rhesus ingħataw 7 mcg/kg bħala injezzjoni waħda ta' kuljum taħt il-ġilda, li hija d-doża klinika rakkomandata għall-adulti esposti għal doži ta' radjazzjoni majelosuppressiva (ara sezzjoni 4.2).

L-evidenza primarja tal-effikaċja ta' sargramostim hija miġbura fil-qosor fit-Tabelli ta' hawn taht.

Tabella 2: Studju randomizzat, blinded, ikkontrollat bi placebo f'xadini Rhesus (Studju 1)

Disinn	Studju dwar l-effikaċja, randomizzat, blinded, ikkontrollat bi placebo imwettaq fuq xadini Rhesus
Għadd ta' annimali	108 Primati Mhux Umani (NHP, 54 raġel, 54 mara). Annimali esposti għal 6.55 Gy (36 raġel:36 mara) jew 7.13 Gy (18-il raġel:18-il mara)
Randomizzazzjoni	NHPs randomizzati biex jirċievu sargramostim (7 mcg/kg/jum) jew placebo (ilma għall-injezzjoni). It-trattament beda 48 ± 1 siegħa wara t-TBI u kompla kuljum sakemm $ANC \geq 1\,000$ ċellola/ μ L għal 3 ijiem konsekuttivi jew $ANC \geq 10\,000$ ċellola/ μ L
Doża tar-radjazzjoni	6.55 u 7.13 Gy
Punt ta' tmiem primarju	sopravivenza ta' 60 jum wara r-radjazzjoni
Riżultati	
Riżultati tal-punt tat-tmiem primarju (6.55 Gy TBI)	Sargramostim zied b'mod sinifikanti s-sopravivenza ta' 60 jum: 28/36 (77.8 %) baqgħu hajjin meta mqabbla ma' 15/36 (41.7 %) fil-grupp ta' kontroll ($p=0.0018$, Fisher's exact one-sided)
Riżultati tal-punt tat-tmiem primarju (7.13 Gy TBI)	Sargramostim tejjeb is-sopravivenza ta' 60 jum: 11/18 (61.1 %) baqgħu hajjin meta mqabbla ma' 3/18 (16.7 %) fil-grupp ta' kontroll ($p=0.0076$, Fisher's exact one-sided)
Riżultati tal-punt tat-tmiem sekondarju	Sargramostim tejjeb ir-rati ta' rkupru tal-lewkoċiti, tan-newtrofili u tal-plejtits fiż-żewġ dożi tar-radjazzjoni (6.55 u 7.13 Gy). Ġie nnutat ukoll tnaqqis fl-inċidenza ta' infezzjonijiet batteriċi.
Durata medja tal-esponiment għal Imreplis	17.6-il jum (medda 12 sa 23) [grupp ta' 6.55 Gy] 16.8-il jum (medda 12 sa 23*) [grupp ta' 7.13 Gy]

Abbrevjazzjonijiet: ANC: għadd assolut ta' newtrofili; NHP: primat mhux uman; TBI: irradjazzjoni totali tal-ġisem

*It-Tabella 32 tar-rapport tal-istudju telenka l-firxa ta' durata minn 12 sa 24, madankollu nqabeż jum 1 fil-jum 16 għall-annimal li rċieva jiem ta' trattament 2-25.

Tabella 3: Iż-żmien għall-irkupru għan-newtrofili (ANC) u għall-platelets, u l-inċidenza ta' infezzjoni f'xadini Rhesus (Studju 1)

Studju 1	Doża ta' TBI	Sargramostim (N=36)	Kontroll tal-vettura (N=36)	Sinifikat statistiku (test log-rank)
Żmien għall-irkupru (jiem), jiem medjani (95 % CI)				
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
Għadd ta' plejtlits ta' ≥ 20 000/μL		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p=0.0008
ANC ≥ 500/μL	7.13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0.2076
ANC ≥ 1 000/μL		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0.0206
Għadd ta' plejtlits ta' ≥ 20 000/μL		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0.0002
Inċidenza ta' infezzjoni				
L-inċidenza f' % ta' infezzjoni batterika (CI ta' 95 %)	6.55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p< 0.0001

L-inċidenza f' % ta' emokultura pożittiva	6.55 Gy	18 %	45 %	NA
---	---------	------	------	----

Abbrevjazzjonijiet: ANC: għadd assolut ta' newtrofili; CI: intervall ta' kunfidenza; NE: mhux stmat

Tabella 4: Studju dwar l-effikaċja randomizzata u kkontrollat bi placebo fil-mudell ta' xadini Rhesus ta' H-ARS indott minn TBI (Studju 2)

Disinn	Studju dwar l-effikaċja, speċifikament il-benefiċċju tas-sopravivenza u r-rispons imdewwem (rispons ta' rkupru ematopojetiku mistenni) ta' sargramostim 60 jum wara TBI letali bid-doża LD50/60 b'kura minima ta' appoġġ (antibijotiċi u fluwidi) fix-xadina Rhesus
Għadd ta' annimali	105 NHPs irġiel randomizzati fi 3 gruppi (n=35 għal kull grupp)
Trattament	Kuljum sakemm l-għadd ANC $\geq 1\,000$ ċellola/ μ L
Doża tar-radjazzjoni	6.80 Gy TBI
Punt ta' tmiem primarju	Sopravivenza ta' 60 jum
Riżultati	
Sopravivenza ta' 60 jum 24 siegħa 48 siegħa	Numru ta' NHPs ittrattati b'sargramostim baqgħu ħajjin 17 minn 35 (49%) (p=0.11, test log-rank) 21 minn 35 (60%) (p=0.03, test log-rank))
Sopravivenza ta' 60 jum Kontroll	Numru ta' NHPs ta' kontroll li baqgħu ħajjin 10 minn 34 (29 %)
Durata medja tal-esponiment għal Imreplys	18-il jum jew sakemm l-ANC żdied għal aktar minn 1 000 ċellola/ μ L

Abbrevjazzjonijiet: ANC: għadd assolut ta' newtrofili; LD: doża letali; NHP: primat mhux uman; TBI: irradjazzjoni totali tal-gisem

L-istudji adegwati u kkontrollati sew (AWC, *adequate and well-controlled*) u l-istudji tal-effikaċja u tal-effikaċja tal-AWC konfermatorji fuq primat mhux uman (NHP) huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Studju dwar l-effikaċja randomizzata u kkontrollat bi placebo fil-mudell ta' xadini Rhesus ta' H-ARS indott minn TBI (Studju 3)

Disinn	Studju dwar l-effikaċja randomizzata u kkontrollat bi placebo fil-mudell NHP ta' H-ARS indott minn TBI
Għadd ta' annimali	308 NHPs (154 raġel: 154 mara)
Trattament	Il-bidu ta' 48-, 72-, 96-, jew 120 siegħa wara l-irradjazzjoni sakemm l-ANC ikun reġa' lura għal $\geq 1\,000/\mu$ L għal 3 ijiem konsekuttivi. It-trattament twaqqaf jekk l-ANC kien $\geq 10\,000/\mu$ L
Doża tar-radjazzjoni	7.13 Gy TBI
Objettiv primarju	Evalwa l-effikaċja ta' sargramostim (7 mcg/kg/day) meta mqabbla ma' placebo meta jinbeda fi 48, 72, 96, jew 120 siegħa wara t-TBI f'NHPs esposti għal 7.13 Gy TBI
Punt ta' tmiem primarju	Sopravivenza ta' 60 jum
Objettivi sekondarji	Il-valuta l-effikaċja fuq il-parametri tal-ematoloġija u l-inċidenza tal-infezzjoni
Riżultati	
Sopravivenza ta' 60 jum 48 siegħa 72 siegħa	Numru ta' NHPs ittrattati b'sargramostim li baqgħu ħajjin 30 minn 44 (68 %) 33 minn 44 (75 %)

96 siegħa	30 minn 44 (68 %)
120 siegħa	37 minn 44 (84 %)
Sopravivenza ta' 60 jum	Numru ta' NHPs ta' kontroll li baqgħu hajjin
Kontroll	38 minn 44 (86 %)
Durata medja tal-esponiment għal Imreplis	Madwar 16-il jum sakemm ANC $\geq$ 1 000 cells/ μ L għal 3 ijiem konsekuttivi jew ANC $\geq$ 10 000 ċellola/ μ l

* Ir-riżultati tas-sopravivenza ta' 60 jum ma ġewx ikkontrollati statistikament għall-multipliċità. B'riżultat ta' dan, is-saħħa tal-evidenza hija limitata, u s-sejbiet għandhom jiġu interpretati b'kawtela. Abbrevjazzjonijiet: ANC: għadd assolut ta' newtrofili; NHP: primat mhux uman; TBI: irradjazzjoni totali tal-ġisem

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogeniċità b'sargramostim. F'xadini Rhesus esposti għal radjazzjoni inqas minn 2 Gy u trattati b'7 mcg/kg/jum ta' sargramostim permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal 14-il jum, ma ġie osservat l-ebda antikorp kontra l-mediċina. Huwa mistenni li l-effett tar-radjazzjoni jfikkil il-kapaċità tal-ġisem tal-bniedem li jiżviluppa antikorpi kontra l-mediċina.

Sal-lum ma ġie assoċjat l-ebda sinjal kliniku ta' sikurezza ma' antikorpi kontra l-mediċina jew ma' antikorpi kontra l-mediċina newtralizzanti f'pazjenti mhux majelosoppressi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Imreplis f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-trattament tas-sindromu ta' radjazzjoni akuta (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari, għal raġunijiet xjentifiċi u għal raġunijiet ta' etika ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' sargramostim mhijiex disponibbli f'pazjenti esposti b'mod akut għal dozi ta' radjazzjoni majelosoppressiva.

L-immudellar u s-simulazzjoni tad-data farmakokinetika għal adulti b'saħħithom jindikaw li l-esponimenti tas- C_{max} u l-erja taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) ta' sargramostim f'doża ta' 7 mcg/kg f'adulti b'saħħithom huma mistennija li jaqbz u l-esponimenti tas- C_{max} (97.6 % tal-pazjenti) u l-AUC ta' sargramostim (100 % tal-pazjenti) fl-istess doża ta' 7 mcg/kg f'xadini Rhesus.

Il-farmakokinetiċi ta' sargramostim f'pazjenti pedjatriċi b'saħħithom ġew stmati billi l-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni adulta inħadem għall-popolazzjoni pedjatrika. Il-valuri medji ta' AUC_{0-24} imbassra mill-mudell f'dozi ta' 7, 10, u 12 mcg/kg ta' sargramostim f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu aktar minn 40 kg (~adolesxenti), 15 sa 40 kg (~fal żgħar), u 0 sa inqas minn 15 kg (~trabi tat-twelid sa trabi żgħar) rispettivament, kienu simili għall-valuri AUC fl-adulti wara 7 mcg/kg.

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data ta' sargramostim lajofilizzat, is- C_{max} medja wara doża taht il-ġilda ta' 7 mcg/kg (ekwivalenti għal doża ta' 250 mcg/m² fi bniedem ta' 70 kg b'erja tas-superfċje tal-ġisem ta' 1.96 m²) kienet 3.03 ng/mL u l-AUC₀₋₂₄ medja kienet 21.3 ng•h/mL. Ma hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' sargramostim wara dożaġġ ripetut taht il-ġilda u l-kundizzjonijiet ta' stat fiss huma ssodisfati wara doża waħda taht il-ġilda.

Assorbiment

Wara l-ġhoti taht il-ġilda, sargramostim ġie identifikat kmieni fis-serum (15 min) u lahaq konċentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' bejn 2.5 u 4 sigħat.

Ġiet osservata żieda aktar minn proporzjonali għad-doża fl-AUC wara amministrazzjoni waħda taht il-ġilda ta' sargramostim bejn il-medda tad-doża ta' 2 sa 8 mcg/kg f'individwi rġiel b'saħħithom.

Distribuzzjoni

Fi studju, individwi b'saħħithom ingħataw 250 mcg sargramostim permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' sagħtejn. Il-volum osservat ta' distribuzzjoni (V_z) wara l-ġhoti fil-vini kien ta' 14 L.

Bijotransformazzjoni

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-metaboliżmu, minhabba li sargramostim huwa proteina u huwa mistenni li jiddegrada għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi individwali.

Eliminazzjoni

Meta sargramostim ingħata taht il-ġilda lil voluntiera adulti b'saħħithom, kellu nofs ħajja tal-eliminazzjoni terminali ta' 1.4 siegħa. Il-bijodisponibbiltà tal-eliminazzjoni/subkutanja totali tal-ġisem osservata (CL/F) kienet ta' 23.9 l/h.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija

Fi studju dwar it-tossiċità b'doži ripetuti, sargramostim ingħata taht il-ġilda kuljum lil xadini ċinomorli f'doži ta' 20 u 200 mcg/kg/jum għal 30 jum. Is-sistema limfo-ematopojetika ġiet identifikata bħala l-mira primarja tat-tossiċità: ġiet osservata żieda fiċ-ċelluli bojod tad-dem u l-plejtlits kif ukoll inflamazzjoni tal-milsa u infiltrazzjoni taċ-ċelloli tal-limfojde f'≥ 20 mcg/kg/jum.

Iperplażja majelojde tal-mudullun moderata għal moderatament severa u infiltrati ta' ċelluli mononukleari fil-qalb u organi oħra ġew osservati f'200 mcg/kg/kuljum f'sagrifiċċju terminali, u atrofiġja timika moderata għal moderatament severa ġiet osservata f'200 mcg/kg/jum kemm f'annimali terminali kif ukoll f'dawk ta' rkupru. Is-sejbiet kollha tqiesu relatati mal-farmakoloġija ta' sargramostim u għalhekk huma potenzjalment klinikament rilevanti; madankollu, il-biċċa l-kbira tas-sejbiet ġew osservati f'doża li hija bejn wiehied u iehor 17 sa 29 darba akbar mill-esponiment kliniku fid-doži rakkomandati għall-bniedem (7 sa 12 mcg/kg/kuljum) abbażi tal-piż tal-ġisem.

Xejra simili ta' tossiċità izda f'doża aktar baxxa (20 mcg/kg/jum) ġiet osservata fi studju ta' tossiċità ta' doża ripetuta ta' 42 jum li fih xadini ċinomorli ingħataw taht il-ġilda 20, 63 u 200 mcg/kg/jum b'formulazzjoni ta' sargramostim kien fih aċidu ethylenediaminetetraacetic (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) differenti minn Imreplis. F'dan l-istudju, l-esponiment sistemiku (AUC) b'20 mcg/kg/jum kien madwar darbtejn akbar mill-esponiment kliniku fid-doži rakkomandati għall-bniedem (7 sa 12 mcg/kg/jum).

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

L-istudji kollha dwar it-tossicità riproduttiva twettqu b'formulazzjoni ta' sargramostimli fiha EDTA differenti minn Imreplys.

Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijuni, sargramostim inghata taht il-ġilda lill-fniek f'dozi ta' 25, 70 u 200 mcg/kg/jum minn 6 ijiem qabel l-inseminazzjoni artifiċjali u baqa' għaddej matul il-jum tat-tqala (GD) 7. It-tossicità materna kienet evidenti f' ≥ 70 mcg/kg/jum. Tnaqqis fis-siti tal-impjantazzjoni u żieda fit-telf u t-tnaqqis ta' qabel l-impjantazzjoni fl-embrijuni vijabbli ġew osservati b'200 mcg/kg/jum. L-AUC fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL, no-observed-adverse-effect-level) għal tossicità riproduttiva tan-nisa u ta' żvilupp embrijoniku bikri ta' 70 mcg/kg/jum kien inizjalment (fil-bidu tal-perjodu tad-dożaġġ) madwar 7.2 darbiet l-esponiment kliniku fid-doża klinika rakkomandata għall-adulti (7 mcg/kg/jum).

Fl-istudju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali, il-fniek tqal inghataw dozi taht il-ġilda ta' sargramostim matul il-perjodu GD 6 sa GD19 jew GD19 sa GD28 f'25, 70, u 200 mcg/kg/jum. It-tossicità materna kienet evidenti f' ≥ 25 mcg/kg/jum. Ġiet osservata żieda fir-riassorbimenti tard u ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-fetu f' ≥ 70 mcg/kg/jum. Żieda fl-aborti spontanji u telf ta' wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fil-feti vijabbli u piż imnaqqas tal-utru u tal-plaċenta ta' nisa tqal kienu evidenti b'200 mcg/kg/jum. L-AUC fin-NOAEL għal tossicità embrijo-fetali ta' 25 mcg/kg/jum kien inizjalment (fil-bidu tal-perjodu tad-dożaġġ) madwar 2.9 drabi l-espożizzjoni klinika fid-doża klinika rakkomandata għall-adulti (7 mcg/kg/jum).

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid, il-fniek inghataw dozi SC ta' sargramostim matul GD6 sa GD19, GD19 sal-hlas, jew il-jum tat-treddiġh (LD)1 sa LD14 f'25, 70, u 200 mcg/kg/jum. It-tossicità materna ġiet osservata f' ≥ 25 mcg/kg/jum. B'dozi ta' ≥ 25 mcg/kg/jum, ġie osservat tnaqqis fis-sopravivenza tal-ferh wara t-twelid meta l-fniek inghataw id-doża matul it-treddiġh. Id-doża għolja ta' 200 mcg/kg ikkawżat tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ meta l-fniek inghataw id-doża matul it-treddiġh u mill-GD19 sal-hlas. It-trattament minn GD6-GD19 u GD19-twelid b'200 mcg/kg/jum irriżulta f'aborti, filwaqt li wara t-trattament GD6-GD19 b'200 mcg/kg/jum, ġew osservati wkoll it-telf totali tal-boton, riassorbimenti bikrija, numru mnaqqas ta' żgħar imwielda u tnaqqis fid-daqs tal-boton ħaj fuq Jum ta' Wara t-Twelid 0. Ma hemm l-ebda NOAEL għat-tossicità tat-trabi tat-twelid L-AUC ta' doża ta' 25 mcg/kg/jum kien inizjalment (fil-bidu tal-perjodu tad-dożaġġ) madwar 2.6 drabi l-esponiment kliniku fid-doża klinika rakkomandata għall-adulti (7 mcg/kg/jum).

Sa tmiem il-perjodi ta' dożaġġ, l-esponimenti sistemici naqsu minhabba l-produzzjoni ta' antikorpi anti-sargramostim li laħqu darba, 0.2 drabi u 0.2 drabi l-esponiment kliniku fl-istudji dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri, l-iżvilupp embrijo-fetali u l-iżvilupp qabel u ta' wara t-twelid,, rispettivament.

Ġenotossicità u karċinoġenicità

Ma sarux studji biex jiġi evalwat il-potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku ta' sargramotim.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Sucrose

Trometamol

Hydrochloric Acid (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

4 snin

Informazzjoni addizzjonali:

- Jekk il-kunjetti mhux miftuhin jilhqgħu temperaturi li ma jaqbzux 25 °C, dawn jibqgħu stabbli sa sena meta jkunu protetti mid-dawl.
- Jekk il-kunjetti mhux miftuhin jilhqgħu temperaturi li ma jaqbzux 40 °C, dawn jibqgħu stabbli sa xahar wiehed meta jkunu protetti mid-dawl.
- Tesponix għal aktar minn 1 Gy ta' radjazzjoni jonizzanti. Jekk il-kunjetti mhux miftuhin ikunu esposti għal massimu ta' 1 Gy ta' radjazzjoni jonizzanti, dawn jibqgħu stabbli sa ġimagħtejn f'temperaturi sa 40 °C meta protetti mid-dawl.

Wara r-rikostituzzjoni

Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet (mhux ippakkjat flimkien ma' Imreplies), l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2 °C – 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettingati kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Daqs tal-pakkett ta' ħames kunjetti ta' 8 mL (ħgieġ ċar tat-Tip I).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Thawwadx.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1924/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Il-MAH għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Il-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' sargramostim fit-trattament ta' esponiment akut għal dożi majelosuppressivi ta' radjazzjoni bis-Sindromu Ematopojetiku tas-Sindromu ta' Radjazzjoni Akuta (H-ARS), l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati tal-istudju PTX-01-001, studju retrospettiv ta' osservazzjoni biex jiġi evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sargramostim f'individwi esposti għal dożi ta' radjazzjoni majelosuppressivi wara avveniment ta' radjazzjoni jonizzanti, skont protokoll miftiehem.	Sottomissjoni tal-protokoll: 30 ta' Ġunju 2025 Data mistennija: ir-riżultati finali tal-istudju fi żmien 6 xhur wara l-użu tal-prodott f'incident.
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' sargramostim fit-trattament ta' esponiment akut għal dożi majelosuppressivi ta' radjazzjoni bis-Sindromu Ematopojetiku tas-Sindromu ta' Radjazzjoni Akuta (H-ARS), l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja ta' sargramostim.	Sottomissjoni tal-Protokoll: NA (Mhux applikabbli) Data mistennija: għandha tiġi sottomessa bħala parti mill-valutazzjoni mill-ġdid annwali

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imreplys 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
sargramostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih sargramostim 250 mcg
Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 250 mcg sargramostim.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih mannitol (E421), sucrose, trometamol, u hydrochloric acid. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
5 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Thawwadx.
Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1924/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imreplis 250 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Imreplis 250 mikrogramma trab għall-injezzjoni
sargramostim
Użu SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imreplis 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni sargramostim

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, lill-infermier jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Imreplis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imreplis
3. Kif għandek tuża Imreplis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imreplis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Imreplis u għalxiex jintuża

Imreplis fih is-sustanza attiva sargramostim li hija simili għal proteina naturali fil-ġisem imsejha fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċit-makrofagu (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Il-GM-CSF jgħin lill-mudullun jipproduċi ċelloli tad-demem bojod, u plejtlits, li huma kruċjali għall-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u għall-fejqa ta' feriti. Din il-mediċina tintuża għat-trattament tal-adulti u tat-tfal mit-twelid esposti f'daqqa għal ammonti għoljin ta' radjazzjoni. Din il-kundizzjoni tissejjaħ: Sub-sindromu ematopojetiku tas-sindromu ta' radjazzjoni akuta (H-ARS, *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*). Ir-radjazzjoni tista' tnaqqas b'mod sever l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem (li jżid ir-riskju ta' infezzjoni), l-għadd tal-plejtlits (li jwassal għal fsada), u ċ-ċelluli ħomor tad-demem, li jikkawżaw anemija u ħsara potenzjali lill-organi.

Sargramostim intwera wkoll li jtejjeb l-għedud taċ-ċelloli tad-demem f'pazjenti b'ċerti kanċers tad-demem li jkunu qed jieħdu kimoterapija jew wara trapjant tal-mudullun. Bħall-pazjenti bil-kanċer, persuni li kienu esposti għal radjazzjoni u li jiżviluppaw H-ARS se jkollhom sistemi immuni mdgħajfa u għadd imnaqqas taċ-ċelloli tad-demem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imreplis

Tużax Imreplis

- jekk inti allergiku/a għal sargramostim jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk kellek reazzjoni allergika serja, inkluż anaflassi, għal GM-CSF uman (sargramostim) jew għal prodotti oħra li huma magħmulin mill-ħmira.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar, lill-infermier jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek qabel ma tuża Imreplis.

Allergija ġeneralizzata hija reazzjoni mhux komuni, iżda serja għal Imreplis. Dan jista' jinkludi raxx fuq ġismek kollu, ħorriqija, problemi biex tiegħu n-nifs, taħbit tal-qalb mgħaġġel, għaraq, u tħossok ħazin. F'każijiet severi, allergija ġeneralizzata tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Jekk taħseb li qed ikkollok allergija ġeneralizzata għal Imreplis, ieqaf hu Imreplis u kkuntattja lil tabib, spiżjar, infermier(a) jew lil fornitur tal-kura tas-saħħa minnufih.

L-esponiment għal radjazzjoni ta' doża għolja akuta jew f'daqqa jista' jkun kundizzjoni ta' periklu għall-ħajja. Il-benefiċċju possibbli ta' Imreplis fit-tnaqqis tat-theddida għall-ħajja mill-esponiment għal radjazzjoni b'doża għolja għandu jiġi kkunsidrat meta mqabbel mar-riskji possibbli tat-tehid tal-medicina.

Xi effetti sekondarji ta' Imreplis jistgħu jkunu wkoll sintomi ta' esponiment għar-radjazzjoni, jew ta' trattamenti oħra li tkun irċevejt. Ikkuntattja tabib, spiżjar, infermier(a) jew fornitur tal-kura tas-saħħa immedjament jekk wara li tiegħu Imreplis:

- Tiżviluppa deni ta' aktar minn 38 °C
- Tinnota kwalunkwe sinjal ta' infezzjoni inkluż tertir bil-bard, uġiġ fil-gerżuma, jew kongestjoni (bħal imnieher misdud)
- Għandek problemi biex tiegħu n-nifs, jew tiżviluppa tisfir, iħossok ħazin, tiżviluppa raxx estensiv tal-ġilda, ħorriqija, jew tħossok li qed ikkollok reazzjoni allergika
- Tesperjenza żieda f'daqqa fil-piż jew sinjali oħra ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu, bħal riġlejn jew saqajn minfuħin
- Tiżviluppa uġiġ fis-sider, skumdità fis-sider, jew taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari

Jekk inti mħasseb/imħassba dwar kwalunkwe effett sekondarju jew sintomu ieħor li jista' jkollok, ikkuntattja lil tabib, spiżjar, infermier(a) jew fornitur tal-kura tas-saħħa.

Matul it-trattament b'sargramostim, fejn possibbli, tabib, spiżjar(a), infermier(a) jew fornitur tal-kura tas-saħħa għandu jimmonitorja l-għadd ta' ċelloli tad-demem tiegħek. Bħala riżultat tal-ittestjar, id-doża ta' Imreplis tiegħek tista' tiġi aġġustata, jew it-trattament tiegħek b'Imreplis jista' jitwaqqaf.

Jekk għandek kanċer, u b'mod partikolari jekk bħalissa qed tiġi trattat(a) għall-kanċer, ikkuntattja lit-tabib tal-kanċer tiegħek malajr kemm jista' jkun wara l-esponiment għar-radjazzjoni, kemm jekk bdejt Imreplis kif ukoll jekk le.

Mediċini oħra u Imreplis

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar, lill-infermier jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tradda', taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju u r-riskju li tuża Imreplis għalik u għat-tarbija tiegħek. Mhuwiex magħruf jekk sargramostim jagħmilx ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma ġie rapportat l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq jew tuża magni waqt li tkun qed tiegħu Imreplis.

3. Kif ghandek tuża Imreplis

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispiżjar, tal-infermier jew ta' fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek. Iċċekkja magħhom jekk m'intix ċert(a).

L-ghoti ta' Imreplis għandu jsehh *mill-aktar fis possibbli* wara esponiment għal dozi għoljin akuti ta' radjazzjoni.

Id-doża rakkomandata ta' Imreplis li għandha tiġi injettata taħt il-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda) hija murija hawn taħt.

- 7 mikrogrammi/kg fi tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 40 kg, u fl-adulti
- 10 mikrogrammi/kg fi tfal u adolexxenti li jiżnu minn 15 kg sa 40 kg
- 12-il mikrogramma/kg fi trabi tat-twelid, fi trabi jew fi tfal li jiżnu inqas minn 15 kg

It-tabib, l-ispiżjar, l-infermier(a) jew il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidulek il-volum ix-xieraq li għandu jiġi injettat lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek.

It-tabib, l-ispiżjar, l-infermier(a) jew il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidulek għal kemm żmien int jew it-tifel/tifla tiegħek għandha tiġi trattata b'Imreplis sakemm l-ghadd taċ-ċelluli tad-demmm ikun tjeib biżżejjed, kif determinat mit-testijiet tad-demmm. Jekk ma jkunx possibbli li jsiru testijiet tad-demmm biex jiġi ddeterminat l-ghadd taċ-ċelloli tad-demmm, Imreplis jista' jitwaqqaf wara 23 jum konsekuttiv ta' dożaġġ.

Doża individwali tal-pazjent (mcg)	Doża individwali tal-pazjent (mcg) = piż (kg) × doża f' mcg/kg
	• Il-piż attwali tal-ġisem fil-bidu tat-trattament għandu dejjem jintuża fil-kalkolu tad-doża inizjali. • Iddividi mcg totali b'250 mcg/mL biex tiddetermina n-numru ta' mL meħtieġa.
Eżempju ta' adult, jew tifel/tifla jew adolexxent > 40 kg (80 kg piż tal-ġisem)	Doża individwali tal-pazjent (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Se jkun hemm bżonn ta' 560 mcg ta' Imreplis, jiġifieri, 2 kunjetti shaħ ta' Imreplis u tielet kunjett parzjali (il-medicina li jifdal fit-tielet kunjett għandha tintrema). $560 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 2.2 \text{ mL}$. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa siringa ta' 3 mL.
Eżempju ta' tifel/tifla jew adolexxenti 15 – 40 kg (20 kg piż tal-ġisem)	Doża individwali tal-pazjent (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Se jkun hemm bżonn ta' 200 mcg ta' Imreplis, jiġifieri, kunjett parzjali wiehed ta' Imreplis (il-medicina li jifdal fil-kunjett għandha tintrema). $200 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0.80 \text{ mL}$. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa siringa ta' 1 mL.
Eżempju ta' Trabi tat-twelid, trabi jew tfal < 15 kg (5 kg piż tal-ġisem)	Doża individwali tal-pazjent (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Se jkun hemm bżonn ta' 60 mcg ta' Imreplis, jiġifieri, kunjett parzjali wiehed ta' Imreplis (il-medicina li jifdal fil-kunjett għandha tintrema). $60 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0.24 \text{ mL}$. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa siringa ta' 1 mL.
Id-doża tiegħek	Doża individwali tal-pazjent (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg ____ mcg ta' Imreplis se jkunu meħtieġa (____ kunjetti shaħ, u [1 jew l-ebda] kunjett parzjali [armi kwalunkwe medicina li jifdal jekk ikun meħtieġ kunjett parzjali]). $\frac{\text{____ mcg}}{250 \text{ mcg/mL}} = \text{____ mL}$. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa siringa ta' ____ mL

Jekk tiehu aktar Imreplis milli suppost

Ikkuntattja tabib, spiżjar, infermier jew fornitur tal-kura tas-saħħa malli tkun tista'. Fornitur tal-kura tas-saħħa jista' jkun irid jimmonitorjak.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Imreplis

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi pazjenti li jiehdu sargramostim jistgħu jesperjenzaw effetti sekondarji mhux mixtieqa, li l-biċċa l-kbira tagħhom huma ħfief għal moderati u mhux serji.

L-aktar effett sekondarju serju huwa reazzjoni allergika serja (inkluż anaflassi); jekk dan iseħħ fuqek, waqqaf Imreplis u kkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar, lill-infermier(a) jew lill-fornitur tal-kura tas-saħħa immedjament.

Effetti sekondarji importanti oħra huma deni għoli (aktar minn 38 °C), sinjali ta' infezzjoni (bhal tertir bil-bard, ugiġh fil-grizmejn, kongestjoni, imnieher inixxi), li jkollok diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir, thossok hażin, li tiżviluppa raxx estensiv fil-ġilda jew horriqija jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika, li jkollok żieda fil-piż f'daqqa, riglejn jew saqajn minfuħin, jew sinjali oħrajn ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu, ugiġh fis-sider, skumdità fis-sider jew taħbit tal-qalb rapidu jew irregolari. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, ikkuntattja tabib, spiżjar, infermier(a) jew fornitur tal-kura tas-saħħa minnufih.

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10): jinkludu Dijarea, rimettar, thossok qisu għandek l-influenza, thossok għajjen(a) jew dgħajef/dgħajfa, ugiġh fil-muskoli, riżultati anormali ta' testijiet tad-demm, ugiġh ta' ras, ugiġh fid-dahar, telf fil-piż, ugiġh fl-istonku, fsada gastrointestinali, ugiġh fl-għadam, stonku mqalleb, rimettar ta' demm, ugiġh fil-ġogi, ugiġh ġenerali fil-ġisem, ugiġh fil-grizmejn, thossok ittensjat(a) jew inkwetat(a), u fsada fl-għajnejn.

Jista' wkoll ikollok deni ħafif (inqas minn 38 °C) madwar siegħa sa 4 sigħat wara injezzjoni, jew jista' jkollok nefha, ħmura, u/jew skumdità fejn jiġi injettat Imreplis. Il-ġilda tista' ssir ħamra, tkun bl-ugigħ, jew minfuħa. Dan jista' jkun jindika reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni. Normalment, dan ma jkunx jehtieg li tieqaf tiehu sargramostim. Jekk iseħħ reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, ikkuntattja lil tabib, spiżjar, infermier(a) jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa. Jistgħu jittiehdu l-passi li ġejjin biex jiġu evitati aktar reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni:

- Mill-inqas 30 minuta qabel ma tippjana li tinjetta, nehhi Imreplis u kunjetta tal-ilma għall-injezzjonijiet mill-frigġ u hallihom jilħqu temperatura ambjentali qabel tinjetta
- Uża sit tal-injezzjoni differenti kull darba li inti tinjetta
- Evita li thokk il-ġilda qabel jew wara l-injezzjoni

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): Dilatazzjoni tal-vini jew l-arterji tad-demm.

Jekk inti mħasseb/imħassba dwar dawn l-effetti sekondarji jew dwar kwalunkwe effett sekondarju ieħor, ikkuntattja lil tabib, spiżjar, infermier(a) jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa.

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jew lil fornitur tal-kura tas-saħħa ieħor. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif tahzen Imreplis

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Prekawzjonijiet speċjali:

- Jekk il-kunjetti mhux miftuħin jilhqqu temperaturi li ma jaqbzux 25 °C, dawn jibqgħu stabbli sa sena meta jkunu protetti mid-dawl.
- Jekk il-kunjetti mhux miftuħin jilhqqu temperaturi li ma jaqbzux 40 °C, dawn jibqgħu stabbli sa xahar wiehed meta jkunu protetti mid-dawl.
- Tesponix għal aktar minn 1 Gy ta' radjazzjoni jonizzanti. Jekk il-kunjetti mhux miftuħin ikunu esposti għal massimu ta' 1 Gy ta' radjazzjoni jonizzanti, dawn jibqgħu stabbli sa ġimagħtejn f' temperaturi sa 40 °C meta protetti mid-dawl.

Jekk m'għandekx refrigrazzjoni, tista' tahzen il-prodott issigillat f' temperatura ambjentali (15 °C – 25 °C) għal mhux aktar minn sena. Il-kunjetti ssigillati ta' Imreplis li jkunu ġew esposti għal temperaturi ta' aktar minn 25 °C iżda mhux aktar minn 40 °C jistgħu jinżammu għal xahar.

Wara d-dilwizzjoni bl-ilma għall-injezzjonijiet, is-soluzzjoni ta' Imreplis tista' tinħażen fil-frigġ (2 °C – 8 °C) għal massimu ta' 24 siegħa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imreplis

- Is-sustanza attiva hija sargramostim. Kull kunjett tal-ħġieġ fih 250 mcg sargramostim. Wara r-rikostituzzjoni, kull 1 mL fih 250 mcg sargramostim.
- L-eċċipjenti l-oħrajn huma mannitol (E421), sucrose, trometamol, u hydrochloric acid.

Kif jidher Imreplis u l-kontenut tal-pakkett

Imreplis trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni) huwa trab abjad lijoofilizzat ipprovdut f'kartuna li jkun fiha ħames kunjetti tal-ħġieġ b' doża waħda ta' 250 mcg.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Paesel + Lorei GmbH & Co KG
Nordring 11

D-47495 Rheinberg
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Kif thejji u tagħti l-injezzjoni ta' Imreplis

Imreplis se jiġi injettat taħt il-ġilda tiegħek (injezzjoni taħt il-ġilda). It-tabib, l-ispiżjar, l-infermier(a), jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidulek il-volum (mL) li għandu jiġi injettat. Segwi l-istruzzjonijiet kollha pprovduti mit-tabib, mill-ispiżjar, mill-infermier(a) jew minn fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek. Tbidilx id-doża tiegħek jew twaqqafx Imreplis sakemm ma jkunx qalkek biex tagħmel dan tabib, spiżjar(a), infermier(a) jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa.

Il-kunjetti ta' Imreplis huma għal użu ta' darba biss.

Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar minn kunjett wieħed ta' Imreplis għal kull doża skont il-piż tal-pazjent. Bħala eżempju, jekk il-piż ta' pazjent adult ikun ta' 80 kg, se jkunu meħtieġa tliet kunjetti ta' Imreplis u kull kunjett se jkollu bżonn ilma għall-injezzjonijiet biex idewweb il-medicina.

Hawn taħt hawn lista ta' oġġetti li għandhom jintużaw li **mhumix inkluzi** fil-pakkett ta' Imreplis, iżda li huma essenzjali għal amministrazzjoni xierqa:

- Ilma għall-injezzjonijiet f'kunjett jew f'ampulla (dan huwa tip speċjali ta' ilma li jiġi manifatturat speċifikament għall-użu biex jiġu ppreparati medicini għal injezzjonijiet).
- Siringa bil-kejl u li tintrema wara l-użu u labra biex iżżid ilma għall-injezzjonijiet biex tholl Imreplis fil-kunjett. Għandha tintuża labra tal-filtru jekk se tintuża ampulla tal-ħġieġ ta' ilma għall-injezzjonijiet.
- Siringa u labra li jintremew wara l-użu biex tiġi injettata d-doża tas-soluzzjoni ta' Imreplis wara li tkun inħallet bl-ilma għall-injezzjonijiet. Jekk jogħġbok innota li meta tagħzel is-siringa t-tajba, huwa importanti li tiżgura li d-daqs tas-siringa jkun adegwat biex jiġi injettat il-volum meħtieġ tal-medicina. Id-daqsijiet tipiċi tas-siringa (volum totali) huma ta' 2 mL, 3 mL, u 5 mL.
- Pads tal-alkoħol biex tnaddaf il-ġilda tiegħek fis-sit tal- injezzjoni u biex tnaddaf il-parti ta' fuq tal-kunjett(i) u/jew l-ampulla/i
- Ballun tat-tajjar jew garża
- Faxxa adeżiva
- Kontenitur għar-rimi tal-labra u tas-siringa

Amministrazzjoni mill-Persuna li tindokra/mill-Pazjent stess

Imreplis jista' jingħata mill-pazjent stess jew inkella minn persuna li tkun qed tiegħu hsieb lill-pazjent.

Struzzjonijiet komprensivi għall-preparazzjoni u l-ġħoti tal-kunjett ta' Imreplis rikostitwit huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, is-sezzjoni 3, "Kif għandek tuża Imreplis".

Il-kunjett(i) ta' Imreplis u l-oġġetti għall-ġħoti xieraq għandhom jinżammu 'l bogħod minn fejn jistgħu jilhqu t-tfal.

Pass 1: Ipprepara

Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma. Ixxuttahom b'sarvetta nadifa.

Jekk jogħġbok ħares lejn id-data ta' skadenza fuq il-kunjett ta' Imreplys u provvisti oħra biex tiżgura li l-prodott(i) ma jkunx/jkunux skada/skadew.

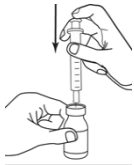
Għal kull doża, poġġi Imreplys u l-ilma għall-injezzjonijiet meħtieġa fuq wiċċ nadif u mdawwal sew u hallihom jilhq u t-temperatura ambjentali qabel ma tipprepara injezzjoni.

- **Tipprowax** issaħħan il-prodotti billi tuża sors tas-sħana bħal ilma sħun jew microwave.
- **Thallix** il-kunjett(i) ta' Imreplys f' dawl dirett. Żomm il-kunjett(i) fil-kaxxa sakemm ikun wasal il-ħin biex jintuża(w).
- **Thawwadx** Imreplys.

Nehħi t-tapp(ijiet) tal-plastik li huma lewn blu skur mill-kunjett ta' Imreplys u l-kaġep/ghotjien mill-kunjett(i) tal-ilma għall-injezzjonijiet . Tneħħix it-tappijiet tal-ħġieġ. Tneħħix iċ-ċirku tal-metall lewn il-fidda madwar il-parti ta' fuq tal-kunjett(i). <i>Il-figura turi pass għal kunjett ta' Imreplys.</i> Jekk tuża ampulla(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet, naddaf b'pad tal-alkoħol qabel ma tiftaħ. Biex tiftaħ ampulla tal-ħġieġ, din għandha tinżamm f'pożizzjoni wieqfa. Iċċekkja li l-fluwidu kollu jitneħħa mill-ghonq tal-ampulla. Jekk le, tektek il-parti ta' fuq tal-ampulla bil-mod sakemm il-fluwidu jerġa' jinżel go fiha. Jekk hemm tikka fuq l-ampulla, kun żgur li t-tikka tkun iħares lil hinn minnek. Uża garża jew xugaman tal-karti biex iżżomm il-parti ta' fuq tal-ampulla, u tipproteġi subgħajk. Żomm l-ampulla f'id waħda, uża l-id l-oħra biex taqsam l-ghonq tal-ampulla lil hinn minnek. Jekk tuża ampulla tal-plastik, dawwar il-parti ta' fuq tal-ampulla sakemm titneħħa	
Naddaf kull tapp tal-flixxun b'pad tal-alkoħol ġdida għal kull kunjett. Halli l-kunjett jinxef bl-arja waħdu (tonfohx fuqu).	

Pass 2. Iġbed l-ilma għall-injezzjoni f'siringa

Irrepeti l-Passi 2 u 3 għal kull kunjett ta' Imreplys meħtieġ għad-doża tiegħek kif preskritt mit-tabib, mill-ispizjar, mill-infermier(a), jew minn fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek. Sib il-labra u s-siringa biex tiġbed l-ilma għall-injezzjonijiet. Għandha tintuża labra tal-filtru jekk tintuża ampulla tal-ħġieġ. Jekk il-labra ma tkunx imwahnha mas-siringa, wahnha mas-siringa bl-ghatu tal-labra għadu mwahnha. <u>Jekk jintuża kunjett tal-ilma għall-injezzjonijiet:</u> Iġbed il-kappa tal-labra dritt u lil hinn minn ġismek. Thalli l-labra tmiss ma' xejn. Iġbed il-planger tas-siringa lura biex iżżid 1 mL ta' arja gos-siringa	
---	---

Dahhal il-labra dritt 'l isfel fiċ-ċentru tat-tapp tal-gomma fuq il-kunjett tal-ilma għall-injezzjonijiet. Aghfas il-plaġer tas-siringa 'l isfel biex timbotta l-arja kollha mis-siringa għal għol-kunjett. Żomm subgħajk fuq il-plaġer sabiex l-arja ma tirritornax lura fis-siringa. Żomm il-labra fil-kunjett u aqleb il-kunjett ta' taħt fuq. Aghmel ċert li l-likwidu qed jgħatti l-ponta tal-labra.	
--	---

Żomm il-kunjett rasu 'l isfel u iġbed lura bil-mod il-plaġer tas-siringa sakemm ikun hemm 1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fil-bettija tas-siringa qabel ma tneħhi s-siringa u l-labra mill-kunjett. Jekk ikun hemm bżieġaq tal-arja fis-siringa, taptap bil-mod fuq il-bettija tas-siringa b'subgħajk sakemm il-bżieġaq tal-arja jitilgħu lejn it-tarf tas-siringa. Imbotta bil-mod il-plaġer 'il fuq biex timbotta l-bżieġaq tal-arja 'l barra mis-siringa. Irrepeti dawn il-passi kif meħtieġ sakemm ikollok 1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fis-siringa mingħajr bżieġaq tal-arja. Nehhi s-siringa bil-labra mwahhla minn mal-kunjett, armi l-kunjett, u mur għall-Pass 3. <u>Jekk tintuża ampulla tal-ilma għall-injezzjonijiet:</u> Iġbed l-għatu tal-labra tal-filtru 'l barra dritt u 'l bogħod minn ġismek. Thalli l-labra tmiss ma' xejn.	
---	---

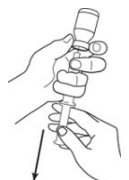
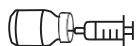
Dahhal il-labra tal-filtru dritt 'l isfel fl-ampulla tal-ilma għall-injezzjonijiet. Aghmel ċert li l-likwidu qed jgħatti l-ponta tal-labra tal-filtru. Iġbed bil-mod lura l-plaġer tas-siringa sakemm 1 mL ilma għall-injezzjoni jkun fil-bettija tas-siringa. Jekk ikun hemm bżieġaq tal-arja fis-siringa, nehhi s-siringa bil-labra tal-filtru mwahhla mill-ampulla u għamilha thares 'l fuq. Taptap bil-mod fuq il-bettija tas-siringa b'subgħajk sakemm il-bżieġaq tal-arja jitilgħu lejn it-tarf tas-siringa. Imbotta bil-mod il-plaġer 'il fuq biex timbotta l-bżieġaq tal-arja 'l barra mis-siringa. Irrepeti dawn il-passi kif meħtieġ sakemm ikollok 1 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet fis-siringa mingħajr bżieġaq tal-arja. Nehhi l-labra tal-filtru mis-siringa. Wahhal labra ġdida (mhemmx bżonn ta' filtru) għall-pass li jmiss. Armi l-ampulla u mur għall-Pass 3.	 
---	---

Pass 3. Holl it-trab ta' Imreplis bl-ilma għall-injezzjonijiet li inti jkun għidt fil-Pass 2.

Dahhal il-labra fuq is-siringa li fiha l-ilma għall-injezzjonijiet minn goċ-ċentru tat-tapp tal-gomma fuq it-tapp tal-kunjett ta' Imreplis. Aghfas bil-mod, il-plaġer tas-siringa 'l isfel sakemm l-ilma kollu għall-injezzjoni mis-siringa jkun fil-kunjett ta' Imreplis. Iġbed is-siringa u l-labra kompletament 'l barra mill-kunjett ta' Imreplis u armi fil-kontenitur tar-rimi tal-labar u tas-siringi.	
Waqt li żżomm il-kunjett ta' Imreplis wieqaf fuq wiċċ ċatt, dawwar bil-mod il-kunjett ta' Imreplis b'mod ċirkolari sakemm it-trab jinhall kompletament u s-soluzzjoni tkun ċara u bla kulur. Thawwad il-kunjett. Ladarba jiġi rrikostitwit, għandu jinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, u għandu jintuża fi żmien 24 siegħa. Tahżnux f'temperatura oghla minn 8 °C. Tagħmlux fil-friza.	

Irrepeti l-Passi 2 u 3 għal kull kunjett ta' Imreplis meħtieġ għad-doża tiegħek kif preskritt mit-tabib, mill-ispizjar(a), mill-infermier(a) jew minn fornitur iehor tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Pass 4. Iġbed is-soluzzjoni ta' Imreplis f'siringa

Erga' ara r-riċetta tiegħek biex tikkonferma liema volum (mL) tas-soluzzjoni ta' Imreplis għandek tinjetta taħt il-ġilda.	
Poġġi l-kunjett(i) tas-soluzzjoni ta' Imreplis fuq wiċċ ċatt. Jekk il-kunjett(i) ikun(u) kiesaħ/keshin, ħalli(om) jishon(jishnu) għat-temperatura ambjentali għal mill-inqas 30 minuta. Naddaf it-tapp(ijiet) tal-kunjett ta' Imreplis b'pad ġdida tal-alkohol. Ħalliha tinxef bl-arja.	
Sib il-labra u s-siringa biex tiġbed is-soluzzjoni ta' Imreplis. Jekk il-labra ma tkunx imwahnha mas-siringa, wahnha mas-siringa bl-għatu tal-labra għadu mwahnha. Iġbed il-kappa tal-labra dritt u lil hinn minn ġismek f'direzzjoni 'il fuq. Thalli l-labra tmiss ma' xejn.	
Żomm il-kunjett(i) tas-soluzzjoni ta' Imreplis f'qagħda wieqfa fuq wiċċ ċatt u daħħal il-labra dritt 'l isfel minn goċ-ċentru tat-tapp.	
Żomm il-labra fil-kunjett u aqleb il-kunjett ta' taħt fuq (jekk ikun meħtieġ). Aghmel ċert li s-soluzzjoni ta' Imreplis tgħatti l-ponta tal-labra. Iġbed bil-mod lura l-plaġer tas-siringa biex timla l-bettija tas-siringa sal-ammont korrett (mL) li jaqbel mad-doża elenkata fuq ir-riċetta li jkun tak it-tabib. Jista' jkun hemm bżonn ta' diversi kunjetti ta' soluzzjoni ta' Imreplis.	
Żomm il-labra fil-kunjett u ċekkja għal bżiežaq tal-arja fis-siringa. Jekk ikun hemm bżiežaq tal-arja fis-siringa, taptap bil-mod fuq il-bettija tas-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżiežaq tal-arja jitilgħu fin-naħa ta' fuq tas-siringa. Aghfas bil-mod il-plaġer biex timbotta l-bżiežaq tal-arja 'l barra mis-siringa. Żomm il-ponta tal-labra fil-likwidu u iġbed il-plaġer lura għan-numru fuq il-bettija tas-siringa li jaqbel mad-doża tiegħek (mL). Irrepeti dawn il-passi kif meħtieġ.	
Iċċekkja mill-ġdid biex taċċerta ruhek li għandek id-doża l-korretta fis-siringa. Huwa importanti li tuża d-doża eżatta li jkun ordnatek it-tabib, l-ispizjar, l-infermier(a), jew fornitur iehor tal-kura tas-saħħa. TNEHHIX il-labra mill-kunjett. Serrah il-kunjett fuq il-ġenb tiegħu bil-labra tkun għadha fil-kunjett.	

Pass 5: Aghżel u pprepara sit għall-injezzjoni

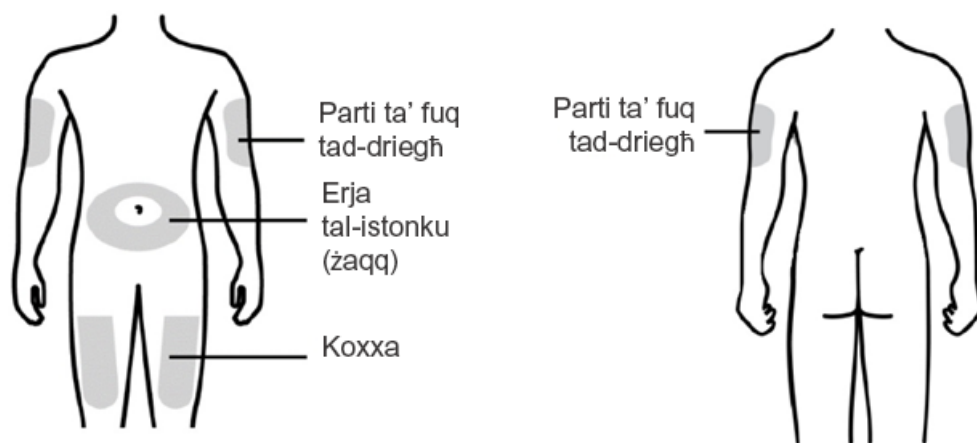
B'pad tal-alkohol, naddaf iż-żona immedjament madwar is-sit tal-injezzjoni li inti qed tippjana li tuża. Halli l-ġilda tiegħek tinxfef. Terġax tmiss din iż-żona qabel tinjetta.

Tużax l-istess żona tas-sit tal-injezzjoni li tkun użajt għall-injezzjoni preċedenti. **Evita** injezzjoni f'żoni fejn il-ġilda hija mahruqa jew maqsuma (b'ulċeri), bl-uġiġħ, imbenġla, hamra, jew iebša. Evita l-injezzjoni f'żoni li jkollhom ċikatriċi jew stretch marks.

Tista' tuża kwalunkwe wieħed mis-siti għall-injezzjoni li ġejjin:

- Koxxa
- Erja tal-istonku ħlief għal żona ta' 5 ċentimetri madwar iż-żokra tiegħek
- Erja ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (biss jekk xi hadd ieħor ikun qed jagħtik l-injezzjoni)

Is-sit ta' għoti preferut għat-trabi u għall-pazjenti pedjatriċi huwa l-koxxa.



Pass 6: Injetta Imrepuls soluzzjoni taht il-ġilda (taht il-ġilda)

Nehhi mill-kunjett is-siringa u l-labra li jkun fiha d-doża ta' Imrepuls tiegħek li jkun ordnalek it-tabib.

Oqros is-sit tal-injezzjoni tiegħek bejn il-behem u l-ewwel saba'. Oqgħod attent(a) li ma tmissx is-sit tal-injezzjoni stess. Żomm il-ġilda maqrusa waqt l-injezzjoni.

Żomm is-siringa bl-id l-oħra tiegħek. Dahhal il-labra fil-ġilda malajr f'angolu ta' 45 sa 90 grad. Aktar ma ddahhal il-labra fil-ġilda maqrusa malajr inqas se jkun hemm skumdità jew uġiġħ.

Billi tagħmel pressjoni bil-mod u kostanti, aghfas il-planger tas-siringa sakemm tiġi injettata s-soluzzjoni kollha ta' Imrepuls.

Meta tlesti, iġbed il-labra bil-mod minn ġol-ġilda tiegħek.

Għatti s-sit b'ballun tat-tajjar jew b'garza jekk ikun hemm id-demm. Applika strixxa adeżiva fuq il-ballun tat-tajjar jew fuq il-garza, jekk ikun meħtieġ. Toghrokx is-sit tal-injezzjoni.

Pass 7: Rimi xieraq

Aghmel dan li ġej: Armi b'mod xieraq il-provvisti kollha kif deskritt hawn taħt. Wara użu wieħed • Armi minnufih is-siringa bil-labra f'kontenitur għar-rimi tal-labra u tas-siringa. • Armi minnufih il-kunjett ta' Imreplis użat f'kontenitur xieraq għall-iskart. • Kun ċert li l-materjali l-oħrajn kollha jintremew f'kontenituri xierqa. Is-siringa, il-labra, il-kunjett ta' Imreplis, u l-ilma għall-injezzjonijiet QATT MA jridu jergġu jintużaw. Jekk ma għandekx kontenitur għar-rimi ta' labra jew siringa, tista' tuża kontenitur domestiku li ma jittaqqabx u li ma jnxxxix. Importanti: Dejjem zomm il-kontenitur għar-rimi tal-labra u s-siringa fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.	
--	--

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI U PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.